

**ПРИЛОЖЕНИЕ I**  
**КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА**

<b>ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВОТА</b>	
Кратка характеристика на продукта - Приложение 1	
Към Рег. №	20220076
Разрешение №	B6/MK/4p-58/31
Одобрение №	08-03-2022

## 1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Флуидоро 10 mg филмирани таблетки  
Fluidoro 10 mg film-coated tablets

## 2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка филмирана таблетка съдържа 10 mg празугрел (prasugrel).

### Помощни вещества с известно действие:

Всяка филмирана таблетка от 10 mg съдържа 1,47 mg лактоза.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

## 3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирана таблетка (таблетка).

*Флуидоро 10 mg филмирана таблетка:* кафява, продълговата филмирана таблетка, с вдлъбнато релефно обозначение с "L452" от едната страна и гладка от другата страна.

## 4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

### 4.1 Терапевтични показания

Флуидоро, прилаган едновременно с ацетилсалицилова киселина (АСК), е показан за предотвратяване на атеротромботични събития при възрастни пациенти с остър коронарен синдром (напр. нестабилна стенокардия, инфаркт на миокарда без елевация на ST сегмент [UA/NSTEMI] или инфаркт на миокарда с елевация на ST [STEMI]), подложени на първична или отложена перкутанна коронарна интервенция (PCI).

За допълнителна информация моля направете справка с точка 5.1.

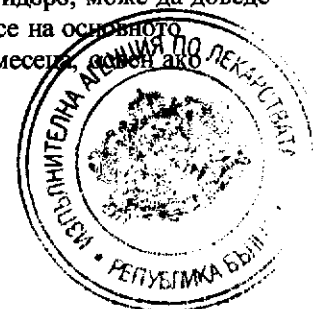
### 4.2 Дозировка и начин на приложение

#### Дозировка

#### Възрастни

Лечението с Флуидоро трябва да се започва с еднократна натоварваща доза от 60 mg и след това да се продължи с 10 mg един път дневно. Когато коронарната ангиография при пациенти с UA/NSTEMI се извършва в рамките на 48 часа след хоспитализацията, натоварващата доза трябва да се прилага само по време на PCI (вж. точки 4.4, 4.8 и 5.1). Пациентите, приемащи Флуидоро, трябва да приемат и АСК ежедневно (75 mg до 325 mg).

При пациенти с остър коронарен синдром (ОКС), които са лекувани с PCI, преждевременното преустановяване на което и да е антиагрегантно средство, включително Флуидоро, може да доведе до повишен риск от тромбоза, инфаркт на миокарда или смърт, дължащо се на основното заболяване на пациента. Препоръчва се лечение с продължителност до 12 месеца, освен ако



прекъсването на Флуидоро е клинично показано (вж. точки 4.4 и 5.1).

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

Употребата на Флуидоро при пациенти  $\geq$  75-годишна възраст в повечето случаи 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 натоварваща доза от 60 mg трябва да се предприше намалена поддържаща доза от 5 mg. Пациентите  $\geq$  75-годишна възраст са с повишена чувствителност към кървене и имат повишена експозиция на активния метаболит на празугрел (вж. точки 4.4, 4.8, 5.1 и 5.2).

#### Пациенти с тегло $<$ 60 kg

Флуидоро трябва да се прилага като еднократна натоварваща доза от 60 mg и след това да се продължи с доза от 5 mg един път дневно. Не се препоръчва поддържаща доза от 10 mg. Това се дължи на повишена експозиция на активния метаболит на празугрел и на повишен риск от кървене при пациенти с телесно тегло  $<$  60 kg, когато се прилага доза от 10 mg един път дневно, в сравнение с пациенти  $\geq$  60 kg (вж. точки 4.4, 4.8 и 5.2).

#### Бъбречно увреждане

Не е необходимо коригиране на дозата за пациенти с бъбречно увреждане, включително пациенти с терминално бъбречно заболяване (вж. точка 5.2). Има ограничен терапевтичен опит при пациенти с бъбречно увреждане (вж. точка 4.4).

#### Чернодробно увреждане

Не е необходимо коригиране на дозата при пациенти с леко до умерено чернодробно увреждане (Child Pugh клас А и В) (вж. точка 5.2). Има ограничен терапевтичен опит при пациенти с лека до умерена чернодробна дисфункция (вж. точка 4.4). Флуидоро е противопоказан при пациенти с тежко чернодробно увреждане (Child Pugh клас С).

#### Педиатрична популация

Безопасността и ефикасността на Флуидоро при деца под 18-годишна възраст не са установени. Има ограничени данни при деца със сърповидноклетъчна анемия (вж. точка 5.1).

#### Начин на приложение

За перорално приложение. Приемът на Флуидоро не зависи от приема на храна. Прилагането на натоварваща доза от 60 mg празугрел на гладно може да осигури най-бързо настъпване на действието (вж. точка 5.2). Не разтрошавайте и не чулете таблетката.

### **4.3 Противопоказания**

Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

Активно патологично кървене.

Анамнеза за инсулт или преходна исхемична атака (ПИА).

Тежко увреждане на черния дроб (Child Pugh клас С).

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

#### Риск от кървене

В клинично проучване фаза 3 (TRITON) основните изключващи критерии включват: повишен риск



от кървене; анемия; тромбоцитопения; анамнеза за патологични интракраниални находки. Пациентите с остри коронарни синдроми, подлежащи на PCI, лекувани с празугрел и АСК, показват повишен риск от големи и малки кръвоизливи съгласно системата за класификация TIMI. Затова употребата на празугрел при пациенти с повишен риск от кървене трябва да се обсъжда само когато се смята, че ползата от гледна точка на превенцията на исхемични събития превишава риска от сериозно кървене. Това се отнася особено за пациентите:

- $\geq 75$ -годишна възраст (вж. по-долу);
- с предразположение към кървене (напр. дължащо се на скорошна травма, скорошна операция, скорошно или повторно гастроинтестинално кървене, или активна пептична язва);
- с телесно тегло  $< 60$  kg (вж. точки 4.2 и 4.8). При тези пациенти не се препоръчва поддържаща доза от 10 mg. Трябва да се използва поддържаща доза от 5 mg;
- с едновременно прилагане на лекарствени продукти, които може да повишат риска от кървене, включително перорални антикоагуланти, клопидогрел, нестероидни противовъзпалителни средства (НСПВС) и фибринолитичи.

За пациенти с активно кървене, за които е необходимо обръщане на фармакологичните ефекти на празугрел, може да е подходяща трансфузията на тромбоцитна маса.

Употребата на празугрел при пациенти  $\geq 75$ -годишна възраст обикновено не се препоръчва и трябва да се започва само с повишено внимание след внимателна индивидуална оценка на съотношението полза/риск от предписващия го лекар, която да показва, че ползата от гледна точка на превенцията на исхемични събития превишава риска от сериозно кървене. В клинично проучване фаза 3 тези пациенти са с по-висок риск от кървене, включително кървене със смъртен изход, в сравнение с пациентите  $< 75$ -годишна възраст. Ако се предпише, трябва да се използва по-ниска поддържаща доза от 5 mg; поддържащата доза от 10 mg не се препоръчва (вж. точки 4.2 и 4.8).

Терапевтичният опит с празугрел при пациенти с бъбречно увреждане (включително терминален стадий на бъбречно заболяване) и при пациенти с умерено чернодробно увреждане е ограничен. Тези пациенти може да са с повишен риск от кървене. Затова празугрел трябва да се използва при тези пациенти с повишено внимание.

Пациентите трябва да бъдат информирани, че може да е необходимо повече време от обикновено за спиране на кървенето, когато приемат празугрел (в комбинация с АСК), и че трябва да съобщават за всяко необичайно кървене (по място или продължителност) на своя лекар.

#### Риск от кървене, свързан с избора на подходящия момент за прилагане на натоварващата доза при NSTEMI

В клинично проучване на пациенти с NSTEMI (проучването ACCOAST), в което пациентите са планирани за коронарна ангиография в рамките на 2 до 48 часа след рандомизацията, натоварващата доза празугрел, която е дадена средно 4 часа преди коронарната ангиография, повишава риска от големи и малки кръвоизливи в пери-процедурния период в сравнение с натоварващата доза празугрел, приложена по време на PCI. Затова при пациенти с UA/NSTEMI, при които коронарната ангиография се извършва в рамките на 48 часа след приемането, натоварващата доза трябва да се прилага по време на PCI (вж. точки 4.2, 4.8 и 5.1).

#### Операция

Пациентите трябва да бъдат уведомени да информират лекарите и стоматолозите, че приемат празугрел, преди планирането на каквато и да е операция и преди прием на всякакъв нов лекарствен продукт. Ако на пациент му предстои планова операция и антитромботичният ефект не е желан, празугрел трябва да се спре поне 7 дни преди операцията. Повишена честота (3 пъти) на кървене може да се наблюдават при пациенти, които се подлагат на операция по повод



аортокоронарен байпас (АКБ) в рамките на 7 дни от спирането на празугрел (вж. точка 4.8). Ползите и рисковете от празугрел трябва внимателно да се обмислят при пациенти, при които анатомията на коронарните артерии не е определена, а е възможна спешна операция за поставяне на аортокоронарен байпас (АКБ).

#### Свръхчувствителност, включително ангиоедем

Реакции на свръхчувствителност, включително ангиоедем, са съобщавани при пациенти, които приемат празугрел, включително при пациенти с анамнеза за реакция на свръхчувствителност към клопидогрел. Препоръчва се мониториране за признаци на свръхчувствителност при пациенти с известна алергия към тиенопиридини (вж. точка 4.8).

#### Тромботична тромбоцитопенична пурпура (ТТП)

ТТП е съобщавана при употреба на празугрел. ТТП е сериозно състояние и изисква незабавно лечение.

#### Морфин и други опиоиди

При пациенти, приемащи едновременно празугрел и морфин, е наблюдавана намалена ефикасност на празугрел (вж. точка 4.5).

#### Лактоза

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

#### Натрий

Това лекарство съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на таблетка, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.

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

#### Варфарин:

Не е проучвано едновременното прилагане на празугрел с кумаринови производни, различни от варфарин. Поради възможността за повишен риск от кървене варфарин (или други кумаринови производни) и празугрел трябва да се прилагат съвместно с повишено внимание (вж. точка 4.4).

#### Нестероидни противовъзпалителни средства (НСПВС):

Не е проучвано едновременното прилагане с продължително лечение с НСПВС. Поради възможността за повишен риск от кървене продължително лечение с НСПВС (включително COX-2 инхибитори) и празугрел трябва да се прилага съвместно с повишено внимание (вж. точка 4.4).

Празугрел може едновременно да се прилага с лекарствени продукти, които се метаболизират от изоформите на цитохром P450-ензими (включително стагини), или с лекарствени продукти, които са индуктори или инхибитори на изоформите на цитохром P450 ензимите. Празугрел може да се прилага и едновременно с АСК, хепарин, дигоксин и лекарствени продукти, които повишават стомашното рН, включително инхибитори на протонната помпа и H<sub>2</sub>-блокери. Макар да не е изпитван в специфични проучвания за взаимодействие, празугрел е прилаган едновременно с нискомолекулен хепарин, бивалирудин и GP IIb/IIIa-инхибитори (няма налична информация относно вида на използвания GP IIb/IIIa-инхибитор) в клинично проучване фаза 3 без данни за клинично значими нежелани взаимодействия.

#### Ефекти на други лекарствени продукти върху празугрел



*Ацетилсалицилова киселина:*

Празугрел трябва да се прилага едновременно с ацетилсалицилова киселина (АСК). Макар да е възможно фармакодинамично взаимодействие с АСК, водещо до повишен риск от кървене, ефикасността и безопасността на празугрел се доказват при пациенти, лекувани едновременно с АСК.

*Хепарин:*

Еднократна интравенозна болус доза на нефракциониран хепарин (100 U/kg) не променя сигнификантно медираното от празугрел инхибиране на тромбоцитната агрегация. Празугрел също така не променя сигнификантно ефекта на хепарин по измерванията на коагулацията. Затова двата лекарствени продукта може да се прилагат едновременно. Възможен е повишен риск от кървене, когато празугрел се прилага съвместно с хепарин.

*Статини:*

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

*Лекарствени продукти, повишаващи стомашното pH:*

Едновременното прилагане на ранитидин (H<sub>2</sub>-блоккер) или на ланзопразол (инхибитор на протонната помпа) не променя AUC и T<sub>max</sub> на активния метаболит на празугрел, но намалява C<sub>max</sub> съответно с 14% и 29%. В клинично проучване фаза 3, празугрел е прилаган без връзка с едновременното прилагане на инхибитор на протонната помпа или H<sub>2</sub>-блоккер. Прилагането на натоварваща доза от 60 mg празугрел без едновременно използване на инхибитори на протонната помпа може да осигури най-бързо настъпване на действието.

*Инхибитори на CYP3A:*

Кетоконазол (400 mg дневно), който е селективен и мощен инхибитор на CYP3A4 и CYP3A5, не въздейства на медираното от празугрел инхибиране на тромбоцитната агрегация или на AUC и T<sub>max</sub> на активния метаболит на празугрел, но намалява C<sub>max</sub> с 34% до 46%. Затова не се очаква инхибиторите на CYP3A като например азоловите антимикотици, HIV протеазните инхибитори, кларитромицин, телитромицин, верапамил, дилтиазем, индинавир, ципрофлоксацин и сок от грейпфрут да имат сигнификантен ефект върху фармакокинетиката на активния метаболит.

*Индуктори на цитохромите P450:*

Рифампицин (600 mg дневно), който е мощен индуктор на CYP3A и CYP2B6 и индуктор на CYP2C9, CYP2C19 и CYP2C8, не променя сигнификантно фармакокинетиката на празугрел. Затова не се очаква известни индуктори на CYP3A като например рифампицин, карбамазепин и други индуктори на цитохромите P450 да имат сигнификантен ефект върху фармакокинетиката на активния метаболит.

*Морфин и други опиоиди:*

При пациенти с остър коронарен синдром, лекувани с морфин, е наблюдавана забавена и намалена експозиция на перорални инхибитори на P2Y<sub>12</sub>, включително празугрел и неговия активен метаболит. Това взаимодействие може да е свързано с намален мотилитет на стомашно-чревния тракт и да се отнася и до други опиоиди. Клиничното значение не е известно, но данните сочат възможност за намалена ефикасност на празугрел при пациенти, приемащи едновременно празугрел и морфин. При пациенти с остър коронарен синдром, при които приемът на морфин не може да бъде спрял, а бързото инхибиране на P2Y<sub>12</sub> се счита за решаващо, може да се има предвид употребата на парентерален инхибитор на P2Y<sub>12</sub>.



#### Ефекти на празугрел върху други лекарствени продукти

##### Дигоксин:

Празугрел няма клинично сигнификантен ефект върху фармакокинетиката на дигоксин.

##### Лекарствени продукти, метаболизиращи от CYP2C9:

Празугрел не инхибира CYP2C9, тъй като не въздейства върху фармакокинетиката на S-варфарин. Поради възможността за повишен риск от кървене варфарин и празугрел трябва да се прилагат едновременно с повишено внимание (вж. точка 4.4).

##### Лекарствени продукти, метаболизиращи от CYP2B6:

Празугрел е слаб инхибитор на CYP2B6. При здрави индивиди празугрел намалява експозицията на хидроксипропион – CYP2B6-медиран метаболит на бипропион – с 23%. Възможно е този ефект да е от клинично значение само когато празугрел се прилага едновременно с лекарствени продукти, за които CYP2B6 е единственият метаболитен път и които имат тесен терапевтичен прозорец (напр. циклофосфамид, ефавиренц).

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

Не е провеждано клинично проучване при бременни или кърмещи жени.

##### Бременност

Проучванията при животни не показват преки вредни ефекти по отношение на влиянието върху бременността, ембрионалното/феталното развитие, раждането или постнаталното развитие (вж. точка 5.3). Тъй като проучванията за репродукция при животни не винаги предсказват отговора при хора, празугрел трябва да се използва по време на бременност само ако потенциалната полза за майката оправдава потенциалния риск за фетуса.

##### Кърмене

Не е известно дали празугрел се екскретира в кърмата. Проучвания при животни показват екскреция на празугрел в млякото. Не се препоръчва употребата на празугрел по време на кърмене.

##### Фертилитет

Празугрел няма ефект върху фертилитета на мъжки и женски плъхове при перорални дози до експозиция 240 пъти над препоръчаната поддържаща дневна доза при хора (на базата на  $\text{mg}/\text{m}^2$ ).

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

Очаква се празугрел да не повлиява или да повлиява пренебрежимо способността за шофиране и работа с машини.

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

##### *Резюме на профила на безопасност*

Безопасността при пациенти с остър коронарен синдром, подлежащи на PCI, е оценявана в проучване с контрола клопидогрел (TRITON), в което 6 741 пациенти са лекувани с празугрел (60 mg натоварваща доза и 10 mg един път дневно поддържаща доза) за средно 14,5 месеца (5 802 пациенти са лекувани в продължение на повече от 6 месеца, 4 136 пациенти са лекувани в продължение на повече от 1 година). Честотата на прекъсване на приема на изследваното лекарство поради нежелани събития е 7,2% за празугрел и 6,3% за клопидогрел. На двете лекарствени средства най-честата от тези нежелани реакции, водещи до прекъсване на



приема на изследваното лекарство, е кървенето (2,5% за празугрел и 1,4% за клопидогрел).

### Кървене

*Кървене, несвързано с аортокоронарен байпас (АКБ)*

Честотата на пациентите в проучването TRITON, претърпяващи събитие на кървене, несвързано с аортокоронарен байпас (АКБ), е представена в таблица 1. Честотата на несвързано с аортокоронарен байпас (АКБ) значително кървене съгласно TIMI, включително животозастрашаващо и със смъртен изход, както и честотата на незначително кървене съгласно TIMI е статистически сигнификантно по-висока при индивиди, лекувани с празугрел, в сравнение с клопидогрел, в популацията с нестабилна стенокардия/инфаркт на миокарда без ST-елевация (UA/NSTEMI) и в цялата популацията с остър коронарен синдром (ОКС). Не са наблюдавани сигнификантни разлики в популацията с инфаркт на миокарда със ST-елевация (STEMI). Най-честото място за спонтанно кървене е гастроинтестиналният тракт (1,7% честота с празугрел и 1,3% честота с клопидогрел); най-честото място на предизвикано кървене е мястото на пунктиране на артерията (1,3% честота с празугрел и 1,2% с клопидогрел).

**Таблица 1: Честота на кървене, несвързано с АКБ<sup>a</sup> (% пациенти)**

Събитие	Всички ОКС		Нестабилна стенокардия/инфаркт на миокарда без ST-елевация UA/NSTEMI		Инфаркт на миокарда със ST-елевация STEMI	
	Празугрел <sup>b</sup> +АСК	Клопидогрел <sup>b</sup> +АСК	Празугрел <sup>b</sup> +АСК	Клопидогрел <sup>b</sup> +АСК	Празугрел <sup>b</sup> +АСК	Клопидогрел <sup>b</sup> +АСК
	(N=6 741)	(N=6 716)	(N=5 001)	(N=4 980)	(N=1 740)	(N=1 736)
Значително кървене съгласно TIMI <sup>B</sup>	2,2	1,7	2,2	1,6	2,2	2,0
Животозастрашаващо <sup>Г</sup>	1,3	0,8	1,3	0,8	1,2	1,0
Със смъртен изход	0,3	0,1	0,3	0,1	0,4	0,1
Симптоматич на интракраниална хеморагия (ИКХ)	0,3	0,3	0,3	0,3	0,2	0,2
Изискващо инотропни лекарствени средства	0,3	0,1	0,3	0,1	0,3	0,2
Изискващо хирургична интервенция	0,3	0,3	0,3	0,3	0,1	0,2
Изискващо трансфузия (≥ 4 единици)	0,7	0,5	0,6	0,3	0,8	0,8





Незначително кървене съгласно TIMI <sup>e</sup>	2,4	1,9	2,3	1,6	2,7	2,6
--	-----	-----	-----	-----	-----	-----

a Оценени в изследователски център събития, определени посредством критериите на изследователската група Тромболиза при инфаркт на миокарда (Thrombolysis in Myocardial Infarction) (TIMI).

б Използвани са други подходящи стандартни лечения.

в Всяка интракраниална хеморагия или всяко клинично проявено кървене, свързани с понижение на хемоглобина  $\geq 5$  g/dl.

г Животозастрашаващо кървене е подгрупа на значително кървене съгласно TIMI и включва видовете по-долу. Пациентите може да са преброени в повече от един ред.

д ИКХ= интракраниална хеморагия.

е Клинично проявено кървене, свързано с понижение на хемоглобина от  $\geq 3$  g/dl, но  $< 5$  g/dl.

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

Честота на значително или незначително кървене съгласно TIMI, несвързано с аортокоронарен байпас (АКБ)

Възраст	Празугрел 10 mg	Клопидогрел 75 mg
$\geq 75$ години (N=1 785)*	9,0% (1,0% фатален изход)	6,9% (0,1% фатален изход)
$< 75$ години (N=11 672)*	3,8% (0,2% фатален изход)	2,9% (0,1% фатален изход)
$< 75$ години (N=7 180)**	2,0% (0,1% фатален изход) <sup>a</sup>	1,3% (0,1% фатален изход)
	Празугрел 5 mg	Клопидогрел 75 mg
$\geq 75$ години (N=2 060)**	2,6% (0,3% фатален изход)	3,0% (0,5% фатален изход)

\* Проучване TRITON при пациенти с ОКС, подлежащи на PCI

\*\* Проучване TRILOGY-ACS при пациенти, неподлежащи на PCI (вж. точка 5.1):

<sup>a</sup> 10 mg празугрел, 5 mg празугрел, ако  $< 60$  kg

#### Пациенти $< 60$ kg

Честота на значително или незначително кървене съгласно TIMI, несвързано с аортокоронарен байпас (АКБ):

Тегло	Празугрел 10 mg	Клопидогрел 75 mg
$< 60$ kg (N=664)*	10,1% (0% фатален изход)	6,5% (0,3% фатален изход)
$\geq 60$ kg (N=12 672)*	4,2% (0,3% фатален изход)	3,3% (0,1% фатален изход)
$\geq 60$ kg (N=7 845)**	2,2% (0,2% фатален изход) <sup>a</sup>	1,6% (0,2% фатален изход)
	Празугрел 5 mg	Клопидогрел 75 mg
$< 60$ kg (N=1 391)**	1,4% (0,1% фатален изход)	2,2% (0,3% фатален изход)

\*Проучване TRITON при пациенти с ОКС, подлежащи на PCI

\*\*Проучване TRILOGY-ACS при пациенти, неподлежащи на PCI (вж. точка 5.1):

<sup>a</sup> 10 mg празугрел, 5 mg празугрел, ако  $\geq 75$ -годишна възраст

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



При пациентите  $\geq 60$  kg и възраст  $< 75$  години честотата на значително или незначително кървене съгласно TIMI, несвързано с аортокоронарен байпас (АКБ), е 3,6% за празугрел и 2,8% за клопидогрел; честотата на кървене с фатален изход е 0,2% за празугрел и 0,1% за клопидогрел.

#### Кървене, свързано с аортокоронарен байпас (АКБ)

В клинично проучване фаза 3, 437 пациенти са подложени на операция по повод на аортокоронарен байпас (АКБ) по време на проучването. При тези пациенти честотата на значително или незначително кървене съгласно TIMI, свързано с аортокоронарен байпас (АКБ), е 14,1% в групата с празугрел и 4,5% в групата с клопидогрел. По-високият риск за събития на кървене при пациентите, лекувани с празугрел, се задържа до 7 дни след последната доза на изследваното лекарство средство. За пациентите, които приемат тиенопирин в рамките на 3 дни преди операция по повод на аортокоронарен байпас (АКБ), честотата на значително или незначително кървене съгласно TIMI е 26,7% (12 от 45 пациенти) в групата с празугрел в сравнение с 5,0% (3 от 60 пациенти) в групата с клопидогрел. За пациентите, които приемат последната си доза тиенопирин в рамките на 4 до 7 дни преди операция по повод на аортокоронарен байпас (АКБ), честотата намалява на 11,3% (9 от 80 пациенти) в групата с празугрел и 3,4% (3 от 89 пациенти) в групата с клопидогрел. 7 дни след спиране на приема на лекарственото средство наблюдаваната честота на кървене, свързано с аортокоронарен байпас (АКБ), е подобна за третираните групи (вж. точка 4.4).

#### Риск от кървене, свързан с избора на подходящия момент за прилагане на натоварващата доза при NSTEMI

В клинично проучване на пациенти с NSTEMI (проучването ACCOAST), в което те са планирани за коронарна ангиография в рамките на 2 до 48 часа след рандомизацията, е прилагана натоварваща доза празугрел от 30 mg средно 4 часа преди коронарната ангиография, последвана от допълнителна натоварваща доза от 30 mg по време на PCI, в пери-процедурния период пациентите имат повишен риск от кървене, несвързано с АКБ, и нямат допълнителна полза, в сравнение с пациентите, които получават натоварваща доза празугрел от 60 mg по време на PCI (вж. точки 4.2 и 4.4). Честотата на кървене, несвързано с аортокоронарен байпас (АКБ) съгласно TIMI, в течение на 7 дни за пациентите е както следва:

Нежелана реакция	Празугрел преди коронарна ангиография <sup>a</sup> (N=2 037) %	Празугрел по време на PCI <sup>a</sup> (N=1 996) %
Значително кървене съгласно TIMI <sup>b</sup>	1,3	0,5
Животозастрашаващо <sup>b</sup>	0,8	0,2
Със смъртен изход	0,1	0,0
Симптоматична интракраниална хеморагия (ИКХ) <sup>г</sup>	0,0	0,0
Изискващо инотропни лекарствени средства	0,3	0,2
Изискващо хирургична интервенция	0,4	0,1
Изискващо трансфузия ( $\geq 4$ единици)	0,3	0,1
Незначително кървене съгласно TIMI <sup>d</sup>	1,7	0,6

<sup>a</sup> Използвани са други подходящи стандартни лечения. Протоколът на клиничното проучване предвижда за всички пациенти да получават аспирин и дневна поддържаща доза празугрел.

<sup>b</sup> Всяка интракраниална хеморагия или всяко клинично проявено кървене, свързани с понижени на хемоглобина  $\geq 5$  g/dl.



<sup>6</sup> Животозастрашаващо кървене е подгрупа на значително кървене съгласно TIMI и включва видовете по-долу.

Пациентите може да са преброени в повече от един ред.

<sup>2</sup> ИКХ= интракраниална хеморагия.

<sup>д</sup> Клинично проявено кървене, свързано с понижение на хемоглобина от  $\geq 3$  g/dl, но  $< 5$  g/dl.

**Резюме на нежеланите лекарствени реакции, представено в таблица**

Таблица 2 обобщава хеморагичните и нехеморагичните нежелани реакции в проучването TRITON, или тези от спонтанни съобщения, групирани по честота и системно-органен клас. Термините за честота са дефинирани както следва:

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

**Таблица 2: Хеморагични и нехеморагични нежелани реакции**

<b>Системо-органен клас</b>	<b>Чести</b>	<b>Нечести</b>	<b>Редки</b>	<b>С неизвестна честота</b>
Нарушения на кръвта и лимфната система	Анемия		Тромбоцитопения	Тромботична тромбоцитопенична пурпура (ТТП) – вижте точка 4.4
Нарушения на имунната система		Свърхчувствителност, включително ангиоедем		
Нарушения на очите		Хеморагия в окото		
Съдови нарушения	Хематом			
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения	Епистаксис	Хемоптиза		
Стомашно-чревни нарушения	Гастроинтестинална хеморагия	Ретроперитонеална хеморагия Хеморагия от ректума 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 мястото на пунктиране на съдовете Хеморагия на мястото на пунктиране			
Наранявания, отравяния и усложнения, възникнали в резултат на интервенции	Контузия	Хеморагия след процедура	Подкожен хематом	

При пациенти със и без анамнеза за ПИА или инсулт честотата на инсулт в клинично проучване фаза 3 е, както следва (вж. точка 4.4):

Анамнеза за ПИА или инсулт	Празугрел	Клопидогрел
Да (N=518)	6,5% (2,3% ИКХ*)	1,2% (0% ИКХ*)
Не (N=13 090)	0,9% (0,2% ИКХ*)	1,0% (0,3% ИКХ*)

\* ИКХ=интракраниална хеморагия.

#### 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

#### **4.9 Предозирание**

Предозирание на празугрел може да доведе до удължено време на кървене и последващи хеморагични усложнения. Няма налични данни за обръщане на фармакологичния ефект на празугрел; все пак, ако е необходима незабавна корекция на удълженото време на кървене, може да се има предвид трансфузия на тромбоцитна маса и/или на 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



Празугрел е инхибитор на тромбоцитната активация и агрегация посредством необратимо свързване на неговия активен метаболит с P2Y<sub>12</sub> класа на АДФ рецепторите върху тромбоцитите. Тъй като тромбоцитите участват във възникването и/или развитието на тромбоцитните усложнения на атеросклерозата, инхибирането на функцията на тромбоцитите може да доведе до намаляване на честотата на сърдечно-съдови събития като например смърт, инфаркт на миокарда или инсулт.

След натоварваща доза от 60 mg празугрел инхибиране на АДФ-индуцираната тромбоцитна агрегация се наблюдава на 15-та минута с 5 µM АДФ и на 30-та минута с 20 µM АДФ. Максималното инхибиране с празугрел на АДФ-индуцираната тромбоцитна агрегация е 83% с 5 µM АДФ и 79% с 20 µM АДФ, в двата случая с 89% от здравите индивиди и пациентите със стабилна атеросклероза, достигщи поне 50% инхибиране на тромбоцитната агрегация до 1 час. Медираното от празугрел инхибиране на тромбоцитната агрегация показва ниска интериндивидуална (9%) и интраиндивидуална (12%) вариабилност както с 5 µM, така и с 20 µM АДФ. Средното инхибиране на тромбоцитната агрегация в стационарно състояние е съответно 74% и 69% за 5 µM АДФ и 20 µM АДФ и се проявява след 3 до 5 дни прилагане на поддържаща доза от 10 mg празугрел, предшестваща от натоварваща доза от 60 mg. Повече от 98% от пациентите имат ≥ 20% инхибиране на тромбоцитната агрегация по време на поддържащото дозиране.

След лечение тромбоцитната агрегация постепенно се връща до изходните стойности за 7 до 9 дни след прилагане на еднократна натоварваща доза от 60 mg празугрел и за 5 дни след спиране на поддържащото дозиране в стационарно състояние.

Данни от преминаване на друго лечение: след прилагане на 75 mg клопидогрел един път дневно за 10 дни, 40 здрави индивиди са преминали на празугрел 10 mg един път дневно със или без натоварваща доза от 60 mg. Наблюдавано е подобно или по-голямо инхибиране на тромбоцитната агрегация с празугрел. Преминаването направо към празугрел 60 mg натоварваща доза води до по-бързо настъпване на по-висока степен на инхибиране на тромбоцитите. След прилагане на 900 mg натоварваща доза клопидогрел (с АСК) 56 пациенти с ОКС са лекувани за 14 дни или с празугрел 10 mg един път дневно, или с клопидогрел 150 mg един път дневно, след което преминават или на клопидогрел 150 mg, или на празугрел 10 mg за още 14 дни. Наблюдавана е по-висока степен на инхибиране на тромбоцитната агрегация при пациентите, преминали на празугрел 10 mg, в сравнение с лекуваните с клопидогрел 150 mg. В проучване на 276 пациенти с ОКС, лекувани с PCI, преминаването от първоначална натоварваща доза от 600 mg клопидогрел или плацебо, прилагани при пристигането в болницата преди коронарната ангиография, на натоварваща доза от 60 mg празугрел, приложена по време на перкутанната коронарна интервенция, води до подобна по-висока степен на инхибиране на тромбоцитната агрегация, за 72- часовата продължителност на проучването.

#### Клинична ефикасност и безопасност

##### Остър коронарен синдром (ОКС)

Проучването фаза 3 TRITON сравнява празугрел с клопидогрел и двата едновременно прилагани с АСК и друго стандартно лечение. TRITON е многоцентрово международно, рандомизирано, двойно сляпо, с паралелни групи проучване при 13 608 пациенти. Пациентите са с ОКС с умерен до висок риск за нестабилна стенокардия, инфаркт на миокарда без ST-елевация или инфаркт на миокарда със ST-елевация (UA, NSTEMI или STEMI) и са управлявани с перкутанна коронарна интервенция (PCI).

Пациентите с нестабилна стенокардия/инфаркт на миокарда без ST-елевация (UA/NSTEMI) в рамките на 72 часа от появата на симптоми или с инфаркт на миокарда със ST-елевация (STEMI)



между 12 часа до 14 дни от появата на симптоми са рандомизирани след получаване на данни за анатомията на коронарните артерии. Пациенти с инфаркт на миокарда със ST-елевация (STEMI) в рамките на 12 часа от появата на симптомите и планирани за първична PCI могат да бъдат рандомизирани без данни за анатомията на коронарните артерии. За всички пациенти натоварващата доза може да се прилага по всяко време между рандомизирането и 1 час след като пациентът напуска залата за катетеризации.

Пациентите, рандомизирани да получават празугрел (60 mg натоварваща доза, последвана от 10 mg един път дневно) или клопидогрел (300 mg натоварваща доза, последвана от 75 mg един път дневно), са лекувани за средно 14,5 месеца (максимално 15 месеца с минимален период на проследяване 6 месеца). Пациентите получават също АСК (75 mg до 325 mg един път дневно). Употребата на който и да е тиенопиридин в рамките на 5 дни преди вписване в проучването е критерий за изключване. Друго лечение, например хепарин и GPIIb/IIIa-инхибитори, е прилагано по преценка на лекаря. Приблизително 40% от пациентите (във всяка от третираните групи) получават GPIIb/IIIa-инхибитори в помощ на PCI (няма налична информация относно вида на използвания GP IIb/IIIa-инхибитор). Около 98% от пациентите (във всяка от третираните групи) получават антитромботични лекарствени средства (хепарин, нискомолекулен хепарин, бивалирудин или други лекарствени средства) пряко в помощ на PCI. Първичен показател на изхода на проучването е времето до първото настъпване на сърдечно-съдова (СС) смърт, инфаркт на миокарда (ИМ) без смъртен изход или инсулт без смъртен изход. Анализът на съставна крайна точка в цялата популация с ОКС (смесени групи нестабилна стенокардия/инфаркт на миокарда без ST-елевация и инфаркт на миокарда със ST-елевация (UA/NSTEMI и STEMI)) зависи от показването на статистическо преимущество на празугрел спрямо клопидогрел в групата с нестабилна стенокардия/инфаркт на миокарда без ST-елевация (UA/NSTEMI) ( $p < 0,05$ ).

#### Цялата популация с ОКС:

Празугрел показва по-добра ефикасност в сравнение с клопидогрел в намаляването на първичните комбинирани събития за изхода, както и предварително определените вторични събития за изхода, включително тромбоза на стента (вж. Таблица 3). Ползата от празугрел е очевидна през първите 3 дни и се задържа до края на проучването. По-добрата ефикасност се съпровожда от увеличение на значителното кървене (вж. точка 4.4 и точка 4.8). Пациентите в популацията са 92% от кавказката раса – 26% жени и 39%  $\geq 65$ -годишна възраст. Ползата, свързана с празугрел, е независима от употребата на друго остро или продължително сърдечно-съдово лечение, включително хепарин/нискомолекулен хепарин, бивалирудин, интравенозни GPIIb/IIIa-инхибитори, лекарствени продукти, понижаващи липидите, бета-блокери и инхибитори на ангиотензин конвертиращия ензим. Ефикасността на празугрел е независима от дозата на АСК (75 mg до 325 mg един път дневно). В проучването TRITON не е разрешена употребата на перорални антикоагуланти, неизследвани антиагрегантни лекарствени продукти и хронично прилагани НСПВС. В цялата популация с ОКС празугрел се асоциира с по-ниско разпространение на СС смърт, ИМ без смъртен изход или инсулт без смъртен изход в сравнение с клопидогрел, въпреки изходните характеристики като възраст, пол, телесно тегло, географска област, употреба на GPIIb/IIIa-инхибитори и вид на стента. Ползата се дължи главно на сигнификантното намаление на ИМ без смъртен изход (вж. Таблица 3). Пациентите с диабет имат сигнификантно намаление в първичните и всички вторични съставни крайни точки.

Наблюдаваната полза от празугрел при пациентите  $\geq 75$  години е по-малка от ползата, наблюдавана при пациенти  $< 75$  години. Пациентите  $\geq 75$  години са с повишен риск от кървене, включително фатално (вж. точки 4.2, 4.4 и 4.8). Пациентите  $\geq 75$  години, при които ползата с празугрел е по-убедителна, включват тези с диабет, с инфаркт на миокарда със ST-елевация (STEMI) и по-висок риск от тромбоза на стента или с повтарящи се събития.



Пациентите с анамнеза за ПИА или с анамнеза за исхемичен инсулт повече от 3 месеца преди лечението с празугрел нямат намаление в първичната съставна крайна точка.

**Таблица 3: Пациенти с Outcome Events (събития за изход) в първоначалния анализ на проучването TRITON**

Събития за изход (Outcome Events)	Празугрел + АСК	Клопидогрел + АСК	Относителен риск (HR) (95% CI)	p- стойност
<b>Всички ОКС</b>	(N=6 813) %	(N=6 795) %		
<b>Първични съставни събития за изход (Primary Composite Outcome Events)</b> Сърдечно-съдова (СС) смърт, ИМ без смъртен изход или инсулт без смъртен изход	9,4	11,5	0,812 (0,732, 0,902)	< 0,001
<b>Първични индивидуални събития за изход (Primary Individual Outcome Events)</b>				
СС смърт	2,0	2,2	0,886 (0,701, 1,118)	0,307
ИМ без смъртен изход	7,0	9,1	0,757 (0,672, 0,853)	< 0,001
Инсулт без смъртен изход	0,9	0,9	1,016 (0,712, 1,451)	0,930
<b>Нестабилна стенокардия/инфаркт на миокарда без ST-елевация (UA/NSTEMI)</b>	(N=5 044) %	(N=5 030) %		
<b>Първични съставни събития за изход (Primary Composite Outcome Events)</b>				
СС смърт, ИМ без смъртен изход или инсулт без смъртен изход	9,3	11,2	0,820 (0,726, 0,927)	0,002
СС смърт	1,8	1,8	0,979 (0,732, 1,309)	0,885
ИМ без смъртен изход	7,1	9,2	0,761 (0,663, 0,873)	< 0,001
Инсулт без смъртен изход	0,8	0,8	0,979 (0,633, 1,513)	0,922
<b>Инфаркт на миокарда със ST-елевация (STEMI)</b>	(N=1 769) %	(N=1 765) %		
<b>Първични съставни събития за изход (Primary Composite Outcome Events)</b>				
СС смърт, ИМ без смъртен изход или инсулт без смъртен изход	9,8	12,2	0,793 (0,649, 0,968)	0,019
СС смърт	2,4	3,3	0,738 (0,497, 1,094)	0,129
ИМ без смъртен изход	6,7	8,8	0,746 (0,588, 0,948)	0,016
Инсулт без смъртен изход	1,2	1,1	1,097 (0,590, 2,040)	0,770

В цялата популация с ОКС анализът на всяка от вторичните крайни точки показва сигнификантно предимство ( $p < 0,001$ ) за празугрел спрямо клопидогрел. Това включва определена или предполагаема тромбоза на стента в края на проучването (0,9% спрямо 1,8%; HR 0,498; CI 0,364, 0,683); СС смърт, ИМ без смъртен изход или прицелна съдова реваскуларизация по спешност в течение на 30 дни (5,9% спрямо 7,4%; HR 0,784; CI 0,688, 0,894); всички причини за смърт, ИМ без смъртен изход или инсулт без смъртен изход до края на проучването (10,2% спрямо 12,1%; HR 0,831; CI 0,751, 0,919); СС смърт, ИМ без смъртен изход, инсулт без смъртен изход или



рехоспитализация поради събитие със сърдечна исхемия до края на проучването (11,7% спрямо 13,8%; HR 0,838; CI 0,762, 0,921). Анализът на всички причини за смъртен случай не показва никаква значима разлика между празугрел и клопидогрел в цялата популация с ОКС (2,76% спрямо 2,90%), в популацията с нестабилна стенокардия/инфаркт на миокарда без ST-елевация (UA/NSTEMI) (2,58% спрямо 2,41%), и в популацията с инфаркт на миокарда със ST-елевация (STEMI) (3,28% спрямо 4,31%).

Празугрел се асоциира с 50% намаляване на стент-тромбозата в течение на 15-месечния период на проследяване. Намаляване на стент-тромбозата с празугрел е наблюдавана не само рано, но и след 30 дни и за обикновените, непокрити метални стентове, и за медикамент-излъчващите стентове.

При анализ на пациентите, които преживяват исхемично събитие, празугрел се асоциира с намаляване на разпространението на последващи първични крайни събития (7,8% за празугрел спрямо 11,9% за клопидогрел).

Макар кръвенето да се увеличава с празугрел, анализът на съставната крайна точка за смърт поради каквато и да е причина, ИМ без смъртен изход или инсулт без смъртен изход, инсулт без смъртен изход и значително кървене, несвързано с аортокоронарен байпас (АКБ), съгласно TIMI, фаворизира празугрел в сравнение с клопидогрел (Относителен риск, 0,87; 95% CI, 0,79 до 0,95; p = 0,004). В проучването TRITON на всеки 1000 пациенти, лекувани с празугрел, има 22 пациенти по-малко с инфаркт на миокарда и 5 повече със значително кървене, несвързано с аортокоронарен байпас (АКБ), съгласно TIMI, в сравнение с пациентите, лекувани с клопидогрел.

Резултатите от фармакодинамично/фармакокинетично изпитване при 720 азиатци, ACS PCI пациенти доказват, че по-високи нива на тромбоцитна инхибиция се постигат с празугрел, в сравнение с клопидогрел и че празугрел 60 mg натоварваща доза към 10 mg поддържаща доза е подходящ дозов режим при азиатци, с тегло най-малко 60 kg и възраст под 75 години (вж. точка 4.2).

В 30-месечно проучване (TRILOGY-ACS) при 9 326 пациенти с нестабилна стенокардия/инфаркт на миокарда без ST-елевация (UA/NSTEMI), ОКС е лекуван медикаментозно без реваскуларизация (показание, което не е разрешено), празугрел не намалява сигнификантно честотата на съставната крайна точка за сърдечно-съдова смърт, ИМ или инсулт в сравнение с клопидогрел. Честотата на значително кървене съгласно TIMI (включително животозастрашаващо, с фатален изход и интракраниална хеморагия) е подобна при пациентите, лекувани с празугрел и клопидогрел. Пациенти на възраст  $\geq 75$  години или тези с тегло под 60 kg (N=3 022) са рандомизирани да получават 5 mg празугрел. Както при пациентите на възраст < 75 години и тегло  $\geq 60$  kg, лекувани с 10 mg празугрел, няма разлика между 5 mg празугрел и 75 mg клопидогрел в сърдечно-съдовия изход. Честотата на значително кървене е подобна при пациентите, лекувани с 5 mg празугрел, и тези, лекувани със 75 mg клопидогрел. Празугрел 5 mg осигурява по-голям антитромботичен ефект, отколкото клопидогрел 75 mg. Празугрел трябва да се използва с повишено внимание при пациенти на възраст  $\geq 75$  години и при пациенти с тегло < 60 kg (вж. точки 4.2, 4.4 и 4.8).

В 30-дневно проучване (ACCOAST) при 4 033 пациенти с NSTEMI с повишени нива на тропонин, които са планирани за коронарна ангиография последвано от PCI в рамките на 2 до 48 часа след рандомизацията, пациентите, които получават натоварваща доза на празугрел от 30 mg средно 4 часа преди коронарната ангиография последвана от допълнителна натоварваща доза от 30 mg по време на PCI (n=2 037), в пери-процедурния период имат повишен риск от кървене, несвързано с аортокоронарен байпас (несвързани с АКБ), и нямат допълнителна полза в сравнение с пациентите, които получават натоварваща доза от 60 mg по време на PCI (n=1 996). По-конкретно, честотата на съставната крайна точка от смъртен изход поради сърдечно-съдови причини, инфаркт на миокарда





инсулт, реваascularизация по спешност или употреба на инхибитори на гликопротеин (GP) IIb/IIIa като животоспасяваща терапия в течение на 7 дни след рандомизацията, не е значимо намалена при пациенти, които получават празугрел преди коронарната ангиография, в сравнение с пациенти, които получават цялата натоварваща доза празугрел по време на PCI. Освен това, честотата на значително кървене по TIMI (събития, свързани с АКБ и несвързани с АКБ), от гледна точка на безопасност, в рамките на 7 дни от рандомизацията при всички лекувани пациенти, е значимо по-висока при пациентите, които получават празугрел преди коронарната ангиография, спрямо пациентите, които получават цялата натоварваща доза празугрел по време на PCI. Затова, когато коронарната ангиография при пациенти с UA/NSTEMI се извършва в рамките на 48 часа след хоспитализация, натоварващата доза трябва да се прилага по време на PCI (вж. точки 4.2, 4.4 и 4.8).

#### Педиатрична популация

Проучването TADO изследва употребата на празугрел (n=171) спрямо плацебо (n=170) при пациенти на възраст от 2 до 18 години със сърповидноклетъчна анемия за намаляване на вазооклузивните кризи – проучване фаза III. Проучването не постига нито една от първичните или вторичните крайни точки. Като цяло, не са установени нови данни за безопасност за празугрел като монотерапия при тази популация пациенти.

## 5.2 Фармакокинетични свойства

Празугрел е прекурсор и бързо се метаболизира *in vivo* до активен метаболит и неактивни метаболити. Експозицията на активния метаболит (AUC) има умерена до ниска интериндивидуална (27%) и интраиндивидуална (19%) вариабилност. Фармакокинетиката на празугрел е подобна при здрави индивиди, при пациенти със стабилна атеросклероза и при пациенти, подложени на перкутанна коронарна интервенция.

#### Абсорбция

Абсорбцията и метаболизмът на празугрел са бързи, пикова плазмена концентрация (C<sub>max</sub>) на активния метаболит се постига приблизително за 30 минути. Експозицията на активния метаболит (AUC) нараства пропорционално в терапевтичния дозов диапазон. В проучване при здрави индивиди AUC на активния метаболит не се променя от богатата на масти, висококалорична храна, но C<sub>max</sub> намалява с 49% и времето за достигане на C<sub>max</sub> (T<sub>max</sub>) нараства от 0,5 на 1,5 часа. В проучването TRITON празугрел е прилаган независимо от приема на храна. Следователно празугрел може да се прилага независимо от приема на храна; все пак прилагането на натоварваща доза празугрел на гладно може да осигури най-бързо настъпване на действието (вж. точка 4.2).

#### Разпределение

Свързването на активният метаболит с човешкия серумен албумин (4% буфериран разтвор) е 98%.

#### Биотрансформация

Празугрел не се открива в плазмата след перорално прилагане. Той бързо се хидролизира в червата до тиолактон, който след това се превръща в активен метаболит чрез единствена стъпка в метаболизма на цитохром P450, главно чрез CYP3A4 и CYP2B6 и в по-малка степен чрез CYP2C9 и CYP2C19. Активният метаболит допълнително се метаболизира до две неактивни съединения посредством S-метиране или конюгиране с цистеин.

При здрави индивиди, пациенти със стабилна атеросклероза и пациенти с ОКС, приемащи празугрел, генетичната вариация в CYP3A5, CYP2B6, CYP2C9 или CYP2C19 няма ефект с практическо значение върху фармакокинетиката на празугрел или инхибирането на тромбоцитната агрегация от него.



### Елиминиране

Приблизително 68% от дозата на празугрел се екскретира с урината и 27% с изпражненията като неактивни метаболити. Активният метаболит има полуживот на елиминиране от около 7,4 часа (диапазон 2 до 15 часа).

### Фармакокинетика при специални популации

#### *Старческа възраст:*

В проучване на здрави индивиди на възраст между 20 и 80 години възрастта няма сигнификантен ефект върху фармакокинетиката на празугрел или инхибирането на тромбоцитната агрегация от него. В голямо клинично проучване фаза 3 средната изчислена експозиция (AUC) на активния метаболит е 19% по-висока при много възрастни пациенти (възраст  $\geq 75$  години), в сравнение с индивидите на възраст  $< 75$  години. Празугрел трябва да се използва с повишено внимание при пациенти на възраст  $\geq 75$  години, поради потенциалния риск от кървене в тази популация (вж. точки 4.2 и 4.4). В проучване при пациентите със стабилна атеросклероза средната стойност на AUC на активния метаболит при пациенти на възраст  $\geq 75$  години, които приемат 5 mg празугрел, е приблизително половината от тази при пациенти на възраст  $< 65$  години, които приемат 10 mg празугрел, а антитромботичният ефект на 5 mg е по-слаб, но не по-малко ефикасен в сравнение с 10 mg.

#### *Чернодробно увреждане:*

Не е необходимо коригиране на дозата за пациенти с леко до умерено увреждане на чернодробната функция (Child Pugh клас A и B). Фармакокинетиката на празугрел и неговото инхибиране на тромбоцитната агрегация са подобни при пациенти с леко до умерено увреждане на чернодробната функция в сравнение със здрави индивиди. Фармакокинетиката и фармакодинамиката на празугрел при пациенти с тежко чернодробно увреждане не са проучвани. Празугрел не трябва да се използва при пациенти с тежко чернодробно увреждане (вж. точка 4.3).

#### *Бъбречно увреждане:*

Не е необходимо коригиране на дозата за пациенти с бъбречно увреждане, включително пациенти с бъбречно заболяване в терминален стадий (ESRD). Фармакокинетиката на празугрел и неговото инхибиране на тромбоцитната агрегация са подобни при пациенти с умерено бъбречно увреждане (степен на гломерулна филтрация  $GFR 30 < 50 \text{ ml/min/1,73m}^2$ ) и при здрави индивиди. Празугрел-медираното инхибиране на тромбоцитната агрегация е също подобна при пациенти с бъбречно заболяване в терминален стадий (ESRD), които се нуждаят от хемодиализа, в сравнение със здрави индивиди, макар че  $St_{ax}$  и AUC на активния метаболит намаляват съответно с 51% и 42% при пациенти с бъбречно заболяване в терминален стадий (ESRD).

#### *Телесно тегло:*

Средната експозиция (AUC) на активния метаболит на празугрел е приблизително 30 до 40% по-висока при здрави индивиди и пациенти с телесно тегло  $< 60 \text{ kg}$  в сравнение с тези, които тежат  $\geq 60 \text{ kg}$ . Празугрел трябва да се прилага с повишено внимание при пациенти с телесно тегло  $< 60 \text{ kg}$  поради потенциален риск от кървене в тази популация (вж. точка 4.4). В проучване при пациентите със стабилна атеросклероза средната стойност на AUC на активния метаболит при пациенти с тегло  $< 60 \text{ kg}$ , които приемат 5 mg празугрел, е 38% по-ниска от тази при пациенти с тегло  $\geq 60 \text{ kg}$ , които получават 10 mg празугрел, а антитромботичният ефект на 5 mg е подобен на 10 mg.

#### *Етническа принадлежност:*

В клинични фармакологични проучвания, след коригиране според телесното тегло, AUC на активния метаболит е приблизително 19% по-висока при китайци, японци и корейци в сравнение с индивидите от бялата раса, което е свързано главно с по-високата експозиция при индивидите от



азиатската раса с тегло < 60 kg. Няма разлики в експозицията сред пациентите китайци, японци и корейци. Експозицията при индивидите от африкански и латиноамерикански произход е сравнима с тази на индивидите от бялата раса. Не се препоръчва коригиране на дозата единствено въз основа на етническата принадлежност.

*Пол:*

При здрави индивиди и пациенти фармакокинетиката на празугрел е подобна при мъже и жени.

*Педиатрична популация:*

Фармакокинетиката и фармакодинамиката на празугрел не са оценявани в педиатрична популация (вж. точка 4.2).

### 5.3 Предклинични данни за безопасност

Неклиничните данни не показват особен риск за хората на базата на конвенционалните фармакологични проучвания за безопасност, проучвания за токсичност при многократно прилагане, генотоксичност, карциногенен потенциал или репродуктивна токсичност.

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.

Проучвания за токсичност по време на ембриофеталното развитие при плъхове и зайци не показват данни за малформации, дължащи се на празугрел. При много висока доза (> 240 пъти препоръчаната поддържаща дневна доза при хора на базата на  $\text{mg}/\text{m}^2$ ), която причинява ефекти върху телесното тегло на майката и/или консумирането на храна, има незначително намаляване на телесното тегло на потомството (в сравнение с контролите). При пре- и постнатални проучвания при плъхове лечението на майката няма ефект върху поведенческото или репродуктивното развитие на поколението при експозиция на дози над 240 пъти препоръчаната поддържаща дневна доза при хора (на базата на  $\text{mg}/\text{m}^2$ ).

Не са наблюдавани тумори, свързани със съединението, в 2-годишно проучване при плъхове с експозиции на празугрел в диапазона до над 75 пъти препоръчаните терапевтични експозиции при хора (въз основа на плазмената експозиция на циркулиращите активни и основни метаболити при хора). Има увеличено разпространение на туморите (хепатоцелуларни аденоми) при мишки, изложени в продължение на 2 години на високи дози (> 75 пъти експозицията при хора), но това се смята за вторично по отношение на празугрел-индуцираната ензимна индукция. Добре документирани в литературата са чернодробните тумори на специфична група гризачи и лекарствено-индуцираната ензимна индукция. Увеличаването на чернодробните тумори с прилагането на празугрел при мишки не се смята за практически значим риск при хората.

## 6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

### 6.1 Списък на помощните вещества

Ядро на таблетката:

Натриев докрузат

Хидроксипропилцелулоза (ЕF)

Манитол



Микрокристална целулоза (PH 112)  
Кроскармелоза натрий  
Магнезиев стеарат

Филмово покритие Опадрай II кафяв 31K565001:

Хипромелоза (E 464)  
Лактоза монохидрат  
Триацетин  
Железен оксид жълт (E 172)  
Титанов диоксид (E 171)  
Железен оксид червен (E 172)  
Железен оксид черен (E 172)

**6.2 Несъвместимости**

Неприложимо

**6.3 Срок на годност**

3 години

**6.4 Специални условия за съхранение**

За AL/AL блистери: Да се съхранява под 30°C.

**6.5 Вид и съдържание на опаковката**

Флуидоро 10 mg филмирани таблетки са опаковани в AL/AL блистери.  
Предлагат се в картонени кутии с 28 таблетки

**6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне**

Няма специални изисквания

**7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Чайкафарма Висококачествените Лекарства" АД  
бул." Г. М. Димитров" № 1,  
гр. София 1172, България  
тел.: +359 2 962 54 54  
факс: +359 2 9603 703  
e-mail: [info@tchaikapharma.com](mailto:info@tchaikapharma.com)

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

Reg. №:

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



## **УПОТРЕБА**

Дата на първо разрешаване:

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

12/2021

