

1. LEGEMIDLETS NAVN

Prasugrel Krka 5 mg filmdrasjerte tabletter
Prasugrel Krka 10 mg filmdrasjerte tabletter

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 5 mg eller 10 mg prasugrel.

Hjelpestoff med kjent effekt

Hver 5 mg filmdrasjerte tablett inneholder 1,5 mg laktose.

Hver 10 mg filmdrasjerte tablett inneholder 3,0 mg laktose.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Tablett, filmdrasjert (tablett)

5 mg filmdrasjerte tabletter: Lyse gulbrune, ovale, bikonvekse, filmdrasjerte tabletter, i størrelsen 8,5 mm x 4,5 mm.

10 mg filmdrasjerte tabletter: Rosa, ovale, lett bikonvekse, filmdrasjerte tabletter, i størrelsen 10,5 mm x 5,5 mm.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Prasugrel Krka gitt samtidig med acetylsalisylsyre (ASA) er indisert til forebygging av aterotrombotiske hendelser hos voksne pasienter med akutt koronarsyndrom (dvs. ustabil angina, hjerteinfarkt uten ST-segmentelevation [UA/NSTEMI] eller hjerteinfarkt med ST-segmentelevation [STEMI]) som gjennomgår primær eller forsinket perkutan koronarintervensjon (PCI).

For ytterligere informasjon henvises til pkt. 5.1.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dosering

Voksne

Prasugrel Krka skal innledes med en enkelt bolusdose på 60 mg og deretter fortsettes med 10 mg én gang daglig. Hos UA/NSTEMI-pasienter der koronar angiografi gjennomføres innen 48 timer etter innleggelse, bør bolusdosen gis kun ved tidspunktet for PCI (se pkt. 4.4, 4.8 og 5.1). Pasienter som tar Prasugrel Krka skal også ta ASA daglig (75 mg til 325 mg).

På grunn av pasientens underliggende sykdom kan prematur seponering av en hvilken som helst platehemmer, inkludert Prasugrel Krka, hos pasienter med akutt koronarsyndrom (ACS) som har blitt behandlet med PCI resultere i økt risiko for trombose, hjerteinfarkt eller dødsfall. Med mindre seponering av Prasugrel Krka er klinisk indisert, er en behandlingstid på opptil 12 måneder anbefalt (se pkt. 4.4 og 5.1).

Pasienter ≥ 75 år

Bruken av Prasugrel Krka hos pasienter ≥ 75 år er vanligvis ikke anbefalt. Dersom det etter en nøye individuell nytte/risikovurdering av forskrivende lege (se pkt. 4.4) er ansett som nødvendig med behandling av pasientgruppen ≥ 75 år, skal det etter en bolusdose på 60 mg forskrives en redusert vedlikeholdsdose på 5 mg. Pasienter ≥ 75 år har større følsomhet for blødning og høyere eksponering overfor den aktive metabolitten til prasugrel (se pkt. 4.4, 4.8, 5.1 og 5.2).

Pasienter som veier < 60 kg

Prasugrel Krka bør gis som en enkelt bolusdose på 60 mg, og deretter fortsettes med en dose på 5 mg én gang daglig. Vedlikeholdsdosen på 10 mg er ikke anbefalt. Dette skyldes økt eksponering overfor den aktive metabolitten til prasugrel, og økt blødningsrisiko hos pasienter med kroppsvekt < 60 kg når de gis en dose på 10 mg én gang daglig, sammenlignet med pasienter ≥ 60 kg (se pkt. 4.4, 4.8 og 5.2).

Nedsatt nyrefunksjon

Ingen dosejustering er nødvendig hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon, inkludert pasienter med terminal nyresvikt (se pkt. 5.2). Det er begrenset terapeutisk erfaring hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon (se pkt. 4.4).

Nedsatt leverfunksjon

Ingen dosejustering er nødvendig hos pasienter med lett til moderat nedsatt leverfunksjon (Child Pugh klasse A og B) (se pkt. 5.2). Det er begrenset terapeutisk erfaring hos pasienter med lett og moderat nedsatt leverfunksjon (se pkt. 4.4). Prasugrel Krka er kontraindisert hos pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon (Child Pugh klasse C).

Pediatrisk populasjon

Sikkerhet og effekt av prasugrel hos barn under 18 år har ikke blitt fastslått. Det er begrensede data hos barn med sigdcelleanemi (se pkt. 5.1).

Administrasjonsmåte

Til oral bruk. Prasugrel Krka kan tas med eller uten mat. Administrering av bolusdosen på 60 mg prasugrel i fastende tilstand kan sørge for hurtigst innsettende virkning (se pkt. 5.2). Ikke knus eller del tablettene.

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.

Aktiv patologisk blødning.

En sykdomshistorie med slag eller transitoriske iskemiske anfall (TIA).

Alvorlig nedsatt leverfunksjon (Child Pugh klasse C).

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Blødningsrisiko

Viktige eksklusjonskriterier i den kliniske fase 3-studien (TRITON) inkluderte økt blødningsrisiko, anemi, trombocytopeni og en sykdomshistorie med intrakranielle patologiske funn. Pasienter med akutt koronarsyndrom som gjennomgikk PCI og ble behandlet med prasugrel og ASA viste en økt risiko for alvorlige og mindre blødninger ifølge TIMI-klassifikasjonssystem. Bruk av prasugrel hos pasienter med økt blødningsrisiko skal derfor kun vurderes når nytten i form av forebygging av iskemiske hendelser oppveier risikoen for alvorlige blødninger. Denne bekymringen gjelder særlig pasienter:

- ≥ 75 år (se nedenfor).
- med økt blødningstendens (f.eks. på grunn av nylig traume, nylig kirurgi, nylig eller tilbakevendende gastrointestinal blødning eller aktivt magesår).
- med kroppsvekt < 60 kg (se pkt. 4.2 og 4.8). Hos disse pasientene er vedlikeholdsdosen på 10 mg ikke anbefalt. En vedlikeholdsdose på 5 mg bør brukes.

- med samtidig administrering av legemidler som kan øke risikoen for blødning, inkludert orale antikoagulantia, klopidogetrel, ikke-steroid antiinflammatoriske midler (NSAIDs) og fibrinolytika.

For pasienter med aktiv blødning hvor reversering av den farmakologiske effekten av prasugrel er nødvendig, kan det være hensiktsmessig med platelettransfusjon.

Bruk av Prasugrel Krka hos pasienter ≥ 75 år er generelt ikke anbefalt, og bør bare foretas etter at en grundig evaluering av individuell nytte/risiko utført av forskrivende lege indikerer at nytten i form av forebygging av iskemiske hendelser oppveier risikoen for alvorlige blødninger. I den kliniske fase 3-studien hadde disse pasientene en større risiko for blødning, inkludert fatal blødning, sammenlignet med pasienter < 75 år. Vedlikeholdsdosen på 10 mg er ikke anbefalt. Dersom det forskrives, bør en lavere vedlikeholdsdose på 5 mg brukes (se pkt. 4.2 og 4.8).

Terapeutisk erfaring med prasugrel er begrenset hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon (inkludert ESRD) og hos pasienter med moderat nedsatt leverfunksjon. Disse pasientene kan ha en økt blødningsrisiko. Prasugrel skal derfor brukes med forsiktighet hos disse pasientene.

Pasientene bør informeres om at når de tar prasugrel (i kombinasjon med ASA) kan det ta lengre tid enn normalt å stoppe blødninger, og at de bør rapportere alle uvanlige blødninger (sted eller varighet) til legen sin.

Blødningsrisiko relatert til tidspunkt for bolusdose ved NSTEMI

I en klinisk studie hos NSTEMI-pasienter (ACCOAST-studien) som gjennomgikk koronar angiografi innen 2 til 48 timer etter randomisering, førte prasugrel bolusdose gitt gjennomsnittlig 4 timer før koronar angiografi til økt risiko for alvorlige og mindre blødninger relatert til prosedyre, sammenlignet med prasugrel bolusdose gitt ved tidspunkt for PCI. Hos UA/NSTEMI-pasienter der koronar angiografi gjennomføres innen 48 timer etter innleggelse, bør bolusdosen derfor gis ved tidspunkt for PCI (se pkt. 4.2, 4.8 og 5.1).

Kirurgi

Pasientene bør rådes til å informere lege og tannlege om at de bruker prasugrel før planlegging av ethvert kirurgisk inngrep, og før et nytt legemiddel tas i bruk. Dersom en pasient skal gjennomgå elektiv kirurgi og platehemming ikke er ønsket, bør prasugrel seponeres minst 7 dager før inngrepet. Økt frekvens (tredobbel) og alvorlighetsgrad av blødninger kan forekomme hos pasienter som gjennomgår CABG-kirurgi innen 7 dager etter seponering av prasugrel (se pkt. 4.8). Hos pasienter der koronaranatomien ikke er definert og akutt CABG er en mulighet, bør nytten og risikoen av prasugrel vurderes nøye.

Overfølsomhetsreaksjon inkludert angioødem

Overfølsomhetsreaksjoner inkludert angioødem er rapportert hos pasienter som får prasugrel. Dette inkluderer pasienter som har hatt overfølsomhetsreaksjoner overfor klopidogetrel. Pasienter med kjent allergi overfor thienopyridiner bør følges opp for tegn på overfølsomhet (se pkt. 4.8).

Trombotisk trombocytopen purpura (TTP)

TTP er rapportert ved bruk av prasugrel. TTP er en alvorlig tilstand som krever rask behandling.

Morfin og andre opioider

Redusert effekt av prasugrel har blitt sett hos pasienter ved samtidig administrasjon av prasugrel og morfin (se pkt. 4.5).

Prasugrel Krka inneholder laktose. Pasienter med sjeldne arvelige problemer med galaktoseintoleranse, total laktasemangel eller glukose-galaktosemalabsorpsjon bør ikke ta dette legemidlet.

Prasugrel Krka inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) i hver dose, og er så godt som "natriumfritt".

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Warfarin

Samtidig administrering av prasugrel og andre kumarinderivater enn warfarin er ikke undersøkt. På grunn av potensialet for økt blødningsrisiko, bør warfarin (og andre kumarinderivater) administreres med forsiktighet samtidig med prasugrel (se pkt. 4.4).

Ikke-steroid antiinflammatoriske midler (NSAIDs)

Samtidig administrering med kroniske NSAIDs er ikke undersøkt. På grunn av en potensielt økt risiko for blødning, bør kroniske NSAIDs (inkludert COX-2-hemmere) og Prasugrel Krka administreres samtidig med forsiktighet (se pkt. 4.4).

Prasugrel Krka kan administreres samtidig med legemidler som metaboliseres av cytokrom P450-enzymen (inkludert statiner) eller legemidler som inducerer eller hemmer cytokrom P450-enzymen. Prasugrel Krka kan også administreres samtidig med ASA, heparin, digoksin og legemidler som øker gastrisk pH, inkludert protonpumpehemmere og H₂-blokkere. Selv om det ikke er undersøkt i spesifikke interaksjonsstudier, har prasugrel i den kliniske fase 3-studien blitt gitt samtidig med lavmolekylært heparin, bivalirudin og GP IIb/IIIa-hemmere (ingen tilgjengelig informasjon vedrørende hvilken type GP IIb/IIIa-hemmer som ble brukt) uten tegn på klinisk signifikante uønskede interaksjoner.

Effekten av andre legemidler på Prasugrel Krka

Acetylsalisylsyre

Prasugrel Krka skal administreres samtidig med acetylsalisylsyre (ASA). Selv om en farmakodynamisk interaksjon med ASA, som fører til en økt risiko for blødning, er mulig, kommer beviset for prasugrels effekt og sikkerhet fra pasienter som samtidig har blitt behandlet med ASA.

Heparin

En enkel intravenøs bolusdose med ufraksjonert heparin (100 E/kg) endret ikke signifikant prasugrelmediert hemming av plateaggregasjon. Prasugrel endret heller ikke signifikant effekten av heparin på koagulasjonsparametre. Legemidlene kan derfor gis samtidig. En økt risiko for blødning er mulig når Prasugrel Krka administreres samtidig med heparin.

Statiner

Atorvastatin (80 mg daglig) endret ikke farmakokinetikken til prasugrel eller prasugrels hemming av plateaggregasjonen. Statiner som er substrater for CYP3A4 antas derfor ikke å ha effekt på farmakokinetikken til prasugrel eller på prasugrels hemming av plateaggregasjonen.

Legemidler som øker gastrisk pH

Samtidig daglig administrering av ranitidin (en H₂-blokker) eller lansoprazol (en protonpumpehemmer) endret ikke AUC eller t_{maks} til den aktive metabolitten av prasugrel, men reduserte C_{maks} med henholdsvis 14 % og 29 %. I den kliniske fase 3-studien ble prasugrel administrert uten hensyn til samtidig administrering av protonpumpehemmere eller H₂-blokkere. Administrering av bolusdosen på 60 mg prasugrel uten samtidig bruk av protonpumpehemmere kan gi hurtigst innsettende virkning.

CYP3A4-hemmere

Ketokonazol (400 mg daglig), en selektiv og potent CYP3A4- og CYP3A5-hemmer påvirket ikke prasugrelmediert hemming av plateaggregasjonen eller AUC eller t_{maks} til den aktive metabolitten av prasugrel, men reduserte C_{maks} med 34 % til 46 %. CYP3A4-hemmere som antimykotika av azoltypen, HIV-proteasehemmere, klaritromycin, telitromycin, verapamil, diltiazem, indinavir, ciprofloksacin og grapefruktjuice antas derfor ikke å ha en signifikant effekt på farmakokinetikken til den aktive metabolitten.

Legemidler som inducerer cytokrom P450

Rifampicin (600 mg daglig), som gir kraftig induksjon av CYP3A og CYP2B6, og som induserer CYP2C9, CYP2C19 og CYP2C8, endret ikke signifikant farmakokinetikken til prasugrel. Kjente legemidler som induserer CYP3A, som rifampicin, karbamazepin og andre som induserer cytokrom P450 antas derfor ikke å ha signifikant effekt på farmakokinetikken til den aktive metabolitten.

Morfin og andre opioider:

En forsinket og redusert eksponering av orale P2Y₁₂-hemmere, inkludert prasugrel og dens aktive metabolitt, har blitt observert hos pasienter med akutt koronarsyndrom behandlet med morfin. Denne interaksjonen kan være knyttet til redusert gastrointestinal motilitet og gjelder også andre opioider. Den kliniske relevansen er ukjent, men data indikerer potensialet for redusert prasugrel-effekt hos pasienter ved samtidig administrasjon av prasugrel og morfin. Hos pasienter med akutt koronarsyndrom hvor morfin ikke kan tilbakeholdes, og rask P2Y₁₂-hemming anses avgjørende, kan bruk av en parenteral P2Y₁₂-hemmer vurderes.

Effekten av Prasugrel Krka på andre legemidler

Digoksin

Prasugrel har ingen klinisk signifikant effekt på farmakokinetikken til digoksin.

Legemidler som metaboliseres av CYP2C9

Prasugrel hemmer ikke CYP2C9 slik den heller ikke påvirker farmakokinetikken til S-warfarin. På grunn av en potensielt økt blødningsrisiko bør warfarin og prasugrel administreres samtidig med forsiktighet (se pkt. 4.4).

Legemidler som metaboliseres av CYP2B6

Prasugrel er en svak hemmer av CYP2B6. Hos friske individer reduserte prasugrel eksponeringen overfor hydroksibupropion, en CYP2B6-mediert metabolitt av bupropion, med 23 %. Det er sannsynlig at denne effekten kun er av klinisk betydning når prasugrel administreres samtidig med legemidler som har CYP2B6 som eneste metabolske vei, og som har et smalt terapeutisk vindu (f.eks. syklofosamid og efavirenz).

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Ingen kliniske studier er utført hos gravide eller ammende kvinner.

Graviditet

Dyrestudier indikerer ingen direkte skadelige effekter på graviditetsforløpet, embryo/fosterutvikling, fødsel eller postnatal utvikling (se pkt. 5.3). Siden reproduksjonsstudier på dyr ikke alltid kan forutsi responsen hos mennesker, bør prasugrel bare brukes under graviditet dersom den potensielle nytten for moren rettferdiggjør den potensielle risikoen for fosteret.

Amming

Det er ukjent om prasugrel skilles ut i morsmelk hos mennesker. Dyrestudier har vist at prasugrel skilles ut i melk. Det er ikke anbefalt å bruke prasugrel under amming.

Fertilitet

Prasugrel hadde ingen effekt på fertiliteten til hann- og hunnrotter ved eksponering for orale doser på opptil 240 ganger den anbefalte daglige humane vedlikeholdsdosen (basert på mg/m²).

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Prasugrel har ingen eller ubetydelig påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner.

4.8 Bivirkninger

Sammendrag av bivirkningsprofilen

Sikkerheten for pasienter med akutt koronarsyndrom som gjennomgår PCI ble evaluert i en klopidoogrelkontrollert studie (TRITON) der 6741 pasienter ble behandlet med prasugrel (bolusdose på

60 mg og vedlikeholdsdose på 10 mg én gang daglig) i median 14,5 måneder (5802 pasienter ble behandlet i mer enn 6 måneder, 4136 pasienter ble behandlet i mer enn 1 år). Andelen som fikk seponert studielegemiddel på grunn av bivirkninger var 7,2 % for prasugrel og 6,3 % for klopido­grel. For begge legemidlene var blødning den vanligste av bivirkningene som førte til seponering av studielegemiddel (2,5 % for prasugrel og 1,4 % for klopido­grel).

Blødning

Ikke-koronararterie bypass kirurgi (CABG)-relatert blødning

Frekvensen av pasienter som opplevde en ikke-CABG-relatert blødningshendelse i TRITON er vist i tabell 1. I UA/NSTEMI- og alle ACS-populasjonene var forekomsten av ikke-CABG-relatert TIMI alvorlig blødning, inkludert livstruende og fatal, samt TIMI mindre blødning, statistisk signifikant høyere hos pasienter som ble behandlet med prasugrel sammenlignet med klopido­grel. I STEMI-populasjonen ble det ikke sett noen signifikant forskjell. Det vanligste stedet for spontan blødning var gastrointestinaltraktus (1,7 % for prasugrel og 1,3 % for klopido­grel). Det vanligste stedet for provosert blødning var stedet for arteriell punksjon (1,3 % for prasugrel og 1,2 % for klopido­grel).

Tabell 1: Forekomst av ikke-CABG-relatert blødning^a (% pasienter)

Hendelse	Alle ACS		UA/NSTEMI		STEMI	
	Prasugrel ^b +ASA (N = 6741)	Klopido­grel ^b +ASA (N = 6716)	Prasugrel ^b +ASA (N = 5001)	Klopido­grel ^b +ASA (N = 4980)	Prasugrel ^b +ASA (N = 1740)	Klopido­grel ^b +ASA (N = 1736)
TIMI alvorlig blødning ^c	2,2	1,7	2,2	1,6	2,2	2,0
Livstruende ^d	1,3	0,8	1,3	0,8	1,2	1,0
Fatal	0,3	0,1	0,3	0,1	0,4	0,1
Symptomatisk ICH ^e	0,3	0,3	0,3	0,3	0,2	0,2
Behov for inotroper	0,3	0,1	0,3	0,1	0,3	0,2
Behov for kirurgisk intervensjon	0,3	0,3	0,3	0,3	0,1	0,2
Behov for transfusjon (≥ 4 enheter)	0,7	0,5	0,6	0,3	0,8	0,8
TIMI mindre blødning ^f	2,4	1,9	2,3	1,6	2,7	2,6

a Sentralt definerte hendelser bestemt av kriteriene til TIMI-studiegruppen (Thrombolysis in Myocardial Infarction).

b Hvor hensiktsmessig ble andre standardbehandlinger brukt.

c Enhver intrakraniell eller klinisk åpenbar blødning som er assosiert med et fall i hemoglobin på ≥ 5 g/dl.

d Livstruende blødning er en undergruppe av TIMI alvorlig blødning og inkluderer typene angitt nedenfor. Pasientene kan regnes med i mer enn én rad.

e ICH=intrakraniell blødning.

f Klinisk alvorlig blødning assosiert med et fall i hemoglobin på ≥ 3 g/dl, men < 5 g/dl.

Pasienter ≥ 75 år

Ikke-CABG-relatert TIMI alvorlig eller mindre blødningsfrekvens:

Alder	Prasugrel 10 mg	Klopido­grel 75 mg
≥ 75 år (N=1785)*	9,0 % (1,0 % fatal)	6,9 % (0,1 % fatal)
< 75 år (N=11 672)*	3,8 % (0,2 % fatal)	2,9 % (0,1 % fatal)
< 75 år (N=7180)**	2,0 % (0,1 % fatal) ^a	1,3 % (0,1 % fatal)
	Prasugrel 5 mg	Klopido­grel 75 mg
≥ 75 år (N=2060) **	2,6 % (0,3 % fatal)	3,0% (0,5% fatal)

**TRITON-studien hos ACS-pasienter som gjennomgikk PCI*

****TRILOGY-ACS-studien hos pasienter som ikke gjennomgikk PCI (se pkt. 5.1):**

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

Pasienter < 60 kg

Ikke-CABG-relatert TIMI alvorlig eller mindre blødningsfrekvens:

Vekt	Prasugrel 10 mg	Klopidogrel 75 mg
< 60 kg (N=664)*	10,1 % (0 % fatal)	6,5 % (0,3 % fatal)
≥ 60 kg (N=12 672)*	4,2 % (0,3 % fatal)	3,3 % (0,1 % fatal)
≥ 60 kg (N=7845)**	2,2 % (0,2 % fatal) ^a	1,6 % (0,2 % fatal)
	Prasugrel 5 mg	Klopidogrel 75 mg
< 60 kg (N=1391)**	1,4 % (0,1 % fatal)	2,2 % (0,3 % fatal)

*TRITON-studien hos ACS-pasienter som gjennomgikk PCI

****TRILOGY-ACS-studien hos pasienter som ikke gjennomgikk PCI (se pkt. 5.1):**

^a 10 mg prasugrel; 5 mg prasugrel hvis ≥ 75 år

Pasienter ≥ 60 kg og alder < 75 år

For pasienter ≥ 60 kg og < 75 år var frekvensen av ikke-CABG-relatert TIMI alvorlig eller mindre blødning på 3,6 % for prasugrel og 2,8 % for klopidogrel. Frekvensene for fatale blødninger var 0,2 % for prasugrel og 0,1 % for klopidogrel.

CABG-relatert blødning

I den kliniske fase 3-studien gjennomgikk 437 pasienter CABG i løpet av studien. Frekvensen av CABG-relaterte TIMI alvorlige eller mindre blødninger for disse pasientene var 14,1 % for prasugrelgruppen og 4,5 % for klopidogrelgruppen. For de pasientene som ble behandlet med prasugrel vedvarte den økte risikoen for blødningshendelser i opptil 7 dager etter at den siste dosen med studielegemiddel var tatt. For de pasientene som fikk thienopyridin innen 3 dager før CABG, var frekvensen av TIMI alvorlige eller mindre blødninger på 26,7 % (12 av 45 pasienter) i prasugrelgruppen sammenlignet med 5,0 % (3 av 60 pasienter) i klopidogrelgruppen. For de pasientene som fikk sin siste dose med thienopyridin innen 4 til 7 dager før CABG, var frekvensen redusert til 11,3 % (9 av 80 pasienter) i prasugrelgruppen og 3,4 % (3 av 89 pasienter) i klopidogrelgruppen. Utover 7 dager etter seponering av legemidlet var de observerte frekvensene av CABG-relaterte blødninger tilsvarende mellom behandlingsgruppene (se pkt. 4.4).

Blødningsrisiko relatert til tidspunkt for bolusdose ved NSTEMI

I en klinisk studie ved NSTEMI (ACCOAST-studien) der pasientene gjennomgikk koronar angiografi innen 2 til 48 timer etter randomisering, hadde pasienter som fikk en 30 mg bolusdose gjennomsnittlig 4 timer før koronar angiografi etterfulgt av en 30 mg bolusdose ved tidspunkt for PCI, en økt risiko for ikke-CABG blødninger relatert til prosedyre samt ingen fordelaktig tilleggseffekt sammenlignet med pasienter som fikk 60 mg bolusdose ved tidspunkt for PCI (se pkt. 4.2 og 4.4).

Ikke-CABG-relatert TIMI blødningsfrekvens i løpet av 7 dager for pasienter var som vist:

Bivirkninger	Prasugrel før koronar angiografi ^a (N=2037) %	Prasugrel ved PCI-tidspunkt ^a (N=1996) %
TIMI Alvorlig blødning ^b	1,3	0,5
Livstruende ^c	0,8	0,2
Fatal	0,1	0,0
Symptomatisk ICH ^d	0,0	0,0
Behov for inotroper	0,3	0,2
Behov for kirurgisk intervensjon	0,4	0,1
Behov for transfusjon (≥ 4 enheter)	0,3	0,1
TIMI Mindre blødning ^e	1,7	0,6

^aAnnen standardbehandling ble benyttet der det var relevant. Ifølge studieprotokoll skulle alle pasientene få aspirin og daglig prasugrel vedlikeholdsdose.

^bEnhver intrakraniell eller klinisk åpenbar blødning som er assosiert med et fall i hemoglobin på ≥ 5 g/dl.

^cLivstruende blødning er en undergruppe av TIMI alvorlig blødning og inkluderer typene angitt nedenfor.

Pasientene kan regnes med i mer enn én rad.

^dICH=intrakraniell blødning.

^eKlinisk alvorlig blødning assosiert med et fall i hemoglobin på ≥ 3 g/dl, men < 5 g/dl.

Sammendrag av bivirkninger i tabellform

Tabell 2 summerer blødningsrelaterte og ikke-blødningsrelaterte bivirkninger i TRITON og spontanrapporter klassifisert etter frekvens og organklasser. Frekvensene er definert slik: Svært vanlige ($\geq 1/10$), vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$), sjeldne ($\geq 1/10\,000$ til $< 1/1000$), svært sjeldne ($< 1/10\,000$), ikke kjent (kan ikke anslås ut ifra tilgjengelige data).

Tabell 2: Blødningsrelaterte og ikke-blødningsrelaterte bivirkninger

Organklasser	Vanlige	Mindre vanlige	Sjeldne	Ikke kjent
Sykdommer i blod og lymfatiske organer	Anemi		Trombocytopeni	Trombotisk trombocytopen purpura (TTP) – se pkt. 4.4
Forstyrrelser i immunsystemet		Overfølsomhetsreaksjoner inkludert angioødem		
Øyesykdommer		Øyeblødning		
Karsykdommer	Hematom			
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum	Epistakse	Hemoptyse		
Gastrointestinale sykdommer	Gastrointestinal blødning	Retroperitoneal-blødning Rektalblødning Hematochezi Tannkjøttblødning		
Hud- og underhudssykdommer	Utslett Ekkymose			
Sykdommer i nyre og urinveier	Hematuri			
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	Hematom på stedet for karpunksjon Blødning på punksjonsstedet			
Skader, forgiftninger og komplikasjoner ved medisinske prosedyrer	Kontusjon	Blødninger etter avsluttet prosedyre	Subkutan hematom	

Forekomsten av slag i den kliniske fase 3-studien hos pasienter med eller uten en sykdomshistorie med TIA eller slag var som følger (se pkt. 4.4):

Sykdomshistorie med TIA eller slag	Prasugrel	Klopidogrel
Ja (N=518)	6,5 % (2,3 % ICH*)	1,2 % (0 % ICH*)
Nei (N=13 090)	0,9 % (0,2 % ICH*)	1,0 % (0,3 % ICH*)

* ICH=intrakraniell blødning.

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via meldeskjema som finnes på nettsiden til Statens legemiddelverk: www.legemiddelverket.no/meldeskjema.

4.9 Overdosering

Symptomer

Overdosering av prasugrel kan føre til forlenget blødningstid og påfølgende blødningskomplikasjoner.

Behandling

Ingen data er tilgjengelige vedrørende å kunne reversere den farmakologiske effekten av prasugrel. Dersom det er nødvendig med rask korreksjon av forlenget blødningstid, kan platetransfusjon og/eller andre blodprodukter imidlertid vurderes.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: antitrombotiske midler, hemmere av blodplateaggregasjon ekskl. heparin, ATC-kode: B01A C22

Virkningsmekanisme/farmakodynamiske effekter

Prasugrel hemmer plateaktivering og aggregering gjennom irreversibel binding av den aktive metabolitten til ADP-reseptorer av P2Y₁₂-klassen på platene. Ettersom platene deltar i initiering og/eller utvikling av trombotiske komplikasjoner ved aterosklerotisk sykdom, kan hemming av platefunksjonen resultere i reduksjon i raten av kardiovaskulære hendelser som dødsfall, hjerteinfarkt eller slag.

Etter en bolusdose på 60 mg prasugrel vil hemming av ADP-indusert plateaggregering skje etter 15 minutter med 5 mikromol ADP og etter 30 minutter med 20 mikromol ADP. Den maksimale hemmingen av ADP-indusert plateaggregering forårsaket av prasugrel er 83 % med 5 mikromol ADP og 79 % med 20 mikromol ADP. I begge tilfellene oppnår 89 % av de friske individene og pasientene med stabil aterosklerose minst 50 % hemming av plateaggregeringen i 1 time. Prasugrelmediert hemming av plateaggregering viser liten interindividuell variabilitet (9 %) og intraindividuell variabilitet (12 %) med både 5 mikromol og 20 mikromol ADP. Gjennomsnittlig hemming av plateaggregeringen ved steady-state var henholdsvis 74 % og 69 % for 5 mikromol ADP og 20 mikromol ADP, og ble oppnådd etter 3 til 5 dagers administrering av vedlikeholdsdosen på 10 mg prasugrel, etter bolusdosen på 60 mg. Mer enn 98 % av individene hadde ≥ 20 % hemming av plateaggregeringen under vedlikeholdsdoseringen.

I løpet av 7 til 9 dager etter administrering av en enkelt bolusdose på 60 mg prasugrel og i løpet av 5 dager etter seponering av vedlikeholdsdosen ved steady-state gikk plateaggregeringen gradvis tilbake til utgangsverdier.

Switchdata: Etter administrering av 75 mg klopido-rel én gang daglig i 10 dager ble 40 friske individer byttet over til prasugrel 10 mg én gang daglig med eller uten en bolusdose på 60 mg. Tilsvarende eller sterkere hemming av plateaggregeringen ble sett for prasugrel. Bytte direkte over til bolusdosen på 60 mg prasugrel resulterte i hurtigst innsetting av en sterkere platehemming. Etter administrering av en bolusdose på 900 mg klopido-rel (sammen med ASA) ble 56 pasienter med ACS behandlet med enten prasugrel 10 mg én gang daglig eller klopido-rel 150 mg én gang daglig i 14 dager, og deretter byttet over til enten klopido-rel 150 mg eller prasugrel 10 mg i nye 14 dager. En sterkere hemming av plateaggregeringen ble sett for de pasientene som ble byttet over til prasugrel 10 mg sammenlignet med de som ble behandlet med klopido-rel 150 mg. I en studie hos 276 ACS-pasienter behandlet med PCI resulterte bytte fra bolusdose på 600 mg klopido-rel eller placebo

administrert ved ankomst til sykehus før koronar angiografi til 60 mg bolusdose prasugrel administrert ved PCI, i en tilsvarende økt hemming av plateaggregeringen i de 72 timene studien varte.

Klinisk effekt og sikkerhet

Effekt og sikkerhet ved akutt koronarsyndrom (ACS)

Fase 3-studien TRITON sammenlignet prasugrel med klopido­grel, begge to gitt sammen med ASA og annen standardbehandling. TRITON var en internasjonal multisenter, randomisert, dobbeltblind, parallellgruppestudie med 13 608 pasienter. Pasientene hadde ACS med moderat til høy risiko UA, NSTEMI eller STEMI og ble behandlet med PCI.

Pasienter med UA/NSTEMI ble randomisert innen 72 timer etter symptomutbrudd eller STEMI mellom 12 timer og 14 dager etter symptomutbrudd etter kjennskap til koronaranatomi. Pasienter med STEMI som var planlagt for primær PCI kunne bli randomisert innen 12 timer etter symptomutbrudd uten kjennskap til koronaranatomi. For alle pasientene kunne bolusdosen administreres når som helst mellom randomiseringen og 1 time etter at pasienten forlot kateteriseringslaben.

Pasienter som ble randomisert til å få prasugrel (60 mg bolusdose, etterfulgt av 10 mg én gang daglig) eller klopido­grel (300 mg bolusdose, etterfulgt av 75 mg én gang daglig) ble behandlet i median 14,5 måneder (maksimalt 15 måneder med minimum 6 måneders oppfølging). Pasientene fikk også ASA (75 mg til 325 mg én gang daglig). Bruk av et hvilket som helst thienopyridin innen 5 dager før innmelding var et eksklusjonskriterium. Andre behandlinger, som heparin og GPIIb/IIIa-hemmere, ble administrert etter legens skjønn. Omtrent 40 % av pasientene (i hver av behandlingsgruppene) fikk GPIIb/IIIa-hemmere til støtte for PCI (ingen tilgjengelig informasjon vedrørende hvilken type GP I Ib/IIIa-hemmer som ble brukt). Omtrent 98 % av pasientene (i hver av behandlingsgruppene) fikk antitrombiner (heparin, lavmolekylært heparin, bivalirudin eller andre midler) direkte til støtte for PCI.

Studiens primære endepunkt var tid til første forekomst av kardiovaskulært (CV) dødsfall, ikke-fatalt hjerteinfarkt (MI) eller ikke-fatalt slag. Analysen av det sammensatte endepunktet i hele ACS-populasjonen (kombinasjonen av UA/NSTEMI- og STEMI-kohortene) var betinget av en påvist statistisk forskjell til fordel for prasugrel versus klopido­grel i UA/NSTEMI-kohorten ($p < 0,05$).

Hele ACS-populasjonen:

Sammenlignet med klopido­grel viste prasugrel bedre effekt i å redusere hendelser i det primære sammensatte endepunktet, samt hendelser i det forhåndsspesifiserte sekundære endepunktet, inkludert stenttrombose (se tabell 3). Nyten av prasugrel var tydelig innen de første 3 dagene, og den vedvarte til slutten av studien. Den forbedrede effekten ble etterfulgt av en økning i alvorlige blødninger (se pkt. 4.4 og 4.8). Pasientpopulasjonen bestod av 92 % kaukasiere, 26 % kvinner og 39 % ≥ 65 år. Nyten knyttet til prasugrel var uavhengig av bruken av andre akutte og langvarige kardiovaskulære behandlinger, inkludert heparin/lavmolekylært heparin, bivalirudin, intravenøs GPIIb/IIIa-hemmere, lipidsenkende midler, betablokkere og ACE-hemmere. Effekten av prasugrel var uavhengig av ASA-dosen (75 mg til 325 mg én gang daglig). Bruken av orale antikoagulantia, andre platehemmere enn studielegemidlet og kroniske NSAIDs var ikke tillatt i TRITON. I hele ACS-populasjonen ble prasugrel assosiert med en lavere forekomst av CV dødsfall, ikke-fatale MI eller ikke-fatale slag sammenlignet med klopido­grel, uavhengig av baselinekarakteristikker som alder, kjønn, kroppsvekt, geografisk område, bruk av GPIIb/IIIa-hemmere og stenttype. Nyten skyldtes primært en signifikant reduksjon i ikke-fatale MI (se tabell 3). Pasienter med diabetes hadde signifikant reduksjon i det primære og alle sekundære sammensatte endepunkter.

Den observerte nyten av prasugrel for pasienter ≥ 75 år var mindre enn hva som ble sett for pasienter < 75 år. Pasienter ≥ 75 år hadde høyere risiko for blødning, inkludert fatal (se pkt. 4.2, 4.4 og 4.8). Pasienter ≥ 75 år som hadde tydeligere nytte av prasugrel inkluderte de med diabetes, STEMI, høyere risiko for stenttrombose eller tilbakevendende hendelser.

Pasienter med en sykdomshistorie med TIA eller en sykdomshistorie med iskemiske slag mer enn 3 måneder før prasugrelbehandlingen, viste ingen reduksjon i det primære sammensatte endepunktet.

Tabell 3: Pasienter med endepunkthendelser i TRITON primæranalysen

Endepunkthendelser	Prasugrel + ASA	Klopidogrel +ASA	Hasard ratio (HR) (95 % KI)	p-verdi
Alle ACS	(N = 6813) %	(N = 6795) %	0,812 (0,732, 0,902)	< 0,001
Hendelser i det primære sammensatte endepunktet Kardiovaskulært (CV) dødsfall, ikke-fatale MI eller ikke-fatale slag	9,4	11,5		
Individuelle hendelser i det primære endepunktet				
CV dødsfall	2,0	2,2	0,886 (0,701, 1,118)	0,307
Ikke-fatale MI	7,0	9,1	0,757 (0,672, 0,853)	< 0,001
Ikke-fatale slag	0,9	0,9	1,016 (0,712, 1,451)	0,930
UA/NSTEMI	(N = 5044) %	(N = 5030) %		
Hendelser i det primære sammensatte endepunktet				
CV dødsfall, ikke-fatale MI, eller ikke-fatale slag	9,3	11,2	0,820 (0,726, 0,927)	0,002
CV dødsfall	1,8	1,8	0,979 (0,732, 1,309)	0,885
Ikke-fatale MI	7,1	9,2	0,761 (0,663,0,873)	< 0,001
Ikke-fatale slag	0,8	0,8	0,979 (0,633, 1,513)	0,922
STEMI	(N = 1769) %	(N = 1765) %		
Hendelser i det primære sammensatte endepunktet				
CV dødsfall, ikke-fatale MI eller ikke-fatale slag	9,8	12,2	0,793 (0,649, 0,968)	0,019
CV dødsfall	2,4	3,3	0,738 (0,497, 1,094)	0,129
Ikke-fatale MI	6,7	8,8	0,746 (0,588, 0,948)	0,016
Ikke-fatale slag	1,2	1,1	1,097 (0,590, 2,040)	0,770

Analyse av hvert av de sekundære endepunktene i hele ACS-populasjonen viste en signifikant nytte ($p < 0,001$) av prasugrel versus klopidogrel. Disse inkluderte bestemt eller sannsynlig stenttrombose ved studieslutt (0,9 % vs. 1,8 %; HR 0,498; KI 0,364, 0,683); CV dødsfall, ikke-fatale MI eller øyeblikkelig hjelp revaskularisering (urgent target vessel revascularisation) i 30 dager (5,9 % vs. 7,4 %; HR 0,784; KI 0,688, 0,894); dødsfall av enhver årsak, ikke-fatale MI eller ikke-fatale slag til studieslutt (10,2 % vs. 12,1 %; HR 0,831; KI 0,751, 0,919); CV dødsfall, ikke-fatale MI, ikke-fatale slag eller rehospitalisering for iskemiske kardiale hendelser til studieslutt (11,7 % vs. 13,8 %; HR 0,838; KI 0,762, 0,921). Analyser av dødsfall av enhver årsak viste ingen signifikant forskjell mellom prasugrel og klopidogrel i hele ACS-populasjonen (2,76 % vs. 2,9 %), i UA/NSTEMI-populasjonen (2,58 % vs. 2,41 %) og i STEMI-populasjonen (3,28 % vs. 4,31 %).

Prasugrel var assosiert med en 50 % reduksjon i stenttrombose gjennom oppfølgingsperioden på 15 måneder. Reduksjonen i stenttrombose med Prasugrel Krka ble sett både tidlig og utover 30 dager for både ren metallstent og medikamentavgivende stent.

I en analyse av pasienter som overlevde en iskemisk hendelse, var prasugrel assosiert med en reduksjon i forekomsten av senere hendelser i det primære endepunktet (7,8 % for prasugrel vs. 11,9 % for klopido­grel).

En analyse av det sammensatte endepunktet dødsfall av enhver årsak, ikke-fata­lt hjerteinfarkt, ikke-fata­lt slag og ikke-CABG-relatert TIMI alvorlig blødning favoriserte prasugrel sammenlignet med klopido­grel, selv om blødning var økt med prasugrel (hasardratio, 0,87; 95 % KI, 0,79 til 0,95; $p=0,004$). For hver 1000 pasient som ble behandlet med prasugrel i TRITON var det 22 færre pasienter med hjerteinfarkt og 5 flere med ikke-CABG-relatert TIMI alvorlig blødning, sammenlignet med pasienter som ble behandlet med klopido­grel.

Resultater fra en farmakodynamisk/farmakogenomisk studie med 720 asiatiske ACI PCI-pasienter viste at det oppnås høyere grad av platehemming med prasugrel sammenlignet med klopido­grel, og at prasugrel 60 mg bolusdose/10 mg vedlikeholdsdose er riktig doseregime for asiatiske indivi­der som veier minst 60 kg og er yngre enn 75 år (se pkt. 4.2).

I en 30-måneders studie (TRILOGY-ACS) hos 9326 pasienter med UA/NSTEMI ACS, behandlet medisinsk uten revaskularisering (ikke-godkjent indikasjon), reduserte prasugrel, ikke signifikant, hyppigheten av det sammensatte endepunktet kardiovaskulær død, MI eller slag sammenlignet med klopido­grel. Andelen av TIMI alvorlig blødning (inkludert livstruende, dødelige og ICH) var sammenfallende hos prasugrel- og klopido­grelbehandlede pasienter. Pasienter ≥ 75 år eller under 60 kg ($N=3022$) ble randomisert til 5 mg prasugrel. Som for pasientene < 75 år og ≥ 60 kg som ble behandlet med 10 mg prasugrel, var det ingen forskjell mellom 5 mg prasugrel og 75 mg klopido­grel i kardiovaskulære resultater. Andelen av alvorlig blødning var tilsvarende for pasienter behandlet med 5 mg prasugrel og 75 mg klopido­grel. Prasugrel 5 mg ga en større platehemmende effekt enn klopido­grel 75 mg. Prasugrel skal brukes med forsiktighet hos pasienter ≥ 75 år og hos pasienter som veier < 60 kg (se pkt. 4.2, 4.4 og 4.8).

I en 30-dagers studie (ACCOAST) hos 4033 pasienter, med NSTEMI med forhøyet troponin, som gjennomgikk koronar angiografi etterfulgt av PCI innen 2 til 48 timer etter randomisering, hadde pasienter som fikk en 30 mg bolusdose gjennomsnittlig 4 timer før koronar angiografi etterfulgt av en 30 mg bolusdose ved tidspunkt for PCI ($n=2037$) en økt risiko for ikke-CABG blødninger relatert til prosedyre, samt ingen fordelaktig tilleggseffekt sammenlignet med pasienter som fikk 60 mg bolusdose ved tidspunkt for PCI ($n=1996$). Prasugrel ga ikke signifikant reduksjon i frekvens for det sammensatte endepunktet kardiovaskulær (CV) død, myokardinfarkt (MI), slag, akutt revaskularisering (UR) eller bruk av glykoprotein (GP) IIb/IIIa-hemmer som redningsbehandling innen 7 dager fra randomisering hos pasienter som fikk prasugrel før koronar angiografi, sammenlignet med pasienter som fikk hele prasugrel bolusdosen ved tidspunkt for PCI. Frekvensen av de viktigste sikkerhetsaspekter for alle TIMI alvorlige blødninger (CABG og ikke-CABG hendelser) innen 7 dager fra randomisering hos alle indivi­der som fikk prasugrel før koronar angiografi var signifikant høyere i forhold til pasienter som fikk hele prasugrel bolusdosen ved tidspunkt for PCI. Hos UA/NSTEMI-pasienter der koronar angiografi gjennomføres innen 48 timer etter innleggelse, bør bolusdosen derfor gis ved tidspunkt for PCI (se pkt. 4.2, 4.4 og 4.8).

Pediatrik populasjon

I TADO-studien, en fase III-studie, ble bruk av prasugrel ($n=171$) vs. placebo ($n=170$) undersøkt for reduksjon av vasookklusiv krise hos pasienter med sigdcelleanemi i alderen 2 år til under 18 år. Studien nådde ikke de primære eller sekundære endepunktene. Det ble ikke identifisert ny sikkerhetsinformasjon for prasugrel som monoterapi i denne pasientgruppen.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Prasugrel er et prodrug som raskt metaboliseres *in vivo* til en aktiv metabolitt og inaktive metabolitter. Eksponering (AUC) overfor den aktive metabolitten har moderat til lav interindividuell (27 %) og intraindividuell (19 %) variabilitet. Farmakokinetikken til prasugrel er liknende hos friske indivi­der, pasienter med stabil aterosklerose og pasienter som gjennomgår perkutan koronarintervensjon.

Absorpsjon

Absorpsjonen og metabolismen av prasugrel er rask, med maksimal plasmakonsentrasjon (C_{maks}) av den aktive metabolitten etter omlag 30 minutter. Eksponeringen (AUC) overfor den aktive metabolitten øker proporsjonalt i det terapeutiske doseringsområdet. I en studie av friske individer var AUC til den aktive metabolitten ikke påvirket av et fett- og kaloririkt måltid, men C_{maks} ble redusert med 49 % og tiden for å nå C_{maks} (t_{maks}) økte fra 0,5 til 1,5 time. I TRITON ble prasugrel administrert uten hensyn til mat. Prasugrel kan derfor administreres uten hensyn til mat. Imidlertid kan administrering av bolusdosen med prasugrel i fastende tilstand gi den hurtigst innsettende virkningen (se pkt. 4.2).

Distribusjon

Binding av aktiv metabolitt til humant serumalbumin (4 % bufret oppløsning) var 98 %.

Biotransformasjon

Prasugrel detekteres ikke i plasma etter oral administrering. Det hydrolyseres raskt i tarmen til tiolakton, som deretter omdannes til den aktive metabolitten via et enkelt cytokrom P450-metabolismetrinn, primært via CYP3A4 og CYP2B6, og i mindre grad via CYP2C9 og CYP2C19. Den aktive metabolitten metaboliseres videre til to inaktive forbindelser via S-metylering eller konjugering med cystein.

Hos friske individer, pasienter med stabil aterosklerose og pasienter med ACS som fikk prasugrel var det ingen relevant effekt av genetisk variasjon i CYP3A5, CYP2B6, CYP2C9 eller CYP2C19 på farmakokinetikken til prasugrel eller dens hemming av plateaggregeringen.

Eliminasjon

Omtrent 68 % av prasugreldosen skilles ut i urin og 27 % i feces, som inaktive metabolitter. Den aktive metabolitten har en eliminasjonshalveringstid på ca. 7,4 timer (fra 2 til 15 timer).

Farmakokinetiske forhold i spesielle populasjoner:

Eldre:

I en studie av friske individer mellom 20 og 80 år hadde alder ingen signifikant effekt på farmakokinetikken til prasugrel eller dens hemming av plateaggregeringen. I den store kliniske fase 3-studien var gjennomsnittlig estimert eksponering (AUC) overfor den aktive metabolitten 19 % høyere hos eldre pasienter (≥ 75 år) sammenlignet med individer < 75 år. Prasugrel bør brukes med forsiktighet hos pasienter ≥ 75 år på grunn av den potensielle risikoen for blødning i denne populasjonen (se pkt. 4.2 og 4.4). I en studie hos pasienter med stabil aterosklerose var gjennomsnittlig AUC for den aktive metabolitten hos pasienter ≥ 75 år som tok 5 mg prasugrel, omtrent halvparten så stor som den var hos pasienter < 65 år som tok 10 mg prasugrel. Den platehemmende effekten av 5 mg var redusert, men ikke-underlegen (non-inferior) sammenlignet med 10 mg.

Nedsatt leverfunksjon:

Ingen dosejustering er nødvendig for pasienter med lett til moderat nedsatt leverfunksjon (Child Pugh klasse A og B). Farmakokinetikken til prasugrel og dens hemming av plateaggregeringen var liknende for pasienter med lett til moderat nedsatt leverfunksjon sammenlignet med friske individer. Farmakokinetikken og farmakodynamikken til prasugrel har ikke vært undersøkt hos pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon. Prasugrel skal ikke brukes hos pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon (se pkt. 4.3).

Nedsatt nyrefunksjon:

Ingen dosejustering er nødvendig for pasienter med nedsatt nyrefunksjon, inkludert pasienter med terminal nyresvikt (ESRD). Farmakokinetikken til prasugrel og dens hemming av plateaggregeringen er liknende for pasienter med moderat nedsatt nyrefunksjon (GFR $30-< 50$ ml/min/1,73m²) og friske individer. Prasugrelmediert hemming av plateaggregeringen var også liknende hos pasienter med ESRD som hadde behov for hemodialyse sammenlignet med friske individer, selv om C_{maks} og AUC for den aktive metabolitten sank med henholdsvis 51 % og 42 % hos pasienter med ESRD.

Kroppsvekt:

Gjennomsnittlig eksponering (AUC) overfor den aktive metabolitten til prasugrel er tilnærmet 30 til 40 % høyere hos friske individer og pasienter med en kroppsvekt < 60 kg, sammenlignet med de som veier ≥ 60 kg. Prasugrel bør brukes med forsiktighet hos pasienter med en kroppsvekt < 60 kg på grunn av den potensielle risikoen for blødning hos denne populasjonen (se pkt. 4.4). I en studie hos pasienter med stabil aterosklerose var gjennomsnittlig AUC for den aktive metabolitten hos pasienter < 60 kg som tok 5 mg prasugrel, 38 % lavere enn hos pasienter ≥ 60 kg som tok 10 mg prasugrel. Den platehemmende effekten av 5 mg var tilsvarende den for 10 mg

Etnisitet:

I kliniske farmakologiske studier, etter justering for kroppsvekt, var AUC til den aktive metabolitten tilnærmet 19 % høyere hos kinesere, japanere og koreanere sammenlignet med kaukasiere, overveiende relatert til høyere eksponering hos asiater < 60 kg. Det er ingen forskjell i eksponering mellom kinesere, japanere og koreanere. Eksponering hos individer av afrikansk eller latinamerikansk opphav er sammenlignbar med den hos kaukasiere. Ingen dosejustering er anbefalt basert på etnisitet alene.

Kjønn:

Både hos friske individer og pasienter er farmakokinetikken til prasugrel liknende for menn og kvinner.

Pediatrisk populasjon:

Farmakokinetikken og farmakodynamikken til prasugrel er ikke undersøkt i en pediatrisk populasjon (se pkt. 4.2).

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Prekliniske data indikerer ingen spesiell fare for mennesker basert på konvensjonelle studier av sikkerhetsfarmakologi, toksisitetstester ved gjentatt dosering, gentoksisitet, karsinogenitet eller reproduksjonstoksisitet. I prekliniske studier ble det bare observert effekter ved doser tilstrekkelig over den maksimale humane eksponering til at det indikerer liten klinisk relevans.

Toksikologiske studier av embryoføtal utvikling hos rotter og kaniner tyder ikke på misdannelser på grunn av prasugrel. Ved en svært høy dose (> 240 ganger den anbefalte daglige humane vedlikeholdsdosen basert på mg/m²) som forårsaket effekter på maternal kroppsvekt og/eller matinntak, var det en svak nedgang i avkommets kroppsvekt (i forhold til kontroller). I pre- og postnatale rottestudier viste maternal behandling ingen effekt på atferds- eller reproduksjonsutviklingen til avkommet ved eksponering for doser opptil 240 ganger den anbefalte daglige humane vedlikeholdsdosen (basert på mg/m²).

Ingen tumorer relatert til forbindelsen ble sett i en 2-årig rottestudie med prasugreleksponeringer på mer enn 75 ganger den anbefalte humane terapeutiske eksponeringen (basert på plasmaeksponering overfor den aktive og sirkulerende humane hovedmetabolitter). Det ble sett en økt forekomst av tumorer (hepatocellulære adenomer) hos mus eksponert for høye doser i 2 år (> 75 ganger human eksponering), men dette ble ansett som sekundært til prasugrelindusert enzyminduksjon. Den gnagerspesifikke assosiasjonen av levertumorer og legemiddelindusert enzyminduksjon er godt dokumentert i litteraturen. Økningen av levertumorer ved administrering av prasugrel til mus er ikke ansett som en relevant human risiko.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpesoffer

Tablettkjerne

Cellulose, mikrokrySTALLinsk

Makrogol 4000
Poloksamer 188
Fumarsyre (*til pH-justering*)
Krysskarmellosenatrium
Silika, hydrofob, kolloidal
Mannitol
Magnesiumstearat

Filmdrasjering

Hypromellose
Laktosemonohydrat
Titandioksid (E171)
Triacetin
Jernoksid, gult (E172) – *kun 5 mg filmdrasjerte tabletter*
Jernoksid, rødt (E172) – *kun 10 mg filmdrasjerte tabletter*

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

Prasugrel Krka 5 mg filmdrasjerte tabletter:
18 måneder

Prasugrel Krka 10 mg filmdrasjerte tabletter:
2 år

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares ved høyst 30 °C.
Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot fuktighet.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Prasugrel Krka 5 mg filmdrasjerte tabletter:
Blister (OPA/Alu/PE + DES/Alu/PE): 28, 30 og 84 filmdrasjerte tabletter, i en eske.
Prasugrel Krka 10 mg filmdrasjerte tabletter:
Blister (OPA/Alu/PE + DES//Alu/PE): 28, 30, 84 og 90 filmdrasjerte tabletter, i en eske.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon

Ingen spesielle forholdsregler for destruksjon.

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

5 mg: 17-11639
10 mg: 17-11640

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 24. september 2018
Dato for siste fornyelse: 26. juli 2023

10. OPPDATERINGSDATO

19.01.2023

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Statens legemiddelverk:
<http://www.legemiddelverket.no/>.