

## КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

### 1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Тозинал 5 mg филмирани таблетки  
Tosynal 5 mg film-coated tablets

Тозинал 10 mg филмирани таблетки  
Tosynal 10 mg film-coated tablets

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА	
Кратка характеристика на продукта - Приложение 1	
Към Рег. №	20200021122
Разрешение №	BG (НА) МР-50975-6
Одобрение №	01-07-2020

### 2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Тозинал 5 mg: Всяка таблетка съдържа 5 mg прасугрел (prasugrel).  
Помощни вещества с известно действие: Всяка таблетка съдържа 54,1 mg лактоза (под формата на монохидрат) и 0,18 mg захароза (под формата на стеарат).

Тозинал 10 mg: Всяка таблетка съдържа 10 mg прасугрел (prasugrel).  
Помощни вещества с известно действие: Всяка таблетка съдържа 108,2 mg лактоза (под формата на монохидрат) и 0,36 mg захароза (под формата на стеарат).

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

### 3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирана таблетка.

Тозинал 5 mg: Жълти, продълговати, двойноизпъкнали филмирани таблетки, с вдлъбнато релефно обозначение „F1“ от едната страна, с размери 10,55 x 5,35 mm.

Тозинал 10 mg: Оранжеви, продълговати, двойноизпъкнали филмирани таблетки, с вдлъбнато релефно обозначение „F2“ от едната страна, с размери 13,25 x 6,75 mm.

### 4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

#### 4.1 Терапевтични показания

Тозинал, приложен съвместно с ацетилсалицилова киселина (ASA), е показан за профилактика на атеротромботични събития при възрастни пациенти с остър коронарен синдром (т.е. нестабилна стенокардия, миокарден инфаркт без елевация на ST сегмента [UA/NSTEMI] или миокарден инфаркт с елевация на ST-сегмента [STEMI]), които са подложени на първична или отложена перкутанна коронарна интервенция (percutaneous coronary intervention, PCI).

Моля, вижте т. 5.1 за допълнителна информация.

#### 4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозировка  
Възрастни



Прилагането на Тозинал трябва да започне с еднократна натоварваща доза от 60 mg и след това да продължи в доза 10 mg веднъж дневно. При пациенти с UA/NSTEMI, при които коронарна ангиография се провежда до 48 часа след хоспитализацията, натоварващата доза трябва да бъде приложена само в момента на извършване на PCI (вж. точки 4.4, 4.8 и 5.1). Пациентите, приемащи Тозинал трябва също така да приемат ежедневно и ASA (75 mg до 325 mg).

При пациенти с остър коронарен синдром (ACS), за лечението на които се провежда PCI, предварителното спиране на всеки антиагрегант, включително и на Тозинал, може да има за резултат повишен риск от тромбоза, миокарден инфаркт или смърт поради обуславящото заболяване на пациента. Препоръчва се лечението да бъде до 12 месеца, освен при наличие на клинични показания за спирането на приложението на Тозинал (вж. точки 4.4 и 5.1).

#### *Пациенти $\geq$ 75 годишна възраст*

По принцип, употребата на Тозинал при пациенти на възраст  $\geq$  75 години не се препоръчва. Ако след внимателна индивидуална оценка на съотношението полза/риск, направена от предписващия лекар (вж. точка 4.4), се приеме, че лечението е необходимо за пациенти от възрастовата група  $\geq$  75 години, тогава след натоварващата доза от 60 mg трябва да се предпише намалена поддържаща доза от 5 mg. Пациентите на възраст  $\geq$  75 години са с повишена чувствителност към кървене и имат повишената експозиция на активния метаболит на прасугрел (вж. точки 4.4, 4.8, 5.1 и 5.2).

#### *Пациенти с тегло $<$ 60 kg*

Прилагането на Тозинал трябва да започне с еднократна натоварваща доза от 60 mg и след това да продължи с еднократна дневна доза 5 mg. Не се препоръчва поддържаща доза от 10 mg. Това е дължи на повишената експозиция на активния метаболит на прасугрел и на повишен риск от кървене при пациенти с телесно тегло  $<$  60 kg след прилагане на доза от 10 mg веднъж дневно, в сравнение с пациентите с телесно тегло  $\geq$  60 kg (вж. точки 4.4, 4.8 и 5.2).

#### *Увреждане на бъбреците*

Не е необходима корекция на дозата при пациенти с бъбречно увреждане, включително и пациентите с терминална бъбречна недостатъчност (вж. точка 5.2). Терапевтичният опит при пациенти с бъбречно увреждане е ограничен (вж. точка 4.4).

#### *Чернодробно увреждане*

Не е необходима корекция на дозата при пациенти с леко до умерено чернодробно увреждане (клас А и В по Child Pugh) (вж. точка 5.2). Терапевтичният опит при пациенти с лека до умерена чернодробна дисфункция е ограничен (вж. точка 4.4). Тозинал е противопоказан при пациенти с тежко чернодробно увреждане (клас С по Child Pugh).

#### *Педиатрична популация*

Безопасността и ефикасността на Тозинал при деца на възраст под 18 години не са установени. Наличните данни при деца със сърповидно-клетъчна анемия са ограничени (вж. точка 5.1).

#### Начин на приложение

За перорална употреба. Тозинал може да се прилага по време на хранене или без храна. Прилагането на натоварващата доза от 60 mg прасугрел на гладно може да осигури най-бързото начало на действието (вж. точка 5.2). Не разтрошавайте и не разчупвайте таблетката.

### **4.3 Противопоказания**

Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните



вещества, изброени в точка 6.1.

Активно патологично кървене.

Анамнеза за мозъчен инсулт или преходна исхемична атака (TIA).

Тежко чернодробно увреждане (Клас C по Child Pugh).

#### 4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

##### *Риск от кървене*

В изпитването от фаза III (TRITON) основните изключващи критерии са били риск от кървене; анемия; тромбоцитопения; анамнеза за патологични вътречерепни находки. При пациенти с остри коронарни синдроми, подложени на PCI, които се лекуват с прасугрел и ASA, е установен повишен риск от големи и малки кръвоизливи според системата за класификация TIMI. Поради това, употребата на прасугрел при пациенти с повишен риск от кървене трябва да се обсъжда само когато ползите по отношение на профилактиката на исхемични събития надвишава риска от сериозни кръвотечения. Тези опасения се отнасят най-вече до следните пациенти:

- $\geq 75$  годишна възраст (вж. по-долу).
- с предразположеност към кървене (напр. поради наскоро получена травма, наскоро извършена операция, наскоро настъпило или рецидивиращо кървене от стомашно-чревния тракт или активна пептична язвена болест)
- с телесно тегло  $< 60$  kg (вж. точка 4.2 и 4.8). При тези пациенти не се препоръчва поддържащата доза от 10 mg. Трябва да се използва поддържаща доза 5 mg.
- с едновременно прилагане на лекарствени продукти, които може да повишават риска от кървене, включително перорални антикоагуланти, клопидогрел, нестероидни противовъзпалителни лекарства (НСПВЛ) и фибринолитичи.

При пациенти с активно кървене, при които се изисква противодействие на фармакологичните ефекти на прасугрел, може би ще е подходяща трансфузия на тромбоцити.

По принцип, употребата на прасугрел не се препоръчва при пациенти  $\geq 75$  годишна възраст и може да се осъществи само с повишено внимание след щателна индивидуална оценка на съотношението полза/риск от страна на предписващия лекар, която да установи, че ползата по отношение на профилактиката на исхемични събития надвишава риска от сериозно кървене. В клиничното изпитване от фаза III при тези пациенти е съществувал по-висок риск от кървене, включително фатално кръвотечение, в сравнение с пациентите на възраст  $< 75$  години. В случай, че бъде предписан, трябва да се използва по-ниската поддържаща доза, а именно 5 mg; поддържащата доза от 10 mg не се препоръчва (вж. точки 4.2 и 4.8).

Терапевтичният опит с прасугрел при пациенти с бъбречно увреждане (включително и с терминално бъбречно увреждане), както и при пациенти с умерено чернодробно увреждане, е ограничен. При такива пациенти е възможно да е налице повишен риск от кървене. Затова, при такива пациенти прасугрел трябва да се използва с повишено внимание.

На пациентите трябва да се каже, че е възможно по време на употребата на прасугрел (в комбинация с ASA) спирането на кръвотечение да отнеме по-дълго от обичайното и че трябва да съобщават за всички необичайни случаи на кървене (по място или продължителност) на своя лекар.

##### *Риск от кървене, свързан с времето на прилагане на натоварващата доза при NSTEMI*

В клинично изпитване върху пациенти с NSTEMI (проучването ACCOAST), при което е планирано пациентите да се подложат на коронарна ангиография от 2 до 48 часа след



рандомизация, прилагането на натоварващата доза прасугрел средно 4 часа преди коронарната ангиография, е довело до повишен риск от тежко и леки перипроцедурни кръвотечения в сравнение с прилагането на натоварващата доза прасугрел в момента на извършване на PCI. Затова, при пациенти с UA/NSTEMI, при които коронарна ангиография се провежда до 48 часа след хоспитализацията, натоварващата доза трябва да бъде приложена в момента на извършване на PCI. (вж. точка 4.2, 4.8 и 5.1).

#### *Хирургия*

Пациентите трябва да бъдат посъветвани да информират лекарите и денталните медици, че приемат прасугрел преди насрочване на каквито и да са хирургични операции и преди прием на всякакви нови лекарства. Ако на пациента предстои планова операция и антиагрегантното действие е нежелано, прилагането на прасугрел трябва да бъде спряно минимум 7 дни преди операцията. При пациенти, които се подлагат на CABG (коронарен артериовенозен байпас) до 7 дни от спиране на приема на прасугрел може да се наблюдават повишена честота (3-кратно) и тежест на кървенето (вж. точка 4.8). Ползите и рисковете от прасугрел трябва да се обсъдят внимателно при пациенти с недефинирана коронарна анатомия и вероятност за провеждане на спешна CABG.

#### *Свръхчувствителност, включително ангиоедем*

Реакции на свръхчувствителност, включително ангиоедем, са съобщавани при пациенти, получаващи прасугрел, включително и при пациенти с анамнеза за реакции на свръхчувствителност към клопидогрел. Съветва се провеждане на следене за признаци на свръхчувствителност при пациенти с известна алергия към тиенопиридини (вж. точка 4.8).

#### *Тромботична тромбоцитопенична пурпура (ТТР)*

При употреба на прасугрел се съобщава за ТТР. ТТР е сериозно състояние и налага незабавно лечение.

#### *Морфин и други опиоиди*

Намалена ефикасност на прасугрел е наблюдавана при пациенти, при които едновременно се прилагат прасугрел и морфин (вж. точка 4.5).

#### *Лактоза*

Пациенти с редки наследствени проблеми, а именно непоносимост към галактоза, тотален лактазен дефицит или глюкозо-галактозна малабсорбция, не трябва да приемат това лекарство.

#### *Захароза*

Пациенти с редки наследствени проблеми, а именно непоносимост към фруктоза, глюкозо-галактозна малабсорбция или захарозо-изомалтазна недостатъчност, не трябва да приемат това лекарство.

#### *Натрий*

Този лекарствен продукт съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) в таблетка, т.е. на практика не съдържа натрий.

### **4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие**

#### *Варфарин:*

Едновременното прилагане на прасугрел с кумаринови производни, различни от варфарин, не е проучвано. Поради потенциал от повишен риск от кървене, е необходимо повишено



внимание при едновременно прилагане на варфарин (или други кумаринови производни) с прасугрел (вж. точка 4.4).

*Нестероидни противовъзпалителни лекарства (НСПВЛ):*

Едновременното прилагане с хронично използвани НСПВЛ не е проучвано. Поради потенциал от повишен риск от кървене, е необходимо повишено внимание при едновременно хронично прилагане на НСПВЛ (включително инхибитори на COX-2) с прасугрел (вж. точка 4.4).

Прасугрел може да се прилага съвместно с лекарствени продукти, които се метаболизират от цитохром P450-ензими (включително статини), или лекарствени продукти, които са индуктори или инхибитори на цитохром P450 ензимите. Прасугрел може също така да се използва съвместно с ASA, хепарин, дигоксин и лекарствени продукти, които повишават стомашното pH, включително инхибитори на протонната помпа и H<sub>2</sub> блокери. Въпреки, че не са провеждани специфични проучвания за взаимодействия, в клинични изпитвания от фаза III прасугрел е прилаган съвместно с нискомолекулен хепарин, бивалирудин и инхибитори на GP IIb/IIIa (липсва информация относно типа на използвания инхибитор на GP IIb/IIIa) и липсват данни за клинично значими нежелани взаимодействия.

Ефект на други лекарствени продукти върху прасугрел

*Ацетилсалицилова киселина:*

Прасугрел е предназначен да се прилага съвместно с ацетилсалицилова киселина (ASA). Въпреки, че са възможни фармакодинамични взаимодействия с ASA, които да доведат до повишен риск от кървене, доказателствата за ефикасността и безопасността на прасугрел произхождат от пациенти, които са провеждали съвместно лечение с ASA.

*Хепарин:*

Еднократна интравенозна болус доза нефракциониран хепарин (100 U/kg) не води до съществена промяна на медираното от прасугрел инхибиране на тромбоцитната агрегация. Аналогично, прасугрел не води до значителна промяна на ефекта на хепарина върху показателите на коагулацията. Ето защо, двата лекарствени продукта може да се прилагат едновременно. Възможен е повишен риск от кървене при едновременно прилагане на прасугрел с хепарин.

*Статини:*

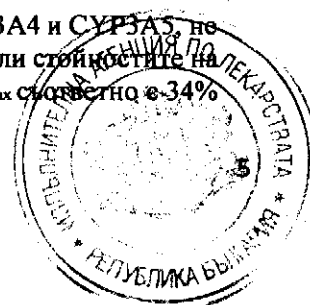
Аторвастатин (80 mg дневно) не променя фармакокинетиката на прасугрел и причиненото от него инхибиране на тромбоцитната агрегация. Затова, не се предполага статините, които са субстрати на CYP3A да имат ефект върху фармакокинетиката на прасугрел или на причиненото от него инхибиране на тромбоцитната агрегация.

*Лекарствени продукти, които повишават стомашното pH:*

Ежедневното едновременно прилагане на ранитидин (вид H<sub>2</sub> блокер) или на лансопразол (инхибитор на протонната помпа) не променя AUC и T<sub>max</sub> на активния метаболит на прасугрел, но намалява C<sub>max</sub> съответно с 14% и 29%. В клинично изпитване от фаза III, прасугрел е прилаган независимо от едновременната употреба на инхибитори на протонната помпа или на H<sub>2</sub> блокер. Прилагането на натоварващата доза от 60 mg прасугрел без едновременна употреба на инхибитори на протонната помпа може да осигури най-бързото начало на действието.

*Инхибитори на CYP3A:*

Кетоконазол (400 mg дневно), който е селективен и мощен инхибитор на CYP3A4 и CYP3A5, не променя медираното от прасугрел инхибиране на тромбоцитната агрегация или стойностите на AUC и T<sub>max</sub> на активния метаболит на прасугрел, но води до намаляване на C<sub>max</sub> съответно с 34%



до 46%. Ето защо, не се предполага, че инхибиторите на CYP3A, като например азоловите антимикотични средства, HIV протеазните инхибитори, кларитромицин, телитромицин, верапамил, дилтиазем, индинавир, ципрофлоксацин и сок от грейпфрут имат съществен ефект върху фармакокинетиката на активния метаболит.

#### *Индуктори на цитохром P450:*

Рифампицин (600 mg дневно), който е мощен индуктор на CYP3A и CYP2B6 и индуктор на CYP2C9, CYP2C19 и CYP2C8, не причинява значителна промяна във фармакокинетиката на прасугрел. Ето защо, не се предполага, че познатите индуктори на CYP3A, като например рифампицин, карбамазепин и други индуктори на цитохром P450 може да имат значителен ефект върху фармакокинетиката на активния метаболит.

#### *Морфин и други опиоиди:*

Забавената и намалена експозиция на перорални инхибитори на P2Y12, включително прасугрел и неговия активен метаболит, е наблюдавана при пациенти с остър коронарен синдром, лекувани с морфин. Това взаимодействие може да е свързано с намалена стомашно-чревна моторика и се отнася и за други опиоиди. Клиничното значение не е установено, но данните показват потенциал за намаляване на ефикасността на прасугрел при пациенти, при които прасугрел се прилага едновременно с морфин. При пациенти с остър коронарен синдром, при които морфинът не може да бъде оттеглен и се приема, че бързото инхибиране на P2Y12 е от критично значение, може да се обмисли прилагане на парентерален инхибитор на P2Y12.

#### Ефект на прасугрел върху други лекарствени продукти

##### *Дигоксин:*

Прасугрел няма клинично значим ефект върху фармакокинетиката на дигоксин.

##### *Лекарствени продукти, метаболизирани от CYP2C9:*

Прасугрел не инхибира CYP2C9, тъй като не повлиява на фармакокинетиката на S-варфарин. Поради потенциал от повишен риск от кървене, е необходимо повишено внимание при едновременно прилагане на варфарин и прасугрел (вж. точка 4.4).

##### *Лекарствени продукти, метаболизирани от CYP2B6:*

Прасугрел е слаб инхибитор на CYP2B6. При здрави индивиди прасугрел води до намаление с 23% на експозицията на хидроксипропион, който е CYP2B6-медиран метаболит на бупропиона. Този ефект вероятно би бил причина за опасения от клинична гледна точка, само когато прасугрел се прилага едновременно с лекарствени продукти, за които единственият метаболитен път е CYP2B6 и които имат тесен терапевтичен индекс (напр. циклофосфамид, ефавиренц).

#### **4.6 Фертилитет, бременност и кърмене**

Не са провеждани клинични изпитвания при бременни и кърмещи жени.

##### Бременност

Проучванията при животни не показват преки или непреки вредни ефекти, свързани с бременността, развитието на ембриона/плода, раждането или постнаталното развитие (вж. точка 5.3). Тъй като проучванията при животни не винаги са показателни по отношение на отговора при хора, прасугрел може да се използва по време на бременност само ако потенциалните полза за майката надвишава потенциалния риск за плода.



### Кърмене

Не е известно дали прасугрел се екскретира в кърмата. Проучванията при животни са показали екскреция на прасугрел в млякото. Не се препоръчва употребата на прасугрел в периода на кърмене.

### Фертилитет

Прасугрел няма ефект върху фертилитета на мъжки и женски плъхове при перорални дози до експозиции, които са 240 пъти по-големи от препоръчителната поддържаща дневна доза при хора (на база mg/m<sup>2</sup>).

### **4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини**

Очаква се, че прасугрел не повлиява или повлиява пренебрежимо способността за шофиране и работа с машини.

### **4.8. Нежелани лекарствени реакции**

#### *Обобщен профил на безопасността*

Безопасността при пациенти с остър коронарен синдром, подложени на PCI е оценена при едно контролирано с клопидогрел проучване (TRITON), при което 6741 пациенти са лекувани с прасугрел (60 mg натоварваща доза и 10 mg веднъж дневно поддържаща доза) за време с медиана 14,5 месеца (5802 пациенти са лекувани в продължение на повече от 6 месеца, 4136 пациенти са лекувани повече от 1 година). Честотата на прекратяване на лечението поради нежелани събития е 7,2% при прасугрел и 6,3% при клопидогрел. От тези събития, кървенето е било най-честата нежелана реакция и за двете лекарства, довела до прекратяване на приема на лекарствения продукт (2,5% при прасугрел и 1,4% при клопидогрел).

#### Кървене

#### *Кървене, свързано с трансплантат за некоронарен байпас (CABG)*

При TRITON честотата на пациентите, при които е имало събитие на кървене, несвързано с CABG, е показана на Таблица 1. Честотата на несвързаните с CABG тежки случаи на кървене по TIMI, включително животозастрашаващи и фатални, както и леките случаи на кървене по TIMI е била статистически значимо по-висока при участниците, лекувани с прасугрел, отколкото с клопидогрел в популациите с UA/NSTEMI и всички видове ACS. В популацията със STEMI не е наблюдавана статистически значима разлика. Най-честата локализация на спонтанно кървене е стомашно-чревния тракт (1,7% честота при прасугрел и 1,3% честота при клопидогрел); най-честата локализация на провокирано кървене е било мястото на артериална пункция (1,3% честота при прасугрел и 1,2% при клопидогрел).

Таблица 1: Честота на несвързаните с CABG случаи на кървене<sup>a</sup> (% пациенти)

Събития	Всички		UA/NSTEMI		STEMI	
	Прасугрел <sup>b</sup> +ASA (N = 6741)	Клопидогрел <sup>b</sup> +ASA (N = 6716)	Прасугрел <sup>b</sup> +ASA (N = 5001)	Клопидогрел <sup>b</sup> +ASA (N = 4980)	Прасугрел <sup>b</sup> +ASA (N = 1740)	Клопидогрел <sup>b</sup> +ASA (N = 1736)
Тежко кървене според TIMI <sup>c</sup>	2,2	1,7	2,2	1,6	2,2	2,0
Животозастрашаващо <sup>d</sup>	1,3	0,8	1,3	0,8	1,2	1,0
Фатално	0,3	0,1	0,3	0,1	0,4	0,2
Симптоматично ВЧК <sup>e</sup>	0,3	0,3	0,3	0,3	0,2	0,2



Изискващи инотропи	0,3	0,1	0,3	0,1	0,3	0,2
Изискващи хирургична интервенция	0,3	0,3	0,3	0,3	0,1	0,2
Изискващи трансфузия ( $\geq 4$ единици)	0,7	0,5	0,6	0,3	0,8	0,8
Леко кървене по TIMI <sup>f</sup>	2,4	1,9	2,3	1,6	2,7	2,6

a Централно преценени събития, дефинирани според критериите на Групата за проучване на тромболита при миокарден инфаркт (Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) Study Group).

b Използвани са други стандартни терапии, според нуждите.

c Всеки вътречерепен кръвоизлив или всяка клинична проява на кървене, свързано със спадане на хемоглобина  $\geq 5$  g/dl.

d Животозастрашаващото кървене е подгрупа на тежкото кървене според TIMI и включва посочените по-долу видове. Пациентите може да бъдат изброявани в повече от един ред.

e ВЧК=вътречерепен кръвоизлив.

f Клинична проява на кървене, свързано със спадане на хемоглобина  $\geq 3$  g/dl, но  $< 5$  g/dl.

#### Пациенти $\geq 75$ годишна възраст

Честоти на случаите на тежко или леко кървене по TIMI, което не е свързано с CABG:

Възраст	Прасугрел 10 mg	Клопидогрел 75 mg
$\geq 75$ години (N=1785)*	9,0% (1,0% фатални)	6,9% (0,1% фатални)
$< 75$ години (N=11672)*	3,8% (0,2% фатални)	2,9% (0,1% фатални)
$< 75$ години (N=7180)**	2,0% (0,1% фатални) <sup>a</sup>	1,3% (0,1% фатални)
	Прасугрел 5 mg	Клопидогрел 75 mg
$\geq 75$ години (N=2060)**	2,6% (0,3% фатални)	3,0% (0,5% фатални)

\*Проучване TRITON при пациенти с ACS, подложени на PCI

\*\*Проучване TRILOGY-ACS при пациенти, които не са подложени на PCI (вж. 5.1):

a 10 mg прасугрел; 5 mg прасугрел, ако  $< 60$  kg

#### Пациенти $< 60$ kg

Честоти на случаите на тежко или леко кървене по TIMI, което не е свързано с CABG:

Тегло	Прасугрел 10 mg	Клопидогрел 75 mg
$< 60$ kg (N=664)*	10,1% (0% фатални)	6,5% (0,3% фатални)
$\geq 60$ kg (N=12672)*	4,2% (0,3% фатални)	3,3% (0,1% фатални)
$\geq 60$ kg (N=7845)**	2,2% (0,2% фатални) <sup>a</sup>	1,6% (0,2% фатални)
	Прасугрел 5 mg	Клопидогрел 75 mg
$< 60$ kg (N=1391)**	1,4% (0,1% fatal)	2,2% (0,3% фатални)

\*Проучване TRITON при пациенти с ACS, подложени на PCI

\*\*Проучване TRILOGY-ACS при пациенти, които не са подложени на PCI (вж. 5.1):

a 10 mg прасугрел; 5 mg прасугрел, ако  $\geq 75$  годишна възраст

#### Пациенти $\geq 60$ kg и възраст $< 75$ години

При пациенти  $\geq 60$  kg и възраст  $< 75$  години, честотите на несвързаните с CABG тежки или леки случаи на кървене по TIMI е била 3,6% при прасугрел и 2,8% при клопидогрел; честотите на фаталните случаи на кървене са били съответно 0,2% при прасугрел и 0,1% при клопидогрел.

#### Свързано с CABG кървене

При клинично изпитване от фаза III 437 пациенти са били подложени на CABG в хода на изпитването. При тези пациенти честотата на свързани с CABG тежки или леки случаи на





кървене по TIMI е била 14,1% в групата на прасугрел и 4,5% в групата на клопидогрел. Повисокият риск от събития на кървене при участниците, лекувани с прасугрел се задържа до 7 дни след най-скоро приложената доза от изпитваното лекарство. При пациенти, на които дозата от тиенопиридин е приложена до 3 дни преди CABG, честотите на тежките и леките случаи на кървене по TIMI са били 26,7% (12 от 45 пациенти) в групата на прасугрел в сравнение с 5,0% (3 от 60 пациенти) в групата на клопидогрел. При пациентите, които са получили последната си доза от тиенопиридин от 4 до 7 дни преди CABG, честотите са намалели до 11,3% (9 от 80 пациенти) в групата на прасугрел и до 3,4% (3 от 89 пациенти) в групата на клопидогрел. След 7-ия ден от прекратяване на приложението на лекарството, наблюдаваните честоти на свързани с CABG кръвотечения са били сходни в двете лекувани групи (вж. точка 4.4).

**Риск от кървене, свързан с времето на прилагане на натоварващата доза при NSTEMI**

При клинично проучване при пациенти с NSTEMI (проучването ACCOAST), в което коронарна ангиография на пациентите е насрочена в рамките на 2 до 48 часа след рандомизирането, онези пациенти, които са получили натоварваща доза 30 mg средно около 4 часа преди коронарната ангиография, последвана от натоварваща доза 30 mg по време на осъществяване на PCI, са показали повишен риск от несвързано с CABG перипроцедурно кървене и липса на допълнителна полза в сравнение с пациентите, на които е била приложена натоварваща доза 60 mg по време на осъществяване на PCI (вж. точки 4.2 и 4.4). Честотата на несвързаните с CABG събития на кървене по TIMI за периода до 7-ия ден при тези пациенти са следните:

Нежелана реакция	Прасугрел преди Коронарна ангиография <sup>a</sup> (N=2037) %	Прасугрел в момента на PCI <sup>a</sup> (N=1996) %
Тежко кървене според TIMI <sup>b</sup>	1,3	0,5
Животозастрашаващо <sup>c</sup>	0,8	0,2
Фатално	0,1	0,0
Симптоматичен ВЧК <sup>d</sup>	0,0	0,0
Необходимост от инотропи	0,3	0,2
Необходимост от хирургична интервенция	0,4	0,1
Необходимост от преливане (≥4 единици)	0,3	0,1
леко кървене по TIMI <sup>e</sup>	1,7	0,6

<sup>a</sup> Използвани са други стандартни терапии, според нуждите. Протоколът на клиничното изпитване осигурява на всички пациенти да получават аспирин и дневна поддържаща доза прасугрел.

<sup>b</sup> Всеки вътречерепен кръвоизлив или всяка клинична проява на кървене, свързано със спадане на хемоглобина ≥5 g/dl.

<sup>c</sup> Животозастрашаващото кървене е подгрупа на тежкото кървене според TIMI и включва посочените по-долу видове. Пациентите може да бъдат изброявани в повече от един ред.

<sup>d</sup> ВЧК=вътречерепен кръвоизлив.

<sup>e</sup> Клинична проява на кървене, свързано със спадане на хемоглобина ≥3 g/dl, но <5 g/dl.

**Табличен списък на нежеланите реакции**

В Таблица 2 е представено кратко описание на хеморагичните и нехеморагични нежелани реакции в изпитването TRITON, и такива, които са съобщени спонтанно, класифицирани по честота в системноорганен клас. Честотите са определени според следната конвенция:



много чести ( $\geq 1/10$ ); чести ( $\geq 1/100$  до  $< 1/10$ ); нечести ( $\geq 1/1000$  до  $< 1/100$ ); редки ( $\geq 1/10\ 000$  до  $< 1/1\ 000$ ); много редки ( $< 1/10\ 000$ ); и с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка).

Таблица 2: Хеморагични и нехеморагични нежелани реакции

Системоорганен клас	Чести	Нечести	Редки	С неизвестна честота
Нарушения на кръвта и лимфната система	Анемия		Тромбоцитопения	Тромботична тромбоцитопенична пурпура (ТТР) - вж. точка 4.4
Нарушения на имунната система		Свърхчувствителност, включително ангиоедем		
Нарушения на очите		Кървоизлив в окото		
Съдови нарушения	Хематом			
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения	Епистаксис (Кървотечение от носа)	Хемоптиза		
Стомашно-чревни нарушения	Стомашно-чревен кървоизлив	Ретроперитонеален кървоизлив Ректален кървоизлив, Хематохезия, Кървене от венците		
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Обрив Екхимоза			
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища	Хематурия			
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Хематом на място на пункция на кръвоносния съд Кървоизлив на мястото на пункцията			
Наранявания, отравяния и процедурни усложнения	Контузия	Постпроцедурен кървоизлив	Подкожен хематом	

При пациенти с анамнеза или без анамнеза за преходна исхемична атака (ТИА) ли мозъчен инсулт, честотата на мозъчен инсулт според клинично изпитване от фаза III е следната (вж. точка 4.4):



Анамнеза за ТИА или мозъчен инсулт	Прасугрел	Клопидогрел
Да (N=518)	6,5% (2,3% ВЧК*)	1,2% (0% ВЧК*)
Не (N=13090)	0,9% ( 0,2% ВЧК*)	1,0% (0,3% ВЧК*)

\* ВЧК=вътречерепен кръвоизлив.

#### Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез:

Изпълнителна агенция по лекарствата

ул. „Дамян Груев“ № 8

1303 София

Тел.: +359 2 8903417

уебсайт: [www.bda.bg](http://www.bda.bg)

#### **4.9 Предозиране**

Предозирането на прасугрел може да доведе до удължено време на кървене и последващи усложнения от кървене. Липсват данни за елиминиране на фармакологичния ефект на прасугрел, но ако са необходими бързи мерки за корекция на удълженото време на кървене, може да се обмисли трансфузия на тромбоцити и/или други кръвни продукти.

### **5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА**

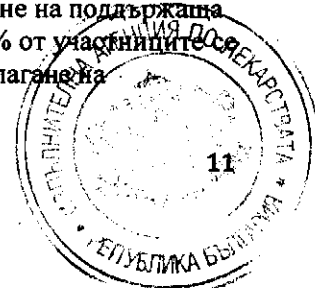
#### **5.1 Фармакодинамични свойства**

Фармакотерапевтична група: Инхибитори на тромбоцитната агрегация с изключение на хепарин, АТС код: B01AC22.

#### Механизъм на действие / Фармакодинамични ефекти

Прасугрел е инхибитор на тромбоцитната активация и агрегация чрез необратимо свързване на активния му метаболит с рецепторите за АДФ от клас P2Y<sub>12</sub> върху тромбоцитите. Тъй като тромбоцитите участват в започването и/или еволюцията на тромбозни усложнения при атеросклеротична болест, инхибирането на тромбоцитната функция може да има за резултат намаляване на честотата на сърдечносъдовите събития, като смърт, миокарден инфаркт или мозъчен инсулт.

След прилагане на натоварваща доза от 60 mg прасугрел инхибирането на АДФ-индуцираната агрегация на тромбоцитите започва на 15-та минута при 5 µmol/l АДФ и на 30-та минута при 20 µmol/l АДФ. Максимално инхибиране под действието на прасугрел на АДП-индуцираната агрегация на тромбоцитите е 83% при 5 µmol/l АДП и 79% при 20 µmol/l АДП, като и в двата случая 89% от здравите индивиди и пациентите със стабилна атеросклероза постигат минимум 50% инхибиране на агрегацията на тромбоцитите до 1 час. Поддържаното от прасугрел инхибиране на агрегацията на тромбоцитите показва малки интериндивидуални (9%) и интраиндивидуални (12%) различия както при 5 µmol/l, така и при 20 µmol/l АДП. В стационарно състояние, средната стойност на инхибиране на агрегацията на тромбоцитите е съответно 74% и 69% при 5 µmol/l АДФ и 20 µmol/l АДФ и се постига от 3 до 5 дни след прилагане на поддържаща доза от 10 mg прасугрел, предшествана от натоварваща доза 60 mg. При над 98% от участниците се установява ≥ 20% инхибиране на агрегацията на тромбоцитите по време на прилагане на



поддържащата доза.

Агрегацията на тромбоцитите постепенно се възстановява до стойностите преди започване на лечението от 7 до 9 дни след лечение с прилагане на еднократна натоварваща доза от 60 mg прасугрел и в рамките на 5 дни след прекратяване на поддържащата доза при стационарно състояние.

Данни за преминаване от един към друг лекарствен продукт: След прилагане на 75 mg клопидогрел веднъж дневно в продължение на 10 дни, 40 здрави доброволци са преминали на прасугрел 10 mg веднъж дневно с или без натоварваща доза 60 mg. Подобно или по-високо инхибиране на агрегацията на тромбоцитите е наблюдавано и с прасугрел. Директното преминаване на прасугрел с натоварваща доза 60 mg води до възможно най-бързо начало на по-висока степен на инхибиране на тромбоцитите. След прилагане на натоварваща доза от 900 mg клопидогрел (с ASA), 56 участници с ACS с лекувани в продължение на 14 дни или с прасугрел 10 mg веднъж дневно или с клопидогрел 150 mg веднъж дневно, а след това са прехвърлени съответно или на клопидогрел 150 mg или на прасугрел 10 mg за още 14 дни. По-високата степен на инхибиране на агрегацията на тромбоцитите се наблюдава при пациенти, преминали на прасугрел 10 mg в сравнение с тези, лекувани с клопидогрел 150 mg. В проучване върху 276 пациенти с ACS, овладявани с PCI, преминаването от началната натоварваща доза от 600 mg клопидогрел или плацебо, приложени в момента на представяне в болницата преди коронарната ангиография към натоварваща доза от 60 mg прасугрел, приложен в момента на перкутанната коронарна интервенция води до подобно повишаване на агрегацията на тромбоцитите за периода на провеждане на проучването с продължителност 72 часа.

#### Клинична ефикасност и безопасност

##### Остър коронарен синдром (ACS)

Проучването от фаза III TRITON сравнява прасугрел с клопидогрел, като и двата лекарствени продукта са прилагани едновременно с ASA и други стандартни лечения. TRITON е проучване с 13 608 пациенти, многоцентрово, многонационално, рандомизирано, двойно слъпо, и паралелногрупово. Пациентите са имали ACS с умерено висок риск UA, NSTEMI, или STEMI и са лекувани чрез PCI.

Пациентите с UA/NSTEMI до 72 часа от симптомите или със STEMI между 12 часа и 14 дни от симптомите са рандомизирани след установяване на коронарната анатомия. Пациентите със STEMI до 12 часа от поява на симптомите и планирани за първична PCI са могли да бъдат рандомизирани без установяване на коронарната анатомия. При всички пациенти натоварващата доза е могло да бъде прилагана по всяко време между рандомизирането и 1 час след като пациентът е напуснал катетъризационната лаборатория.

Пациентите, рандомизирани да получават прасугрел (натоварваща доза от 60 mg, последвана от 10 mg веднъж дневно) или клопидогрел (натоварваща доза от 300 mg, последвана от 75 mg веднъж дневно) са лекувани с срок с медиана 14,5 месеца (максимум 15 месеца с минимално проследяване 6 месеца). Заедно с това, пациентите са получавали и ASA (75 mg до 325 mg веднъж дневно). Употребата на тиенопиридин до 5 дни преди включване в проучването е била изключващ критерий. Други лекарства, като хепарин и инхибитори на GPIIb/IIIa, са прилагани по преценка на лекаря. Приблизително 40% от пациентите (във всяка от лекуваните групи) са получавали инхибитори на GPIIb/IIIa като поддръжка за PCI (липсва информацията относно типа на използвания инхибитор на GP IIb/IIIa). Приблизително 98% от пациентите (във всяка от лекуваните групи) са получавали антитромбини (хепарин, ниски дози нискомолекулен хепарин, бивалирудин или други средства) като пряка поддръжка на PCI.



Основната мярка за резултата в изпитването е било времето до първа поява на сърдечносъдова (CV) смърт, нефатален миокарден инфаркт (MI) или нефатален мозъчен инсулт. Анализът на съставната крайна оценка в цялата популация с ACS (комбинирани кохорти с UA/NSTEMI и STEMI) е била зависима от проявата на статистическо превъзходство на прасугрел спрямо клопидогрел в кохортата с UA/NSTEMI ( $p < 0,05$ ).

Цялата популация с ACS:

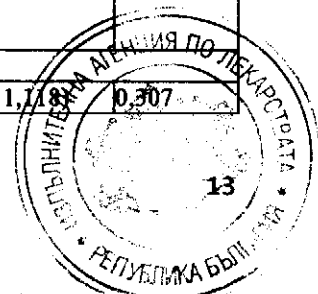
Прасугрел показва превъзходство по отношение на ефикасността в сравнение с клопидогрел при намаляване на събитията, съставляващи първичния съставен резултат, както и предварително определените събития от второстепенния резултат, включително и тромбоза на стента (вж. Таблица 3). Ползата от прасугрел се проявява в рамките на първите 3 дни и се задържа до края на проучването. Превъзходството по отношение на ефикасността се съпътства от повишаване на случаите на тежко кървене (вж. точки 4.4 и 4.8). Популацията от пациенти е съставена от 92% от европейската раса, 26% жени и 39% хора  $\geq 65$  годишна възраст. Ползите, свързани с прасугрел са независими от употребата на други остри и дългосрочни сърдечносъдови терапии, включително хепарин/нискомолекулен хепарин, бивалирудин, интравенозни инхибитори на GPIIb/IIIa, намаляващи липидите лекарствени продукти, бета-блокери и инхибитори на ангиотензин конвертиращия ензим. Ефикасността на прасугрел е независима от дозата на ASA (75 mg до 325 mg веднъж дневно). Употребата на перорални антикоагуланти, невключени в проучването антиагреганти и хронично използвани НСПВЛ не е била разрешена в проучването TRITON. В цялата популация с ACS прасугрел е свързан с по-ниска честота на сърдечносъдова смърт, нефатален MI или нефатален мозъчен инсулт в сравнение с клопидогрел, независимо от характеристиките преди започване на лечението като възраст, пол, телесно тегло, географски регион, употреба на инхибитори на GPIIb/IIIa и вида на стена. Ползата се дължи предимно на статистически значимо намаляване на нефаталните MI (вж. Таблица 3). Участниците с диабет са показали статистически значимо намаляване на първостепенния и на всички второстепенни съставни критерии за оценка.

Наблюдаваната полза от прасугрел при пациенти  $\geq 75$  годишна възраст е по-малка, отколкото наблюдаваната при пациенти  $< 75$  години. Пациентите  $\geq 75$  години са били с повишен риск от кървене, включително фатално (вж. точки 4.2, 4.4 и 4.8). Пациентите  $\geq 75$  години, при които ползата от прасугрел е била по-ясно видима, включва болните от диабет, тези със STEMI, с повишен риск от тромбоза на стента или рецидивиращи събития.

Пациентите с анамнеза за TIA или анамнеза за исхемичен инсулт повече от 3 месеца преди лечението с прасугрел, не са получили намаляване на първичния съставен критерий за крайна оценка.

**Таблица 3: Пациенти със събития, приети за краен резултат при първичния анализ на TRITON**

Събития, приети за краен резултат	Прасугрел +ASA	Клопидогрел +ASA	Съотношение на риска (HR) (95% ДИ)	p-стойност
<b>Всички ACS</b>	(N = 6813) %	(N = 6795) %		
Първични съставни събития, приети като краен резултат Сърдечносъдова (CV) смърт, нефатален MI или нефатален мозъчен инсулт	9,4	11,5	0,812 (0,732; 0,902)	< 0,001
<b>Първични индивидуални събития, приети за краен резултат</b>				
CV смърт	2,0	2,2	0,886 (0,701; 1,118)	0,307



Нефатален МІ	7,0	9,1	0,757 (0,672; 0,853)	< 0,001
Нефатален мозъчен инсулт	0,9	0,9	1,016 (0,712; 1,451)	0,930
<b>UA/NSTEMI</b> Първични съставни събития, приети за краен резултат	(N = 5044) %	(N = 5030) %		
CV смърт, нефатален МІ или нефатален мозъчен инсулт	9,3	11,2	0,820 (0,726; 0,927)	0,002
CV смърт	1,8	1,8	0,979 (0,732; 1,309)	0,885
Нефатален МІ	7,1	9,2	0,761 (0,663; 0,873)	< 0,001
Нефатален мозъчен инсулт	0,8	0,8	0,979 (0,633; 1,513)	0,922
<b>STEMI</b> Първични съставни събития, приети за краен резултат	(N = 1769) %	(N = 1765) %		
CV смърт, нефатален МІ или нефатален мозъчен инсулт	9,8	12,2	0,793 (0,649; 0,968)	0,019
CV смърт	2,4	3,3	0,738 (0,497; 1,094)	0,129
Нефатален МІ	6,7	8,8	0,746 (0,588; 0,948)	0,016
Нефатален мозъчен инсулт	1,2	1,1	1,097 (0,590; 2,040)	0,770

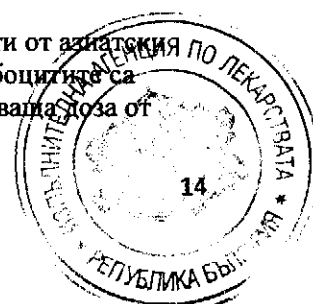
В цялата популация с ACS, анализът на всяка от второстепенните критерии за крайна оценка показва значима полза ( $p < 0,001$ ) от прасугрел спрямо клопидогрел. Те включват сигурна или вероятна тромбоза на стента в края на проучването (0,9% спрямо 1,8%; HR 0,498; ДИ 0,364; 0,683); CV смърт, нефатален МІ и спешна реваскуларизация на таргетния съд за 30 дни (5,9% спрямо 7,4%; HR 0,784; ДИ 0,688; 0,894); смърт по всички причини, нефатален МІ или нефатален мозъчен инсулт до края на проучването (10,2% спрямо 12,1%; HR 0,831; ДИ 0,751; 0,919); CV смърт, нефатален МІ, нефатален мозъчен инсулт или рехоспитализация поради събитие на сърдечна исхемия до края на проучването (11,7% спрямо 13,8%; HR 0,838; ДИ 0,762; 0,921). Анализът на смъртта по всички причини не показва никакви значими разлики между прасугрел и клопидогрел в цялата популация с ACS (2,76% спрямо 2,90%), в популацията с UA/NSTEMI (2,58% спрямо 2,41%) и в популацията със STEMI (3,28% спрямо 4,31%).

Прасугрел е свързан с 50% намаляване на тромбозата в стента в продължение на 15 месечния период на проследяване. Намаляването на тромбозата в стента при прасугрел е наблюдавана както в рано, така и след повече от 30 дни и при непокрити метални стентове и при лекарство излъчващи стентове.

При анализ на пациентите, преживели исхемично събитие, прасугрел се е свързвал с намаляване на честотата на последващи събития, представляващи първостепенен критерий за крайна оценка (7,8% при прасугрел спрямо 11,9% при клопидогрел).

Въпреки че кървенето при прасугрел се увеличава, анализът на съставния критерий за крайна оценка на смъртта по всички причини, нефаталният миокарден инфаркт, нефаталният мозъчен инсулт и несвързаните с CABG тежки кръвоизливи по TIMI са в полза на прасугрел в сравнение с клопидогрел (съотношение на риска 0,87; 95% ДИ 0,79 до 0,95;  $p = 0,004$ ). В проучването TRITON за всеки 1000 пациенти, лекувани с прасугрел е имало 22 пациенти по-малко с миокарден инфаркт и 5 пациенти повече с несвързани с CABG големи кръвоизливи по TIMI, в сравнение с пациентите, лекувани с клопидогрел.

Резултатите от фармакодинамично/фармакокинетично проучване при 720 пациенти от азиатския произход с ACS и PCI демонстрират, че по-високите нива на инхибиране на тромбоцитите са били постигнати с прасугрел в сравнение с клопидогрел, и че прасугрел в натоварваща доза от



60 mg /поддържаща доза от 10 mg е подходяща схема на дозиране при пациенти от азиатски произход, с телесно тегло най-малко 60 kg и възраст под 75 години (вж. точка 4.2).

В 30-месечно проучване (TRILOGY-ACS) при 9326 пациенти с UA/NSTEMI ACS, лекувани медикаментозно без реваascularизация (неодобрено показание), прасугрел не води до значимо намаляване на честотата на съставния критерий за крайна оценка от CV смърт, MI или мозъчен инсулт, в сравнение с клопидогрел. Честотата на тежките кръвоизливи по TIMI (включително животозаstrашаващи, фатални и ВЧК) е подобна при пациентите, лекувани с прасугрел и клопидогрел. Пациентите  $\geq 75$  години или тези под 60 kg (N=3022) са рандомизирани да получават 5 mg прасугрел. Както при пациентите  $< 75$  години и  $\geq 60$  kg, лекувани с 10 mg прасугрел, липсва разлика между 5 mg прасугрел и 75 mg клопидогрел по отношение на CV резултати. Честотите на тежките кръвоизливи са подобни при пациентите, лекувани с 5 mg прасугрел и тези, лекувани със 75 mg клопидогрел. Прасугрел 5 mg осигурява по-голям антитромбоцитен ефект, отколкото клопидогрел 75 mg. Прасугрел трябва да се използва с повишено внимание при пациенти  $\geq 75$  години и при пациенти  $< 60$  kg (вж. точки 4.2, 4.4 и 4.8).

При 30 дневно проучване (ACCOAST) при 4033 пациенти с NSTEMI, с повишен тропонин, които са планирани за коронарната ангиография, последвана от PCI от 2 до 48 часа след рандомизацията, пациентите, които са получили натоварваща доза 30 mg прасугрел средно 4 часа преди коронарната ангиография, последвани от 30 mg натоварваща доза по време на осъществяване на PCI (n=2037), са показали повишен риск от несвързано с CABG перипроцедурно кървене и липса на допълнителна полза в сравнение с пациентите, на които е била приложена натоварваща доза 60 mg по време на осъществяване на PCI (n=1996). По-конкретно, прасугрел не води до значимо намаляване на честотата на съставния критерий за крайна оценка, включващ сърдечносъдова (CV) смърт, миокарден инфаркт (MI), мозъчен инсулт, спешна реваascularизация (UR), или спасителен инхибитор на гликопротеин (GP) IIb/IIIa в рамките на 7 дни от рандомизацията при участници, получаващи прасугрел преди коронарна ангиография, в сравнение с пациентите, получаващи цялата натоварваща доза прасугрел в момента на PCI, а честотата на основната цел, свързана с безопасността, представляваща всички тежки кръвоизливи по TIMI (CABG и не CABG събития) в рамките на 7 дни от рандомизирането при всички лекувани участници е била значимо по-висока при участниците, получавали прасугрел преди коронарографията, в сравнение с цяла натоварваща доза прасугрел в момента на PCI. Затова, при пациенти с UA/NSTEMI, при които коронарна ангиография се провежда до 48 часа след хоспитализацията, натоварващата доза трябва да бъде приложена в момента на извършване на PCI. (Вж. точка 4.2, 4.4 и 4.8).

#### Педиатрична популация

Проучването TADO изпитва употребата на прасугрел (n=171) спрямо плацебо (n=170) при пациенти на възраст от 2 до под 18 години със сърповидноклетъчна анемия, с цел намаляване на вазо-оклузивната криза в рамките на проучване от фаза III. Проучването не успява да достигне нито една от първостепенните или второстепенните критерии за крайна оценка. Като цяло, не са идентифицирани нови находки, свързани с безопасността на прасугрел като монотерапия при тази популация от пациенти.

#### **5.2 Фармакокинетични свойства**

Прасугрел е лекарствен прекурсор и бързо се метаболизира до активен метаболит и неактивни метаболити *in vivo*. Експозицията на активния метаболит (AUC) показва умерени до слаби интериндивидуални (27%) и интраиндивидуални (19%) вариации. Фармакокинетиката на прасугрел е подобна при здрави участници, пациенти със стабилна атеросклероза и пациенти, подложени на перкутанна коронарна интервенция.



### Абсорбция

Абсорбцията и метаболизмът на прасугрел са бързи, с пикови плазмени концентрации ( $C_{\max}$ ) на активния метаболит, настъпващи след около 30 минути. Експозицията на активния метаболит (AUC) се повишава пропорционално в целия терапевтичен дозови интервал. При проучване върху здрави участници, AUC на активния метаболит остава незасегната от хранене с високо съдържание на мазнини и висока калоричност, но  $C_{\max}$  намалява с 49% и времето до достигане на  $C_{\max}$  ( $T_{\max}$ ) нараства от 0,5 до 1,5 часа. Прасугрел в проучването TRITON е прилаган без да се държи сметка за храната. Поради това, прасугрел може да се прилага без значение от храната; обаче прилагането на натоварващата доза прасугрел на гладно може да осигури най-бързо начало на действието (вж. точка 4.2).

### Разпределение

Свързването на активния метаболит с човешки серумен албумин (4% буфериран разтвор) е 98%.

### Биотрансформация

Прасугрел не се открива в плазмата след перорално приложение. Той бързо се хидролизира в тънкото черво до тиолактон, който от своя страна се превръща в активния метаболит чрез едностъпален, зависим от цитохром P450 метаболизъм, предимно под действието на CYP3A4 и CYP2B6 и в по-малка степен под действието на CYP2C9 и CYP2C19. След това активният метаболит се метаболизира до две неактивни вещества чрез S-метиране или конюгиране с цистеин.

При здрави индивиди, пациенти със стабилна атеросклероза и пациенти с ACS, получаващи прасугрел липсва съотносим ефект на генетичните вариации на CYP3A5, CYP2B6, CYP2C9 или CYP2C19 върху фармакокинетиката на прасугрел или предизвиканото от него неговите инхибиране на агрегацията на тромбоцитите.

### Елиминиране

Приблизително 68% от дозата на прасугрела се екскретира в урината и 27% в изпражненията под формата на неактивни метаболити. Активният метаболит е с полуживот на елиминиране от около 7,4 часа (диапазон от 2 до 15 часа).

### Фармакокинетика в специални популации

#### Старческа възраст:

При проучване върху здрави участници на възраст между 20 и 80 години, възрастта няма значим ефект върху фармакокинетиката на прасугрел или инхибирането на агрегацията на тромбоцитите. В рамките на голямо клинично изпитване от фаза III средната стойност на изчислената експозиция (AUC) на активния метаболит е 19% по-висока при лица в напреднала старческа възраст ( $\geq 75$  години), в сравнение с лицата на възраст  $< 75$  години. Необходимо е повишено внимание при прилагане на прасугрел при пациенти  $\geq 75$  годишна възраст, поради потенциален риск от кървене в тази популация (вж. точки 4.2 и 4.4). При проучване при участници със стабилна атеросклероза, средната стойност на AUC на активния метаболит при пациенти  $\geq 75$  годишна възраст, приемащи 5 mg прасугрел, е приблизително половината от този при пациенти  $< 65$  годишна възраст, приемащи 10 mg прасугрел и антиагрегантният ефект на дозата от 5 mg е по-нисък, но не по-слаб от този на дозата от 10 mg.

#### Чернодробно увреждане:

Не е необходима корекция на дозата при пациенти с леко до умерено нарушение на чернодробната функция (клас A и B по Child Pugh). Фармакокинетиката на прасугрел и предизвиканото от него инхибиране на агрегацията на тромбоцитите са били сходни при





участниците с леко до умерено увреждане на чернодробната функция в сравнение със здравите участници. Фармакокинетиката и фармакодинамиката на прасугрел при пациенти с тежко нарушение на чернодробната функция не са проучвани. Прасугрел не трябва да се използва при пациенти с тежко нарушение на чернодробната функция (вж. точка 4.3).

*Увреждане на бъбреците:*

Не е необходима корекция на дозата при пациенти с бъбречно увреждане, включително и пациентите с терминална бъбречна недостатъчност (ESRD). Фармакокинетиката на прасугрел и предизвиканото от него инхибиране на агрегацията на тромбоцитите са били сходни при пациентите с леко до умерено бъбречно увреждане ( $GFR 30 < 50 \text{ ml/min/1.73m}^2$ ) и при здрави участници. Медираното от прасугрел инхибиране на агрегацията на тромбоцитите е било сходно и при пациентите с терминална бъбречна недостатъчност, които се нуждаят от хемодиализа в сравнение със здрави участници, въпреки, че  $C_{\text{max}}$  и AUC на активния метаболит е намалял съответно с 51% и 42% при пациенти с терминална бъбречна недостатъчност.

*Телесно тегло:*

Средната експозиция (AUC) на активния метаболит на прасугрел е приблизително от 30 до 40% по-висок при здрави участници и пациенти с телесно тегло  $< 60 \text{ kg}$ , в сравнение с тези с телесно тегло  $\geq 60 \text{ kg}$ .

Необходимо е повишено внимание при прилагане на прасугрел при пациенти с телесно тегло  $< 60 \text{ kg}$ , поради потенциален риск от кървене в тази популация (вж. точка 4.4). При проучване при участници със стабилна атеросклероза, средната стойност на AUC на активния метаболит при пациенти  $< 60 \text{ kg}$ , приемащи  $5 \text{ mg}$  прасугрел, е 38% по-ниска, отколкото при пациенти  $\geq 60 \text{ kg}$ , приемащи  $10 \text{ mg}$  прасугрел и антиагрегантният ефект на дозата от  $5 \text{ mg}$  е подобен на ефекта при доза  $10 \text{ mg}$ .

*Етническа и расова принадлежност:*

При фармакологични изпитвания след корекция за телесно тегло, AUC на активния метаболит е била приблизително 19% по-висока при участниците от Китай, Япония и Корея, отколкото при участници от европейската раса, предимно във връзка с по-високата експозиция при участници от азиатски произход с телесно тегло  $< 60 \text{ kg}$ . Липсва разлика в експозицията между участниците от Китай, Япония и Корея. Експозицията при участници от африкански и латиноамерикански произход е сравнима с тази при участниците с европейден произход. Не се препоръчва корекция на дозата само въз основа на етнически произход.

*Пол:*

При здрави участници и пациенти фармакокинетиката на прасугрел е сходна при мъжете и жените.

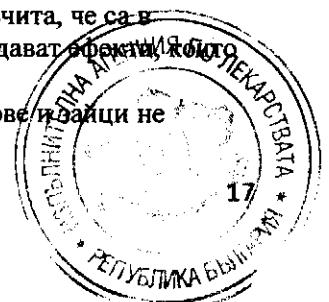
*Педиатрична популация:*

Фармакокинетиката и фармакодинамиката на прасугрел не е оценявана при педиатричната популация (вж. точка 4.2).

### 5.3 Предклинични данни за безопасност

Неклиничните данни не показват особен риск за хора на базата на конвенционалните фармакологични проучвания за безопасност, проучвания за токсичност при многократно прилагане, генотоксичност, канцерогенен потенциал, репродуктивна токсичност и токсичност за развитието. При неклиничните проучвания само при експозиции, за които се счита, че са в достатъчна степен по-големи от максималната експозиция при хора, се наблюдават ефекти, които показват малко значение за клиничната употреба.

Токсикологични проучвания върху развитието на ембриона и плода при плъхове и зайци не



показват данни за малформации, дължащи се на прасугрел. При много висока доза (> 240 пъти повече от препоръчителната дневна доза на база  $\text{mg}/\text{m}^2$ ), която причинява ефекти върху телесното тегло на майките и/или консумацията на храна, съществува леко намаляване на телесното тегло на поколението (спрямо контролите). При пре- и постнатални проучвания при плъхове, лечението на майките няма ефект върху поведението и репродуктивното развитие на поколението при дози до експозиция, която е 240 пъти по-висока от препоръчителната дневна поддържаща доза при хора (на база  $\text{mg}/\text{m}^2$ ).

Не са наблюдавани свързани с веществото тумори при 2-годишно проучване при плъхове с експозиция на прасугрел, в диапазон повече от 75 пъти над препоръчителните терапевтични експозиции при хора (на базата на плазмени експозиции на активния и основните циркулиращи метаболити при хора). Наблюдава се повишена честота на тумори (хепатоцелуларни аденоми) при мишки с експозиция на високи дози (> 75 пъти над човешката експозиция) в продължение на 2 години, но това не е прието като вторично по отношение на прасугрел индуцираната индукция на ензими. Специфичната за гризачи връзка между чернодробните тумори и лекарствено индуцираната индукция на ензими е добре документирано в литературата. Повишаването на чернодробните тумори при прилагането на прасугрел при мишки не се приема за съотносим към човека риск.

## **6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ**

### **6.1 Списък на помощните вещества**

#### Сърцевина на таблетката:

- Кросповидон (тип А)
- Лактоза монохидрат
- Кроскармелоза натрий
- Микрокристална целулоза
- Захарозен стеарат (тип III)

#### Филмово покритие:

- Хипромелоза
- Лактоза монохидрат
- Титаниев диоксид (E171)
- Триацетин
- Железен оксид, червен (E172) (само във филмираните таблетки от 10 mg)
- Железен оксид, жълт (E172)
- Талк

### **6.2 Несъвместимости**

Неприложимо.

### **6.3 Срок на годност**

36 месеца

### **6.4 Специални условия на съхранение**

Този лекарствен продукт не изисква особени условия на съхранение.



#### **6.5 Вид и съдържание на опаковката**

Тозинал таблетки са опаковани в блистери от алуминий/алуминиево фолио.  
Предлагат се кутни, съдържащи 30 таблетки в блистери.

#### **6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне**

Няма специални изисквания.

#### **7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Alkaloid - INT d.o.o.  
Šlandrova ulica 4  
1231 Ljubljana - Črnuče  
Словения  
тел.: +386 1 300 42 90  
факс: +386 1 300 42 91  
е-маил: info@alkaloid.si

#### **8 НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

20200021/18.02.2020  
20200022/18.02.2020

#### **9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Дата на първо разрешаване: 18.02.2020  
Дата на последно подновяване:

#### **10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА**

05/2020

