

## SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

### 1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Bewim 10 mg potahované tablety

### 2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna tableta obsahuje prasugrelum 10 mg (jako prasugrelum).

Pomocné látky se známým účinkem: Jedna tableta obsahuje 246,5 mg laktosy.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

### 3. LÉKOVÁ FORMA

Potahovaná tableta (tableta)

Žluté, kulaté, bikonvexní potahované tablety, na jedné straně vyraženo „B23“ a na druhé straně půlicí rýha. Průměr tablet je přibližně 10 mm.

Tabletu lze rozdělit na stejné dávky.

### 4. KLINICKÉ ÚDAJE

#### 4.1 Terapeutické indikace

Přípravek Bewim, podávaný současně s kyselinou acetylsalicylovou (ASA), je indikován k prevenci aterotrombotických příhod u dospělých pacientů s akutním koronárním syndromem (tj. nestabilní anginou pectoris, infarktem myokardu bez elevace ST segmentu [NAP/NSTEMI] nebo infarktem myokardu s elevací ST segmentu [STEMI]), kteří podstupují primární nebo elektivní perkutánní koronární intervenci (PCI).

Další informace viz bod 5.1.

#### 4.2 Dávkování a způsob podání

##### Dávkování

##### Dospělí

Podávání přípravku Bewim se má zahájit jednorázovou nasycovací dávkou 60 mg a pak pokračovat dávkou 10 mg podávanou jednou denně. U pacientů s NAP/NSTEMI podstupujících koronární angiografii v průběhu 48 hodin po přijetí má být podána pouze nasycovací dávka v době PCI (viz bod 4.4, 4.8 a 5.1). Pacienti užívající přípravek Bewim mají zároveň užívat denně ASA (75 mg až 325 mg).

U pacientů s akutním koronárním syndromem (ACS), kteří jsou léčeni PCI, by mohlo předčasné vysazení jakéhokoli protidestičkového léku, včetně přípravku Bewim, vést ke zvýšenému riziku trombózy, infarktu myokardu nebo úmrtí v důsledku základního onemocnění. Doporučuje se trvání léčby až po dobu 12 měsíců, pokud není ukončení léčby přípravkem Bewim klinicky indikováno (viz body 4.4 a 5.1).

##### Pacienti ve věku $\geq 75$ let

Užívání přípravku Bewim u pacientů ve věku  $\geq 75$  let se zpravidla nedoporučuje. Pokud po pečlivém vyhodnocení individuálního poměru prospěchu a rizika ošetřující lékař považuje léčbu ve věkové skupině  $\geq 75$  let za nezbytnou (viz bod 4.4), má být po jednorázové nasycovací dávce 60 mg předepsána

udržovací dávka 5 mg (polovina tablety). Pacienti starší 75 let mají vyšší citlivost ke krvácení a vyšší expozici k aktivnímu metabolitu prasugrelu (viz body 4.4, 4.8, 5.1 a 5.2).

#### Pacienti s tělesnou hmotností <60 kg

Přípravek Bewim se má podat jako jednorázová nasycovací dávka 60 mg a pak pokračovat dávkou 5 mg (polovina tablety) jednou denně. Udržovací dávka 10 mg se nedoporučuje. Je to kvůli zvýšené expozici aktivnímu metabolitu prasugrelu a zvýšenému riziku krvácení u pacientů s tělesnou hmotností <60 kg oproti pacientům vážícím  $\geq 60$  kg, pokud se podává dávka 10 mg jednou denně (viz body 4.4, 4.8 a 5.2).

#### Porucha funkce ledvin

U pacientů s poruchou funkce ledvin, včetně pacientů s terminálním onemocněním ledvin, není nutná žádná úprava dávky (viz bod 5.2). U pacientů s poruchou funkce ledvin jsou terapeutické zkušenosti omezené (viz bod 4.4).

#### Porucha funkce jater

U osob s lehkou až středně těžkou poruchou funkce jater (Child Pugh třída A a B) není nutná žádná úprava dávky (viz bod 5.2). U pacientů s lehkou až středně těžkou poruchou funkce jater jsou terapeutické zkušenosti omezené (viz bod 4.4). Přípravek Bewim je kontraindikován u pacientů s těžkou poruchou funkce jater (Child Pugh třída C).

#### Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost prasugrelu u dětí ve věku do 18 let nebyla stanovena. U dětí se srpkovitou anémií jsou dostupné pouze omezené údaje.

#### Způsob podání

Perorální podání.

Přípravek Bewim je možné podávat nezávisle na jídle. Podání nasycovací dávky 60 mg prasugrelu nalačno může vést k rychlejšímu nástupu účinku (viz bod 5.2).

Tabletu lze rozdělit na stejné dávky.

### **4.3 Kontraindikace**

- Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku tohoto přípravku uvedenou v bodě 6.1.
- Aktivní patologické krvácení.
- Anamnéza cévní mozkové příhody nebo tranzitorní ischemické ataky (TIA).
- Těžká porucha funkce jater (Child Pugh třída C).

### **4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití**

#### Riziko krvácení

Mezi kritérii pro vyloučení z klinického hodnocení fáze 3 (TRITON) byly zvýšené riziko krvácení; anémie; trombocytopenie; anamnéza patologického intrakraniálního nálezu. U pacientů s akutními koronárními syndromy, kteří podstupovali PCI a byli léčeni prasugrelem a ASA, se zvyšovalo riziko závažného i nezávažného krvácení podle klasifikačního systému TIMI. Užívání prasugrelu u pacientů se zvýšeným rizikem krvácení by se proto mělo zvažovat pouze tehdy, pokud lze usuzovat, že příznivý efekt prevence ischemických příhod převáží nad rizikem závažného krvácení. Tato záležitost se týká zejména pacientů:

- $\geq 75$  let věku (viz níže).

- se sklonem ke krvácení (např. kvůli nedávnému úrazu, nedávno prodělané operaci, nedávnému nebo opakovanému gastrointestinálním krvácení nebo aktivnímu peptickému vředu).
- s tělesnou hmotností <60 kg (viz body 4.2 a 4.8). U těchto pacientů se nedoporučuje udržovací dávka 10 mg. Měla by se podávat udržovací dávka 5 mg (polovina tablety).
- se současným užíváním léčivých přípravků, které mohou zvyšovat riziko krvácení, včetně perorálních antikoagulancií, klopidogrelu, nesteroidních antiflogistik (NSAID) a fibrinolytik.

U pacientů s aktivním krvácením, u kterých je vyžadováno zrušení farmakologického účinku přípravku Bewim, může být vhodná transfuze krevních destiček.

Užívání přípravku Bewim u pacientů ve věku  $\geq 75$  let se zpravidla nedoporučuje a mělo by probíhat s opatrností pouze poté, kdy předepisující lékař po pečlivém zvážení individuálního poměru prospěchu a rizika usoudí, že příznivé účinky v rámci prevence ischemických příhod budou převažovat nad rizikem závažného krvácení. V klinickém hodnocení fáze 3 měli tito pacienti oproti pacientům ve věku <75 zvýšené riziko krvácení, včetně fatálního. Pokud je přípravek Bewim těmto pacientům předepsán, měla by se podávat nižší udržovací dávka 5 mg (polovina tablety); udržovací dávka 10 mg se nedoporučuje (viz body 4.2 a 4.8).

U pacientů s poruchou funkce ledvin (včetně terminálního stádia renálního selhání) a u pacientů se středně těžkou poruchou funkce jater jsou terapeutické zkušenosti s prasugrelem omezené. U těchto pacientů může být zvýšené riziko krvácení. U těchto pacientů by se proto měl prasugrel užívat s opatrností.

Pacienti by měli být informováni, že zástava krvácení může při užívání prasugrelu (v kombinaci s ASA) trvat déle než obvykle a že by měli hlásit jakékoli (místem nebo trváním) neobvyklé krvácení svému lékaři.

#### Riziko krvácení spojené s načasováním nasycovací dávky u NSTEMI

V klinickém hodnocení u pacientů s NSTEMI (studie ACCOAST), kde byla u pacientů plánována koronární angiografie v průběhu 2 až 48 hodin po randomizaci, nasycovací dávka prasugrelu podaná v průměru 4 hodiny před koronární angiografií zvýšila riziko velkého a malého krvácení během výkonu v porovnání s nasycovací dávkou podanou v době PCI. Z tohoto důvodu má být u pacientů s NAP/NSTEMI, u kterých je prováděna koronární angiografie do 48 hodin po přijetí, podána nasycovací dávka v době PCI (viz body 4.2, 4.8 a 5.1).

#### Operace

Pacienti by měli být poučeni o nutnosti informovat před plánováním jakékoli operace a před podáním jakéhokoli nového léčivého přípravku lékaře a dentisty o skutečnosti, že užívají prasugrel. Pokud se pacient chystá na plánovanou operaci a protideštičkový účinek není žádoucí, přípravek Bewim se má vysadit minimálně 7 dní před zákrokem. U pacientů podstupujících operaci CABG během 7 dní po vysazení prasugrelu může docházet k častějšímu (3násobné zvýšení frekvence výskytu) a závažnějšímu krvácení (viz bod 4.8). U pacientů, u kterých nebyla ujasněna anatomie koronárního řečiště a u kterých existuje možnost urgentní CABG, se má pečlivě zvážit příznivé působení prasugrelu i jeho rizika.

#### Hypersenzitivita včetně angioedému

Byly hlášeny hypersenzitivní reakce včetně angioedému u pacientů užívajících prasugrel, včetně pacientů s předchozí hypersenzitivní reakcí na klopidogrel. U pacientů se známou alergií na thienopyridiny se doporučuje sledovat příznaky hypersensitivity (viz bod 4.8).

#### Trombotická trombocytopenická purpura (TTP)

Při užívání prasugrelu byla hlášena TTP. TTP je závažné onemocnění, které vyžaduje rychlou léčbu.

#### Morfin a další opioidy

U pacientů, kteří dostávali současně prasugrel a morfin, byla pozorována snížená účinnost prasugrelu (viz bod 4.5).

#### Laktosa

Pacienti se vzácnými dědičnými problémy s intolerancí galaktosy, úplným nedostatkem laktázy nebo malabsorpcí glukosy a galaktosy nemají tento přípravek užívat.

#### 4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

*Warfarin:* Současné podávání přípravku Bewim s jinými kumarinovými deriváty než warfarin nebylo studováno. Kvůli možnosti zvýšení rizika krvácení by se měly warfarin (nebo jiné kumarinové deriváty) a prasugrel současně podávat jen s opatrností (viz bod 4.4).

*Nesteroidní antiflogistika (NSAID):* Současné podávání s dlouhodobě užívanými NSAID nebylo studováno. Kvůli možnosti zvýšení rizika krvácení by se chronicky užívaná NSAID (včetně inhibitorů COX-2) a přípravek Bewim měly současně podávat pouze s opatrností (viz bod 4.4).

Přípravek Bewim lze současně podávat s léčivými přípravky metabolizovanými enzymy cytochromu P450 (včetně statinů) nebo s léčivými přípravky, které indukují nebo inhibují enzymy cytochromu P450. Přípravek Bewim je také možné podávat současně s ASA, heparinem, digoxinem a léčivými přípravky, který zvyšují žaludeční pH, včetně inhibitorů protonové pumpy a H<sub>2</sub> blokátorů. Prasugrel sice nebyl studován ve specifických studiích zaměřených na interakce, byl ale v klinickém hodnocení fáze 3 podáván současně s nízkomolekulárním heparinem, bivalirudinem a inhibitory GP IIb/IIIa (nejsou k dispozici žádné informace o druhu použitého inhibitoru GP IIb/IIIa), aniž by se prokázaly klinicky významné nežádoucí interakce.

#### Účinky jiných léčivých přípravků na přípravek Bewim

*Kyselina acetylsalicylová:* Přípravek Bewim se má podávat současně s kyselinou acetylsalicylovou (ASA). Ačkoliv je možná farmakodynamická interakce s ASA, která vede ke zvýšenému riziku krvácení, průkaz účinnosti a bezpečnosti prasugrelu pochází od pacientů současně léčených ASA.

*Heparin:* Jednotlivá bolusová nitrožilní dávka nefrakcionovaného heparinu (100 U/kg) významně nezměnila prasugrelem zprostředkovanou inhibici agregace destiček. Stejně tak prasugrel významně neměnil vliv heparinu na koagulační parametry. Oba léčivé přípravky tedy lze podávat současně. Pokud se přípravek Bewim podává současně s heparinem, je možné zvýšení rizika krvácení.

*Statiny:* Atorvastatin (80 mg denně) neměnil farmakokinetiku prasugrelu a jeho inhibici destičkové agregace. U statinů, které jsou substráty CYP3A, se tedy nepředpokládá, že by nějak ovlivňovaly farmakokinetiku prasugrelu nebo inhibici agregace destiček tímto přípravkem.

*Léčivé přípravky, které zvyšují žaludeční pH:* Denní současné podávání ranitidinu (H<sub>2</sub> blokátor) nebo lansoprazolu (inhibitor protonové pumpy) neměnilo AUC ani T<sub>max</sub> aktivního metabolitu prasugrelu, ale ranitidin snižoval jeho C<sub>max</sub> o 14 % a lansoprazol o 29 %. V klinickém hodnocení fáze 3 byl prasugrel aplikován bez ohledu na současné podávání inhibitoru protonové pumpy nebo H<sub>2</sub> blokátoru. Podání nasycovací dávky 60 mg prasugrelu bez současné aplikace inhibitorů protonové pumpy může vést k rychlejšímu nástupu účinku.

*Inhibitory CYP3A:* Ketokonazol (400 mg denně), selektivní a silný inhibitor CYP3A4 a CYP3A5, neovlivňoval prasugrelem zprostředkovanou inhibici destičkové agregace či AUC a T<sub>max</sub> aktivního metabolitu prasugrelu, ale snižoval jeho C<sub>max</sub> o 34 % až 46 %. U inhibitorů CYP3A, jako jsou azolová antimykotika, inhibitory HIV proteázy, klarithromycin, telithromycin, verapamil, diltiazem, indinavir, ciprofloxacin a grepová šťáva, se proto nepředpokládá, že by měly významný vliv na farmakokinetiku aktivního metabolitu.

*Léky indukující enzymy cytochromu P450:* Rifampicin (600 mg denně), silný induktor CYP3A a CYP2B6 a induktor CYP2C9, CYP2C19 a CYP2C8, významně neměnil farmakokinetiku prasugrelu. U známých induktorů CYP3A, jako je rifampicin, karbamazepin a jiné induktory enzymů cytochromu P450, se tedy nepředpokládá, že by významně ovlivňovaly farmakokinetiku aktivního metabolitu.

*Morfin a další opioidy:* U pacientů s akutním koronárním syndromem, kteří byli léčeni morfinem, byla pozorována zpožděná a snížená expozice vůči perorálním inhibitorům P2Y<sub>12</sub> včetně prasugrelu a jeho

metabolitů. Tato interakce může být spojena se sníženou gastrointestinální motilitou a může se týkat i dalších opioidů. Klinická relevance není známa, ale data naznačují potenciál ke snížení účinnosti prasugrelu u pacientů, kterým je současně podáván prasugrel a morfin. U pacientů s akutním koronárním syndromem, u kterých nemůže být morfin vynechán a rychlá inhibice P2Y12 je považována za krucální, lze zvážit parenterální použití inhibitoru P2Y12.

#### Účinky přípravku Bewim na jiné léčivé přípravky

*Digoxin:* Prasugrel nemá žádný klinicky významný vliv na farmakokinetiku digoxinu.

*Léčivé přípravky metabolizované enzymem CYP2C9:* Prasugrel neinhiboval CYP2C9, neovlivňoval tedy ani farmakokinetiku S-warfarinu. Kvůli možnému zvýšení rizika krvácení by se warfarin a přípravek Bewim měly současně podávat s opatrností (viz bod 4.4).

*Léčivé přípravky metabolizované enzymem CYP2B6:* Prasugrel je slabý inhibitor CYP2B6. U zdravých subjektů prasugrel snižoval o 23 % expozici hydroxybupropionu, metabolitu bupropionu, jehož tvorbu katalyzuje enzym CYP2B6. Tento účinek bude mít pravděpodobně klinický význam pouze tehdy, pokud by byl prasugrel podáván současně s léčivými přípravky, u kterých je CYP2B6 jedinou metabolickou cestou a které mají úzké terapeutické okno (např. cyklofosamid, efavirenz).

## **4.6 Fertilita, těhotenství a kojení**

U těhotných nebo kojících žen nebylo provedeno žádné klinické hodnocení.

### Těhotenství

Studie na zvířatech nenaznačují přímé ani nepřímé škodlivé účinky na průběh těhotenství, embryonální/fetální vývoj, porod nebo postnatální vývoj (viz bod 5.3). Protože reprodukční studie na zvířatech nebývají vždy směrodatné pro předpovídání reakce u lidí, má se přípravek Bewim v průběhu těhotenství užívat pouze tehdy, pokud potenciální příznivý vliv na matku ospravedlní potenciální riziko pro plod.

### Kojení

Není známo, zda se prasugrel vylučuje do lidského mateřského mléka. Studie na zvířatech prokázaly vylučování prasugrelu do mateřského mléka. Užívání prasugrelu v průběhu kojení se nedoporučuje.

### Fertilita

Prasugrel při perorálních dávkách až do 240násobku doporučené denní lidské udržovací dávky (stanoveno v mg/m<sup>2</sup>) nijak neovlivňoval fertilitu potkaních samců a samic.

## **4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje**

U prasugrelu se předpokládá, že nemá žádný nebo že má jen zanedbatelný vliv na schopnost řídit a obsluhovat stroje.

## **4.8 Nežádoucí účinky**

### Souhrn bezpečnostního profilu

Bezpečnost pacientů s akutním koronárním syndromem, kteří podstupují PCI, byla hodnocena v jednom klinickém hodnocení kontrolovaném klopido-grelem (TRITON), ve kterém bylo prasugrelem léčeno 6741 pacientů (nasyčovací dávka 60 mg a udržovací dávka 10 mg jednou denně) po průměrnou dobu 14,5 měsíce (5802 pacientů bylo léčeno po dobu 6 měsíců, 4136 pacientů bylo léčeno po dobu více než 1 rok). Podíl těch, u kterých byla terapie vysazena pro nežádoucí účinky, byl u prasugrelu 7,2 % a u klopido-grelu 6,3 %. Nejčastějším nežádoucím účinkem vedoucím k vysazení léčiva bylo u obou přípravků krvácení (2,5 % u prasugrelu a 1,4 % u klopido-grelu).

### Krvácení

### *Krvácení nesouvisející s koronárním by-passem (CABG)*

Podíl pacientů, u kterých došlo v klinickém hodnocení TRITON ke krvácení nesouvisejícímu s CABG, ukazuje tabulka 1. Incidence závažného krvácení nesouvisejícího s CABG (dle kritérií TIMI), včetně život ohrožujícího a fatálního krvácení, jakož i nezávažného krvácení dle TIMI, byla v populaci s NAP/NSTEMI i v celé populaci s ACS statisticky významně vyšší u subjektů léčených prasugrelem než u subjektů léčených klopidogrelem. V populaci se STEMI nebyl zaznamenán žádný významný rozdíl. Nejčastějším místem spontánního krvácení byl gastrointestinální trakt (výskyt u prasugrelu 1,7 % a u klopidogrelu 1,3 %); nejčastějším místem provokovaného krvácení bylo místo vpichu do arterie (výskyt u prasugrelu 1,3 % a u klopidogrelu 1,2 %).

Tabulka 1: Incidence krvácení nesouvisejícího s CABG (% pacientů)

Příhoda	Všechny ACS		NAP/NSTEMI		STEMI	
	Prasugrel <sup>b</sup> +ASA (N=6741)	Klopidogrel <sup>b</sup> +ASA (N=6716)	Prasugrel <sup>b</sup> +ASA (N=5001)	Klopidogrel <sup>b</sup> +ASA (N=4980)	Prasugrel <sup>b</sup> +ASA (N=1740)	Klopidogrel <sup>b</sup> +ASA (N=1736)
Závažné krvácení dle TIMI <sup>c</sup>	2,2	1,7	2,2	1,6	2,2	2,0
Život ohrožující <sup>d</sup>	1,3	0,8	1,3	0,8	1,2	1,0
Fatální	0,3	0,1	0,3	0,1	0,4	0,1
Symptomatické ICH <sup>e</sup>	0,3	0,3	0,3	0,3	0,2	0,2
Vyžadující inotropika	0,3	0,1	0,3	0,1	0,3	0,2
Vyžadující chirurgický zákrok	0,3	0,3	0,3	0,3	0,1	0,2
Vyžadující transfúzi (≥4 jednotky)	0,7	0,5	0,6	0,3	0,8	0,8
Nezávažné krvácení dle TIMI <sup>f</sup>	2,4	1,9	2,3	1,6	2,7	2,6

<sup>a</sup> Centrálně posuzované příhody, definované kritérii Studijní skupiny pro trombolýzu u infarktu myokardu (Thrombolysis in Myocardial Infarction, TIMI).

<sup>b</sup> Pokud to bylo vhodné, použily se jiné standardní možnosti léčby.

<sup>c</sup> Jakékoli intrakraniální krvácení nebo jakékoli klinicky zjevné krvácením spojené s poklesem hemoglobinu o ≥5 g/dl.

<sup>d</sup> Život ohrožující krvácení je podskupinou závažných krvácení dle TIMI a zahrnuje níže uvedené druhy krvácení. Pacienti mohou spadat do více než jedné kategorie.

<sup>e</sup> ICH=intrakraniální krvácení.

<sup>f</sup> Klinicky zjevné krvácení spojené s poklesem hemoglobinu o ≥3 g/dl, ale <5 g/dl.

### Pacienti ve věku ≥ 75 let

Výskyt závažného nebo nezávažného krvácení dle TIMI, nesouvisejícího s CABG:

Věk	Prasugrel 10 mg	Klopidogrel 75 mg
≥75 let (N=1785)*	9,0 % (1,0 % fatálních)	6,9 % (0,1 % fatálních)
<75 let (N=11672)*	3,8 % (0,2 % fatálních)	2,9 % (0,1 % fatálních)
<75 let (N=7180)**	2,0 % (0,1 % fatálních) <sup>a</sup>	1,3 % (0,1 % fatálních)
	<b>Prasugrel 5 mg</b>	<b>Klopidogrel 75 mg</b>
≥75 let (N=2060)**	2,6 % (0,3 % fatálních)	3,0 % (0,5 % fatálních)

\* Studie TRITON u pacientů s ACS podstupujících PCI

\*\* Studie TRILOGY-ACS u pacientů nepodstupujících PCI (viz bod 5.1):

<sup>a</sup> 10 mg prasugrel; 5 mg prasugrel v případě tělesné hmotnosti <60 kg

#### Pacienti < 60 kg

Výskyt závažného nebo nezávažného krvácení dle TIMI, nesouvisejícího s CABG:

Tělesná hmotnost	Prasugrel 10 mg	Klopidogrel 75 mg
<60 kg (N=664)*	10,1 % (0 % fatálních)	6,5 % (0,3 % fatálních)
≥60 kg (N=12672)*	4,2 % (0,3 % fatálních)	3,3 % (0,1 % fatálních)
≥60 kg (N=7845)**	2,2 % (0,2 % fatálních) <sup>a</sup>	1,6 % (0,2 % fatálních)
	Prasugrel 5 mg	Klopidogrel 75 mg
<60 kg (N=1394)**	1,4 % (0,1 % fatálních)	2,2 % (0,3 % fatálních)

\* Studie TRITON u pacientů s ACS podstupujících PCI

\*\* Studie TRILOGY-ACS u pacientů nepodstupujících PCI (viz bod 5.1):

<sup>a</sup> 10 mg prasugrel; 5 mg prasugrel v případě věku ≥75 let

#### Pacienti ≥ 60 kg ve věku <75 let

U pacientů s tělesnou hmotností ≥60 kg a ve věku <75 let byl výskyt závažného nebo nezávažného krvácení dle TIMI, nesouvisejícího s CABG u prasugrelu 3,6 % a u klopidogrelu 2,8 %; výskyt fatálního krvácení byl u prasugrelu 0,2 % a u klopidogrelu 0,1 %.

#### Krvácení související s CABG

V klinickém hodnocení fáze 3 podstoupilo CABG během hodnocení 437 pacientů. Mezi těmito pacienty byla incidence závažného nebo nezávažného krvácení dle TIMI, které souviselo s CABG, v prasugrelové skupině 14,1 % a v klopidogrelové skupině 4,5 %. Vyšší riziko krvácivých příhod u subjektů léčených prasugrelem přetrvávalo až 7 dní od poslední dávky zkoušeného léčiva. U pacientů, kterým byl podáván jejich thienopyridin během 3 dnů před provedením CABG, byla frekvence závažného nebo nezávažného krvácení dle TIMI 26,7 % (12 ze 45 pacientů) ve skupině s prasugrelem, ve srovnání s 5,0 % (3 z 60 pacientů) v klopidogrelové skupině. U pacientů, kterým byla jejich poslední dávka thienopyridinu podána během 4 až 7 dní před CABG, se frekvence snížila na 11,3 % (9 z 80 pacientů) v prasugrelové skupině a na 3,4 % (3 z 89 pacientů) v klopidogrelové skupině. Po uplynutí 7 dní od vysazení léčiva byl pozorovaný výskyt krvácení souvisejícího s CABG v obou léčených skupinách obdobný (viz bod 4.4).

#### Riziko krvácení spojené s načasováním nasycovací dávky u NSTEMI

V klinickém hodnocení u pacientů s NSTEMI (studie ACCOAST), kde byla u pacientů plánována koronární angiografie v průběhu 2 až 48 hodin po randomizaci, došlo u subjektů s nasycovací dávkou 30 mg podanou v průměru 4 hodiny před koronární angiografií a následovanou 30 mg podanými v době PCI ke zvýšení rizika krvácení nesouvisejícího s CABG během výkonu a neprojevil se žádný další přínos v porovnání s pacienty s nasycovací dávkou 60 mg podanou v době PCI (viz body 4.2 a 4.4). Incidence krvácení nesouvisejících s CABG dle TIMI pacientů během 7dní jsou následující:

Nežádoucí účinek	Prasugrel před koronární angiografií <sup>a</sup> (N=2037) %	Prasugrel v době PCI <sup>a</sup> (N=1996) %
Velké krvácení dle TIMI <sup>b</sup>	1,3	0,5
Život ohrožující <sup>c</sup>	0,8	0,2
Fatální	0,1	0,0
Symptomatické ICH <sup>d</sup>	0,0	0,0

Vyžadující inotropika	0,3	0,2
Vyžadující chirurgický zákrok	0,4	0,1
Vyžadující transfúzi ( $\geq 4$ jednotky)	0,3	0,1
Malé krvácení dle TIMI <sup>e</sup>	1,7	0,6

<sup>a</sup> Pokud to bylo vhodné, použily se jiné standardní možnosti léčby. Dle protokolu klinického hodnocení byl všem pacientům podáván aspirin a denní udržovací dávky prasugrelu.

<sup>b</sup> Jakékoli intrakraniální krvácení nebo jakékoli klinicky zjevné krvácením spojené s poklesem hemoglobinu o  $\geq 5$  g/dl.

<sup>c</sup> Život ohrožující krvácení je podskupinou velkých krvácení dle TIMI a zahrnuje níže uvedené druhy krvácení. Pacienti mohou spadat do více než jedné kategorie.

<sup>d</sup> ICH=intrakraniální krvácení.

<sup>e</sup> Klinicky zjevné krvácení spojené s poklesem hemoglobinu o  $\geq 3$  g/dl, ale  $< 5$  g/dl.

### Tabulkový přehled nežádoucích účinků

Tabulka 2 podává přehled krvácivých i nekrvácivých nežádoucích účinků v klinickém hodnocení TRITON nebo hlášených spontánně, klasifikovaných podle frekvence a třídy orgánového systému.

Frekvence jsou definovány následovně: velmi časté ( $\geq 1/10$ ); časté ( $\geq 1/100$  až  $< 1/10$ ); méně časté ( $\geq 1/1000$  až  $< 1/100$ ); vzácné ( $\geq 1/10000$  až  $< 1/1000$ ); velmi vzácné ( $< 1/10000$ ); není známo (z dostupných údajů nelze odhadnout).

#### **Tabulka 2: Krvácivé a nekrvácivé nežádoucí účinky**

<b>Třída orgánového systému</b>	<b>Časté</b>	<b>Méně časté</b>	<b>Vzácné</b>	<b>Frekvence není známa</b>
<i>Poruchy krve a lymfatického systému</i>	Anemie		Trombocytopenie	Trombotická trombocytopenická purpura (TTP) – viz bod 4.4
<i>Poruchy imunitního systému</i>		Hypersenzitivita včetně angioedému		
<i>Poruchy oka</i>		Oční krvácení		
<i>Cévní poruchy</i>	Hematom			
<i>Respirační, hrudní a mediastinální poruchy</i>	Epistaxe	Hemoptýza		
<i>Gastrointestinální poruchy</i>	Gastrointestinální krvácení	Retroperitoneální krvácení Krvácení z konečníku Hematochezie Krvácení z dásní		
<i>Poruchy kůže a podkožní tkáň</i>	Vyrážka			
<i>Poruchy ledvin a močových cest</i>	Ekchymóza Hematurie			
<i>Celkové poruchy a reakce v místě aplikace</i>	Hematom v místě vpichu injekce Krvácení v místě vpichu injekce			



Poranění, otravy a  
procedurální  
komplikace

Kontuze

Postprocedurální  
krvácení

Podkožní  
hematom

U pacientů s nebo bez anamnézy TIA nebo cévní mozkové příhody byla incidence cévní mozkové příhody v klinickém hodnocení fáze 3 následující (viz bod 4.4):

Anamnéza TIA nebo cévní mozkové příhody	Prasugrel	Klopidogrel
Ano (N=518)	6,5 % (2,3 % ICH*)	1,2 % (0 % ICH*)
Ne (N=13090)	0,9 % (0,2 % ICH*)	1,0 % (0,3 % ICH*)

\* ICH=intrakraniální krvácení.

#### Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv

Šrobárova 48

100 41 Praha 10

Webové stránky: <http://www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek>

#### **4.9 Předávkování**

Předávkování přípravkem Bewim může vést k prodloužení doby krvácení a k následným krvácivým komplikacím. Nejsou k dispozici žádné údaje o zvrácení farmakologického účinku prasugrelu; pokud je však vyžadována rychlá úprava prodloužené doby krvácení, je možné zvážit transfuzi krevních destiček a/nebo jiných krevních derivátů.

### **5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI**

#### **5.1 Farmakodynamické vlastnosti**

Farmakoterapeutická skupina: Antiagregancia kromě heparinu,

ATC kód: B01AC22.

#### Mechanismus účinku / Farmakodynamické účinky

Prasugrel je inhibitor aktivace a agregace krevních destiček prostřednictvím ireverzibilní vazby jeho aktivního metabolitu na třídu P2Y<sub>12</sub> receptorů ADP na destičkách. Protože se krevní destičky podílejí na iniciaci a/nebo rozvoji trombotických komplikací aterosklerotické choroby, inhibice funkce destiček může vést ke snížení výskytu kardiovaskulárních příhod, jako jsou úmrtí, infarkt myokardu nebo cévní mozková příhoda.

Po podání nasycovací dávky 60 mg prasugrelu nastává inhibice ADP indukované agregace destiček při 5  $\mu$ M ADP během 15 minut a při 20  $\mu$ M ADP během 30 minut. Maximální prasugrelová inhibice ADP indukované agregace destiček je při 5  $\mu$ M ADP 83 % a při 20  $\mu$ M ADP 79 %, přičemž v obou případech dosahuje během 1 hodiny minimálně 50procentní inhibice destiček 89 % zdravých subjektů a pacientů se stabilní aterosklerózou. Prasugrelem navozená inhibice agregace destiček se vyznačuje nízkou variabilitou mezi subjekty (9 %) i u jednoho subjektu (12 %), a to jak při 5  $\mu$ M ADP, tak při 20  $\mu$ M ADP. Průměrná inhibice destičkové agregace byla v ustáleném stavu při 5  $\mu$ M ADP 74 % a při 20  $\mu$ M ADP 69 % a dosahovalo se jí po uplynutí 3 až 5 dní podávání udržovací dávky 10 mg prasugrelu,

předcházené nasycovací dávkou 60 mg. U více než 98 % subjektů docházelo v průběhu podávání udržovacích dávek k inhibici agregace destiček o  $\geq 20$  %.

Agregace destiček se postupně vrátila k výchozím hodnotám během 7 až 9 dní po podání jednotlivé nasycovací dávky 60 mg prasugrelu a během 5 dní po vysazení udržovací dávky v ustáleném stavu.

Údaje o převádění: Po podávání 75 mg klopidogrelu jednou denně po 10 dní bylo 40 zdravých subjektů převedeno na prasugrel 10 mg jednou denně s nebo bez nasycovací dávky 60 mg. U prasugrelu byla pozorována obdobná nebo vyšší inhibice agregace destiček. Přímý převod na nasycovací dávku 60 mg prasugrelu vedl k rychlejšímu nástupu silnější inhibice destiček. Po podání nasycovací dávky 900 mg klopidogrelu (s ASA) bylo 56 subjektů s ACS léčeno po 14 dní buď prasugrelem 10 mg jednou denně, nebo klopidogrelem 150 mg jednou denně a pak převedeno na klopidogrel 150 mg nebo prasugrel 10 mg na dalších 14 dní. U pacientů, kteří přešli na 10 mg prasugrelu, byla ve srovnání s těmi, kteří byli léčeni 150 mg klopidogrelu, pozorována silnější inhibice agregace destiček. Ve studii u 276 pacientů s ACS podstupujících PCI vedlo převedení z počáteční nasycovací dávky 600 mg klopidogrelu nebo placebo podané při zahájení hospitalizace před koronární angiografií na nasycovací dávku 60 mg prasugrelu v době perkutánní koronární intervence k podobnému zvýšení inhibice agregace destiček po dobu 72 hodin trvání studie.

### Klinická účinnost a bezpečnost

#### *Akutní koronární syndrom (ACS)*

Klinické hodnocení fáze 3 TRITON porovnávalo prasugrel s klopidogrelem, oba podávané současně s ASA a další standardní léčbou. TRITON bylo multicentrické, mezinárodní, randomizované, dvojité zaslepené klinické hodnocení s paralelními skupinami, které zahrnovalo 13608 pacientů. Pacienti měli ACS se středním až vysokým rizikem NAP, NSTEMI nebo STEMI a byli léčeni PCI.

Pacienti s NAP/NSTEMI během 72 hodin od začátku příznaků nebo se STEMI v rozmezí 12 hodin až 14 dní od začátku příznaků byli randomizováni poté, co se ozřejmila anatomie koronárního řečiště. Pacienti se STEMI do 12 hodin od začátku příznaků, u kterých byla v plánu primární PCI, mohli být randomizováni bez znalosti anatomie koronárního řečiště. U všech pacientů mohla být nasycovací dávka podána kdykoliv mezi randomizací a 1 hodinou poté, co pacient opustil katetrizační sál.

U pacientů randomizovaných na prasugrel (nasycovací dávka 60 mg následovaná dávkou 10 mg jednou denně) nebo ke klopidogrelu (nasycovací dávka 300 mg následovaná dávkou 75 mg jednou denně) byla střední doba léčby 14,5 měsíce (maximálně 15 měsíců s minimálně 6měsíčním následným sledováním). Pacienti užívali současně ASA (75 mg až 325 mg jednou denně). Užití jakéhokoli thienopyridinu během 5 dní před zařazením bylo vylučovacím kritériem. Jiné léky, jak heparin a inhibitory GPIIb/IIIa, byly podávány podle uvážení lékaře. Zhruba 40 % pacientů (v každé z léčených skupin) dostalo inhibitory GPIIb/IIIa jako adjuvanci PCI (žádné dostupné údaje o druhu použitého inhibitoru GP I Ib/IIIa). Přibližně 98 % pacientů (v každé z léčených skupin) užívalo antitrombiny (heparin, nízkomolekulární heparin, bivalirudin nebo jiný přípravek) jako přímou adjuvanci PCI.

Primárním cílovým parametrem účinnosti v klinickém hodnocení byla doba do prvního výskytu kardiovaskulárního (KV) úmrtí, nefatálního infarktu myokardu (IM) nebo nefatální cévní mozkové příhody. Analýza sloučeného cílového parametru účinnosti v celé populaci s ACS (kombinace kohort s NAP/NSTEMI a STEMI) byla podmíněna průkazem statistické superiority prasugrelu oproti klopidogrelu v kohortě s NAP/NSTEMI ( $p < 0,05$ ).

#### Celá populace s ACS

Prasugrel vykázal ve srovnání s klopidogrelem vyšší účinnost při snižování výskytu příhod primárního sloučeného cílového parametru i předem specifikovaných příhod sekundárního cílového parametru, včetně trombózy stentu (viz tabulka 3). Příznivý vliv prasugrelu byl patrný během prvních 3 dní a přetrvával až do konce klinického hodnocení. Vyšší účinnost byla doprovázena zvýšením výskytu závažného krvácení (viz body 4.4 a 4.8). Populace pacientů byla z 92 % bělošské rasy, z 26 % ženského

pohlaví a z 39 % ve věku  $\geq 65$  let. Příznivé působení spojené s prasugrelem nezáviselo na užívání jiných akutních a dlouhodobých kardiovaskulárních léků, včetně heparinu/nízkomolekulárního heparinu, bivalirudinu, intravenózních inhibitorů GPIIb/IIIa, hypolipidemik, betablokátorů a inhibitorů angiotenzin konvertujícího enzymu. Účinnost prasugrelu nezávisela na dávce ASA (75 mg až 325 mg jednou denně). V klinickém hodnocení TRITON nebylo povoleno užívat perorální antikoagulační, jiné než hodnocené protidestičkové léčivé přípravky a chronicky užívaná nesteroidní antiflogistika. V celé populaci s ACS byl prasugrel ve srovnání s klopido-grelem spojen s nižší incidencí KV úmrtí, nefatálního IM nebo nefatální cévní mozkové příhody, bez ohledu na vstupní charakteristiky, jako jsou věk, pohlaví, tělesná hmotnost, geografická oblast, užívání inhibitorů GPIIb/IIIa a typ stentu. Příznivé působení bylo primárně podmíněno významným snížením výskytu nefatálního IM (viz tabulka 3). U subjektů s diabetem došlo k významnému snížení v primárním a všech sekundárních sloučených cílových parametrech.

Pozorované příznivé působení prasugrelu u pacientů ve věku  $\geq 75$  let bylo menší než příznivé působení pozorované u pacientů ve věku  $< 75$  let.

U pacientů ve věku  $\geq 75$  let bylo zvýšené riziko krvácení, včetně fatálního (viz body 4.2, 4.4 a 5.8). Průkaznější příznivé působení prasugrelu u pacientů ve věku  $\geq 75$  let bylo pozorováno u pacientů s diabetem, STEMI, vyšším rizikem trombózy stentu nebo s opakujícími se příhodami.

U pacientů s anamnézou TIA nebo s anamnézou ischemické cévní mozkové příhody prodělané před více než 3 měsíci před léčbou prasugrelem nedošlo k žádnému snížení v primárním sloučeném cílovém parametru účinnosti.

**Tabulka 3: Pacienti s výslednými příhodami v primární analýze klinického hodnocení TRITON**

Výsledné příhody	Prasugrel + ASA (N=6813) %	Klopido-grel +ASA (N=6795) %	Hazard Ratio (HR) (95 % CI)	Hodnota p
<b>Všechny ACS</b>				
<b>Příhody primárního sloučeného cílového parametru</b> Kardiovaskulární (KV) úmrtí, nefatální IM nebo nefatální cévní mozková příhoda	9,4	11,5	0,812 (0,732; 0,902)	<0,001
<b>Jednotlivé příhody primárního cílového parametru</b>				
KV úmrtí	2,0	2,2	0,886 (0,701; 1,118)	0,307
Nefatální IM	7,0	9,1	0,757 (0,672; 0,853)	<0,001
Nefatální cévní mozková příhoda	0,9	0,9	1,016 (0,712; 1,451)	0,930
<b>NAP/NSTEMI</b>	<b>(N= 5044)</b>	<b>(N=5030)</b>		
<b>Příhody primárního sloučeného cílového parametru</b>	<b>%</b>	<b>%</b>		
KV úmrtí, nefatální IM nebo nefatální cévní mozková příhoda	9,3	11,2	0,820 (0,726; 0,927)	0,002
KV úmrtí	1,8	1,8	0,979 (0,732; 1,309)	0,885
Nefatální IM	7,1	9,2	0,761 (0,663; 0,873)	<0,001
Nefatální cévní mozková příhoda	0,8	0,8	0,979 (0,633; 1,513)	0,922
<b>STEMI</b>	<b>(N= 1769)</b>	<b>(N=1765)</b>		
<b>Příhody primárního sloučeného cílového parametru</b>	<b>%</b>	<b>%</b>		
KV úmrtí, nefatální IM nebo nefatální cévní mozková příhoda	9,8	12,2	0,793 (0,649; 0,968)	0,019
KV úmrtí	2,4	3,3	0,738 (0,497; 1,094)	0,129
Nefatální IM	6,7	8,8	0,746 (0,588; 0,948)	0,016
Nefatální cévní mozková příhoda	1,2	1,1	1,097 (0,590; 2,040)	0,770

V celé populaci s ACS prokázala analýza všech sekundárních cílových parametrů účinnosti významný benefit ( $p < 0,001$ ) prasugrelu ve srovnání s klopidogrelem. Mezi těmito cílovými parametry byla jednoznačná nebo pravděpodobná trombóza stentu na konci klinického hodnocení (0,9 % vs. 1,8 %; HR 0,498; CI 0,364, 0,683); KV úmrtí, nefatální IM nebo urgentní zprůchodnění cílové cévy během 30 dní (5,9 % vs. 7,4 %; HR 0,784; CI 0,688, 0,894); úmrtí ze všech příčin, nefatální IM nebo nefatální cévní mozková příhoda v období do konce klinického hodnocení (10,2 % vs. 12,1 %; HR 0,831; CI 0,751, 0,919); KV úmrtí, nefatální IM, nefatální cévní mozková příhoda nebo rehospitalizace pro srdeční ischemickou příhodu v období do konce klinického hodnocení (11,7 % vs. 13,8 %; HR 0,838; CI 0,762, 0,921). Analýza všech příčin úmrtí neprokázala signifikantní rozdíl mezi prasugrelem a klopidogrelem v celé populaci ACS (2,76 % oproti 2,90 %), populaci NAP/NSTEMI (2,5 % oproti 2,41 %) a populaci STEMI (3,28 % oproti 4,31 %).

Prasugrel byl během 15měsíčního období následného sledování spojen se snížením výskytu trombózy ve stentu o 50 %.

Snížení výskytu trombózy ve stentu při užívání prasugrelu bylo pozorováno časně i po uplynutí 30 dní jak u nepotahovaných kovových stentů, tak také u potahovaných stentů vylučujících léky.

Dle analýzy pacientů, kteří přežili ischemickou příhodu, byl prasugrel spojen se snížením incidence následných příhod primárního cílového parametru účinnosti (7,8 % pro prasugrel vs. 11,9 % pro klopidogrel).

Ačkoliv se při prasugrelu zvyšoval výskyt krvácení, analýza sloučeného cílového parametru úmrtí z jakékoli příčiny, nefatálního infarktu myokardu, nefatální cévní mozkové příhody a závažného krvácení dle TIMI nesouvisejícího s CABG, vyznívá příznivě pro prasugrel ve srovnání s klopidogrelem (hazard ratio 0,87; 95 % CI 0,79 až 0,95;  $p = 0,004$ ). V klinickém hodnocení TRITON bylo na každých 1000 pacientů léčených prasugrelem ve srovnání s pacienty léčenými klopidogrelem o 22 pacientů méně s infarktem myokardu a o 5 pacientů více se závažným krvácením dle TIMI, nesouvisejícími s CABG.

Výsledky farmakodynamické/farmakogenomické studie provedené u 720 Asiátů s ACS, kteří podstoupili PCI, prokázaly, že vyšší stupeň inhibice destiček se dosahuje při léčbě prasugrelem ve srovnání s klopidogrelem, a že zahajovací dávka prasugrelu 60 mg a udržovací dávka 10 mg u Asiátů s tělesnou hmotností alespoň 60 kg ve věku nižším než 75 let odpovídá dávkovacímu schématu (viz bod 4.2).

Ve 30 měsíční studii (TRILOGY-ACS) u 9326 pacientů s NAP/NSTEMI ACS léčených konzervativně bez revaskularizace (neschválená indikace) prasugrel ve srovnání s klopidogrelem významně nesnižoval frekvenci sloučeného cílového parametru kardiovaskulárního úmrtí, infarktu myokardu nebo cévní mozkové příhody. Výskyt závažného krvácení kritérií TIMI (včetně život ohrožujícího, fatálního a intrakraniálního) byly podobné u pacientů léčených prasugrelem i klopidogrelem. Pacienti ve věku  $\geq 75$  let nebo pacienti s tělesnou hmotností pod 60 kg ( $N = 3022$ ) byli randomizováni k léčbě prasugrelem 5 mg. Stejně jako u pacientů ve věku  $< 75$  let nebo pacientů s tělesnou hmotností  $\geq 60$  kg léčených prasugrelem 10 mg nebyl v kardiovaskulárních parametrech rozdíl mezi prasugrelem 5 mg a klopidogrelem 75 mg. Výskyt závažného krvácení byl podobný u pacientů léčených prasugrelem 5 mg a pacientů léčených klopidogrelem 75 mg. Prasugrel 5 mg vykazoval vyšší protideštičkový účinek ve srovnání s klopidogrelem 75 mg. U pacientů  $\geq 75$  let a pacientů s tělesnou hmotností  $< 60$  kg by měl být prasugrel užíván se zvýšenou opatrností (viz body 4.2, 4.4 a 4.8).

V 30denní studii (ACCOAST) u 4033 pacientů s NSTEMI se zvýšenými hodnotami troponinu, kde byla u pacientů plánována koronární angiografie v průběhu 2 až 48 hodin po randomizaci následovaná PCI, došlo u subjektů s nasycovací dávkou 30 mg podanou v průměru 4 hodiny před koronární angiografií a následovanou 30 mg podanými v době PCI ( $n = 2037$ ) ke zvýšení rizika krvácení nesouvisejícího s CABG během výkonu a neprojevil se žádný další přínos v porovnání s pacienty s nasycovací dávkou 60 mg podanou v době PCI ( $n = 1996$ ). Konkrétně prasugrel významně nesnižoval frekvenci sloučeného cílového parametru kardiovaskulárního (KV) úmrtí, infarktu myokardu (IM), cévní mozkové příhody, urgentní revaskularizace (UR), nebo nutnost užití inhibitorů glykoproteinu IIb/IIIa v průběhu 7 dnů po randomizaci u subjektů užívajících prasugrel před koronární angiografií ve srovnání s pacienty užívajícími celou nasycovací dávku v době PCI, a frekvence výskytu klíčového bezpečnostního parametru závažného krvácení dle TIMI (případy související s CABG i nesouvisející s CABG) v

průběhu 7 dnů od randomizace u všech léčených subjektů byl významně vyšší u subjektů užívajících prasugrel před koronární angiografií oproti pacientům užívajícím celou nasycovací dávku prasugrelu v době PCI.

Z tohoto důvodu má být pacientům s NAP/NSTEMI, u kterých je prováděna koronární angiografie do 48 hodin po přijetí, podána nasycovací dávka v době PCI (viz body 4.2, 4.4 a 4.8).

### Pediatrická populace

Studie TADO zkoumala užívání prasugrelu (n=171) vs. placebo (n=170) u pacientů, věk 2 až méně než 18 let, se srpkovitou anémií k redukci vazookluzivních krizí ve studii fáze III. Studii se nepodařilo splnit žádný z primárních ani sekundárních cílů. Celkově nebyly u této populace pacientů pro prasugrel v monoterapii zjištěny žádné nové bezpečnostní poznatky.

## **5.2 Farmakokinetické vlastnosti**

Prasugrel je prekurzor léčiva a rychle se *in vivo* metabolizuje na aktivní metabolit a neaktivní metabolity. Expozice metabolitu (AUC) se vyznačuje střední až nízkou variabilitou mezi subjekty (27 %) a uvnitř subjektu (19 %). Farmakokinetika prasugrelu je u zdravých subjektů, pacientů se stabilní aterosklerózou a pacientů podstupujících perkutánní koronární intervenci podobná.

### Absorpce

Prasugrel se rychle vstřebává a metabolizuje, s nástupem vrcholu plasmatické koncentrace ( $C_{max}$ ) aktivního metabolitu přibližně za 30 minut. Expozice aktivního metabolitu (AUC) se proporcionálně zvyšuje v celém rozmezí terapeutických dávek. Ve studii zdravých subjektů nebyla AUC aktivního metabolitu ovlivněna vysokokalorickou stravou s vysokým obsahem tuku, ale  $C_{max}$  byla nižší o 49 % a doba do dosažení  $C_{max}$  ( $T_{max}$ ) se prodloužila z 0,5 na 1,5 hodiny. Prasugrel byl v klinickém hodnocení TRITON podáván bez ohledu na jídlo. Prasugrel je tedy možné podávat bez ohledu na jídlo, aplikace nasycovací dávky prasugrelu nalačno však může zajistit nejrychlejší nástup účinku (viz bod 4.2).

### Distribuce

Vazba aktivního metabolitu na lidský sérový albumin (4 % pufrovaný roztok) byla 98 %.

### Biotransformace

Prasugrel není po perorálním podání detekován v plasmě. Rychle se hydrolyzuje ve střevě na thiolakton, který se pak přeměňuje na aktivní metabolit jediným krokem metabolismu cytochromu P450, primárně enzymy CYP3A4 a CYP2B6 a do menší míry enzymy CYP2C9 a CYP2C19. Aktivní metabolit se dále metabolizuje na dvě neaktivní sloučeniny S- metylací nebo konjugací s cysteinem.

U zdravých subjektů, pacientů se stabilní aterosklerózou a pacientů s ACS, kteří užívali prasugrel, neměly genetické odchylky CYP3A5, CYP2B6, CYP2C9 nebo CYP2C19 žádný relevantní vliv na farmakokinetiku prasugrelu nebo na jeho inhibici destičkové agregace.

### Eliminace

Přibližně 68 % dávky prasugrelu se vylučuje do moči a 27 % do stolice, jako neaktivní metabolity. Eliminační poločas aktivního metabolitu je asi 7,4 hodiny (rozpětí 2 až 15 hodin).

### Farmakokinetika u zvláštních skupin pacientů

*Starší pacienti:* Ve studii u zdravých subjektů ve věku 20 až 80 let věk nijak významně neovlivňoval farmakokinetiku prasugrelu nebo jeho inhibici destičkové agregace. Ve velkém klinickém hodnocení fáze 3 byla průměrná odhadovaná expozice (AUC) aktivního metabolitu u velmi starých pacientů (ve věku  $\geq 75$  let) oproti subjektům ve věku  $< 75$  let o 19 % vyšší. Prasugrel by se měl u pacientů ve věku  $\geq 75$  let užívat opatrně, vzhledem k možnému riziku krvácení v této populaci (viz body 4.2 a 4.4). Ve studii u pacientů se stabilizovanou aterosklerózou byla AUC aktivního metabolitu u pacientů ve věku  $\geq 75$  užívajících prasugrel 5 mg přibližně poloviční ve srovnání s pacienty ve věku  $< 65$  let užívajících

prasugrel 10 mg a protideštičkový účinek prasugrelu 5 mg byl snížený, ne avšak non-inferiorní ve srovnání s dávkou 10 mg.

*Porucha funkce jater:* U pacientů s lehkou až středně těžkou poruchou funkce jater (Child Pugh třída A a B) není nutná žádná úprava dávky. Farmakokinetika prasugrelu a jeho inhibice destičkové agregace byly u subjektů s lehkou až středně těžkou poruchou funkce jater podobné jako u zdravých subjektů. U pacientů s těžkou poruchou funkce jater nebyla farmakokinetika ani farmakodynamika prasugrelu studována. Prasugrel se u pacientů s těžkou poruchou funkce jater nesmí podávat (viz bod 4. 3).

*Porucha funkce ledvin:* U pacientů s poruchou funkce ledvin, včetně pacientů s terminálním onemocněním ledvin, není nutná žádná úprava dávky. Farmakokinetika prasugrelu a jeho inhibice destičkové agregace se u pacientů se středně těžkou poruchou funkce ledvin (GF 30-<50 ml/min/1,73m<sup>2</sup>) a u zdravých subjektů podobala. Inhibice destičkové agregace prasugrelem byla také podobná u zdravých subjektů a u pacientů s terminálním onemocněním ledvin, kteří vyžadovali hemodialýzu, u pacientů s terminálním onemocněním ledvin však C<sub>max</sub> a AUC aktivního metabolitu klesaly o 51 %, respektive o 42 %.

*Tělesná hmotnost:* Průměrná expozice (AUC) aktivního metabolitu prasugrelu je u zdravých subjektů a pacientů s tělesnou hmotností <60 kg ve srovnání s těmi, kteří váží ≥60 kg, o přibližně 30 až 40 % vyšší. Prasugrel by se u pacientů s tělesnou hmotností <60 kg měl užívat opatrně, vzhledem k možnému riziku krvácení v této populaci (viz bod 4.4). Ve studii u pacientů se stabilizovanou aterosklerózou byla střední hodnota AUC aktivního metabolitu u pacientů s tělesnou hmotností < 60 kg užívajících prasugrel 5 mg nižší o 38 % ve srovnání s pacienty s tělesnou hmotností ≥60 kg užívajících prasugrel 10 mg a protideštičkový účinek byl podobný u dávky 5 mg i 10 mg.

*Etnický původ:* V klinických farmakologických studiích byla AUC aktivního metabolitu po adjustaci na tělesnou hmotnost u čínských, japonských a korejských subjektů ve srovnání s bělošskou populací o přibližně 19 % vyšší, což převážně souvisí s vyšší expozicí u asijských subjektů vážících <60 kg. Není žádný rozdíl v expozici mezi čínskými, japonskými a korejskými subjekty. Expozice u subjektů afrického a hispánského původu je srovnatelná s expozicí u bělošské populace. Nedoporučuje se žádná úprava dávky pouze na podkladě etnického původu.

*Pohlaví:* U zdravých subjektů a pacientů je farmakokinetika prasugrelu podobná u mužů i u žen.

*Pediatrická populace:* Farmakokinetika a farmakodynamika prasugrelu v pediatrické populaci nebyly hodnoceny (viz bod 4.2).

### 5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Neklinické údaje získané na základě konvenčních farmakologických studií bezpečnosti, toxicity po opakovaném podávání, genotoxicity, hodnocení kancerogenního potenciálu a reprodukční toxicity neodhalily žádné zvláštní riziko pro člověka. V neklinických studiích byly pozorovány účinky pouze při expozicích považovaných za dostatečně přesahující maximální expozici u člověka, z čehož plyne jen nízká relevance pro klinické užití.

Toxikologické studie embryonálního a fetálního vývoje u potkanů a králíků neprokázaly žádné malformace způsobené prasugrelem. Při velmi vysoké dávce (>240násobek doporučené denní udržovací dávky u člověka stanovené v mg/m<sup>2</sup>), která působila na tělesnou hmotnost matky a/nebo spotřebu jídla, docházelo k lehkému poklesu tělesné hmotnosti potomstva (vzhledem ke kontrolám). V pre- a postnatálních studiích u potkanů neměla léčba matky žádný vliv na behaviorální nebo reprodukční vývoj potomstva při dávkách až do expozice 240krát převyšující doporučenou denní udržovací dávku u člověka (stanovena v mg/m<sup>2</sup>).

V 2leté studii s potkany vystavenými až 75krát vyšší expozici prasugrelu než je doporučená terapeutická expozice u člověka (stanoveno na podkladě plasmatických expozic aktivního a hlavních cirkulujících lidských metabolitů) nebyly pozorovány žádné nádory, které by souvisely s touto sloučeninou. U myši exponovaných po 2 roky vysokým dávkám (>75násobek expozice u člověka) se zvyšovala incidence nádorů (hepatocelulární adenomy), bylo to však považováno za následek prasugrelem navozené indukce enzymů. Pro hlodavce specifické spojení výskytu jaterních nádorů a léčivem navozenou enzymatickou

indukcí je v literatuře dobře dokumentováno. Zvýšený výskyt jaterních nádorů při podávání prasugrelu myším není považován za relevantní riziko pro člověka.

## **6. FARMACEUTICKÉ VLASTNOSTI**

### **6.1 Seznam pomocných látek**

*Jádro tablety:*

Laktosa  
Částečně substituovaná hyprolosa  
Sodná sůl kroskarmelosy  
Glycerol-dibehenát  
Natrium-lauryl-sulfát

*Potah tablety:*

Polyvinylalkohol (E 1203)  
Mastek (E 553b)  
Oxid titaničitý (E 171)  
Glycerol-monooctanodekanoát typ I  
Natrium-lauryl-sulfát  
Žlutý oxid železitý (E 172)

### **6.2 Inkompatibility**

Neuplatňuje se.

### **6.3 Doba použitelnosti**

2 roky.

### **6.4 Zvláštní opatření pro uchování**

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchování.

### **6.5 Druh obalu a velikost balení**

14, 28, 30, 56, 60 nebo 90 potahovaných tablet přípravku Bewim je baleno v OPA/Al/PVC//Al blistrech a v papírové krabičce.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

### **6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku**

Žádné zvláštní požadavky.

## **7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Gedeon Richter Plc.  
Gyömrői út 19-21  
1103 Budapešť  
Maďarsko

**8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)**

16/265/17-C

**9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE**

Datum první registrace: 10. 10. 2018

**10. DATUM REVIZE TEXTU**

1. 2. 2019