

PŘÍLOHA I
SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Prasugrel Mylan 5 mg potahované tablety
Prasugrel Mylan 10 mg potahované tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Prasugrel Mylan 5 mg:

Jedna tableta obsahuje prasugreli besilas ekvivalentní prasugrelum 5 mg.

Prasugrel Mylan 10 mg:

Jedna tableta obsahuje prasugreli besilas ekvivalentní prasugrelum 10 mg.

Pomocné látky se známým účinkem

Jedna tableta obsahuje 0,016 mg hlinitého laku oranžové žluti FCF (E110).

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Potahovaná tableta (tableta).

Prasugrel Mylan 5 mg:

Žlutá potahovaná bikonvexní tableta ve tvaru tobolky velikosti 8,15 mm × 4,15 mm, na jedné straně vyraženo „PH3“ a na druhé straně „M“.

Prasugrel Mylan 10 mg:

Béžová potahovaná bikonvexní tableta ve tvaru tobolky velikosti 11,15 mm × 5,15 mm, na jedné straně vyraženo „PH4“ a na druhé straně „M“.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Přípravek Prasugrel Mylan, podávaný současně s kyselinou acetylsalicylovou (ASA), je indikován k prevenci atherotrombotických 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 Prasugrel Mylan má být zahájeno 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 body 4.4, 4.8 a 5.1). Pacienti užívající Prasugrel Mylan 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 antitrombotika, včetně přípravku Prasugrel Mylan, 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 Prasugrel Mylan klinicky indikováno (viz body 4.4 a 5.1).

Pacienti ve věku ≥ 75 let

Užívání přípravku Prasugrel Mylan u pacientů ve věku ≥ 75 let se zpravidla nedoporučuje. Pokud po pečlivém vyhodnocení individuálního poměru prospěchu a rizika ošetřující lékař považuje léčbu ve věkové skupině ≥ 75 let za nezbytnou (viz bod 4.4), má být po jednorázové nasycovací dávce 60 mg předepsána snížená udržovací dávka 5 mg. Pacienti ≥ 75 let mají větší sklon 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

Prasugrel Mylan se má podat jako jednorázová nasycovací dávka 60 mg a pak pokračovat dávkou 5 mg 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 s tělesnou hmotností ≥ 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 v konečném stádiu renálního onemocnění, 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 Prasugrel Mylan je kontraindikován u pacientů s těžkou poruchou funkce jater (Child Pugh třída C).

Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost přípravku Prasugrel Mylan u dětí ve věku do 18 let nebyly stanoveny. U dětí se srpkovitou anémií jsou dostupné pouze omezené údaje (viz bod 5.1).

Způsob podání

Přípravek Prasugrel Mylan je určen k perorálnímu podání. Je možné ho podávat nezávisle na jídle. Podání nasycovací dávky 60 mg prasugrelu nalačno může vést k nejrychlejšímu nástupu účinku (viz bod 5.2). Tablety se nesmí drtit ani lámat.

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku 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 hlavními 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 se proto má zvažovat pouze tehdy, pokud lze usuzovat, že příznivý efekt prevence ischemických příhod převáží nad rizikem závažného krvácení. Tato záležitost se týká zejména pacientů:

- ve věku ≥ 75 let (viz níže).
- se sklonem ke krvácení (např. kvůli nedávnému úrazu, nedávno prodělané operaci, nedávnému nebo opakovanému gastrointestinálnímu 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. Má se podávat udržovací dávka 5 mg.
- 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 prasugrelu, může být vhodná transfuze krevních trombocytů.

Užívání přípravku Prasugrel Mylan u pacientů ve věku ≥ 75 let se zpravidla nedoporučuje a má 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 Prasugrel Mylan těmto pacientům předepsán, má se podávat nižší udržovací dávka 5 mg; udržovací dávka 10 mg se nedoporučuje (viz body 4.2 a 4.8).

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

Pacienti mají být informováni, že zástava krvácení může při užívání prasugrelu (v kombinaci s ASA) trvat déle než obvykle a že mají 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 závažného i nezávažného krvácení během výkonu v porovnání s nasycovací dávkou podanou 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, 4.8 a 5.1).

Operace

Pacienti mají být poučeni o nutnosti informovat před plánováním jakékoli operace a před podáním jakéhokoli nového léčivého přípravku lékaře a stomatologa o skutečnosti, že užívají prasugrel. Pokud se pacient chystá na plánovanou operaci a antitrombotický účinek není žádoucí, Prasugrel Mylan se má vysadit minimálně 7 dní před výkonem. 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 zvážít příznivé působení prasugrelu i jeho rizika.

Hypersenzitivita včetně angioedému

Byly hlášeny hypersenzitivní reakce včetně angioedému u pacientů užívajících prasugrel, včetně pacientů s hypersenzitivní reakcí na klopidogrel v anamnéze. U pacientů se známou alergií na thienopyridiny se doporučuje sledovat známky hypersenzitivity (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).

Prasugrel 5 mg Mylan obsahuje sodík

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné tabletě, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

Prasugrel Mylan 10 mg obsahuje hlinitý lak oranžové žluti FCF (E110) a sodík

Hlinitý lak oranžové žluti FCF (E110) je azobarvivo, které může způsobovat alergické reakce.

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné tabletě, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Warfarin

Současné podávání přípravku Prasugrel Mylan s jinými kumarinovými deriváty než warfarin nebylo studováno. Kvůli možnosti zvýšení rizika krvácení se mají 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 se chronicky užívaná NSAID (včetně inhibitorů COX-2) a Prasugrel Mylan mají současně podávat pouze s opatrností (viz bod 4.4).

Prasugrel Mylan lze současně podávat s léčivými přípravky metabolizovanými enzymy cytochromu P450 (včetně statinů) nebo s léčivými přípravky, které indukují nebo inhibují enzymy cytochromu P450. Prasugrel Mylan je také možné podávat současně s ASA, heparinem, digoxinem a léčivými přípravky, který zvyšují žaludeční pH, včetně inhibitorů protonové pumpy a H₂ 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 Prasugrel Mylan

Kyselina acetylsalicylová

Prasugrel Mylan 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

Jednorázová bolusová intravenózní dávka nefrakcionovaného heparinu (100 U/kg) významně nezměnila prasugrelem zprostředkovanou inhibici agregace trombocytů. Stejně tak prasugrel významně neměnil vliv heparinu na koagulační parametry. Oba léčivé přípravky tedy lze podávat současně. Pokud se Prasugrel Mylan podává současně s heparinem, je možné zvýšení rizika krvácení.

Statiny

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

Léčivé přípravky, které zvyšují žaludeční pH

Denní současné podávání ranitidinu (H₂ blokátor) nebo lansoprazolu (inhibitor protonové pumpy) neměnilo AUC ani T_{max} aktivního metabolitu prasugrelu, ale ranitidin snižoval jeho C_{max} o 14 % a lansoprazol o 29 %. V klinickém hodnocení fáze 3 byl prasugrel aplikován bez ohledu na současné podávání inhibitoru protonové pumpy nebo H₂ blokátoru. Podání nasycovací dávky 60 mg prasugrelu bez současné aplikace inhibitorů protonové pumpy může vést k nejrychlejšímu nástupu účinku.

Inhibitory CYP3A

Ketokonazol (400 mg denně), selektivní a silný inhibitor CYP3A4 a CYP3A5, neovlivňoval prasugrelem zprostředkovanou inhibici agregace trombocytů či AUC a T_{max} aktivního metabolitu prasugrelu, ale snižoval jeho C_{max} o 34 % až 46 %. U inhibitorů CYP3A, jako jsou azolová antimykotika, inhibitory proteázy HIV, klarithromycin, telithromycin, verapamil, diltiazem, indinavir, ciprofloxacín a grapefruitová šťáva, se proto nepředpokládá, že by měly významný vliv na farmakokinetiku aktivního metabolitu.

Induktory enzymů 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 jsou rifampicin, karbamazepin a jiné induktory enzymů cytochromu P450 se tedy nepředpokládá, že by významně ovlivňovaly farmakokinetiku aktivního metabolitu.

Morfín a další opioidy

U pacientů s akutním koronárním syndromem, kteří byli léčeni morfinem, byla pozorována zpožděná a snížená expozice vůči perorálním inhibitorům P2Y₁₂ 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 klíčovou, lze zvážit parenterální použití inhibitoru P2Y₁₂.

Účinky přípravku Prasugrel Mylan 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 se warfarin a Prasugrel Mylan mají 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 pravděpodobný 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. cyklofosfamid, efavirenz).

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

U těhotných nebo kojících žen nebylo provedeno žádné klinické hodnocení.

Těhotenství

Studie na zvířatech nenaznačují přímé škodlivé účinky na průběh těhotenství, embryonální/fetální vývoj, porod nebo postnatální vývoj (viz bod 5.3). Protože reprodukční studie na zvířatech nebývají

vždy směřodatné pro předpovídání reakce u lidí, Prasugrel Mylan se má v průběhu těhotenství užívat, pouze 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/m²) nijak neovlivňoval fertilitu potkaních samečů a samic.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Prasugrel nemá žádný nebo má zanedbatelný vliv na schopnost řídit nebo 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 klopidogrelem (TRITON), ve kterém bylo prasugrelem léčeno 6741 pacientů (nasyčovací dávka 60 mg a udržovací dávka 10 mg jednou denně) s mediánem doby léčby 14,5 měsíce (5802 pacientů bylo léčeno po 6 měsících, 4136 pacientů bylo léčeno po více než 1 rok). Podíl těch, u kterých byla terapie vysazena pro nežádoucí účinky, byl u prasugrelu 7,2 % a u klopidogrelu 6,3 %. Nejčastějším nežádoucím účinkem vedoucím k vysazení léčiva bylo u obou přípravků krvácení (2,5 % u prasugrelu a 1,4 % u klopidogrelu).

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^a (% pacientů)

Příhoda	Všechny ACS		NAP/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)
Závažné krvácení dle TIMI ^c	2,2	1,7	2,2	1,6	2,2	2,0
Život ohrožující ^d	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 ^e	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

Příhoda	Všechny ACS		NAP/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)
Vyžadující chirurgický výkon	0,3	0,3	0,3	0,3	0,1	0,2
Vyžadující transfuzi (≥ 4 jednotky)	0,7	0,5	0,6	0,3	0,8	0,8
Nezávažné krvácení dle TIMI ^f	2,4	1,9	2,3	1,6	2,7	2,6

a Centrálně posuzované příhody, definované kritérii studijní skupiny pro trombolýzu u infarktu myokardu (Thrombolysis in Myocardial Infarction, TIMI).

b Pokud to bylo vhodné, použily se jiné standardní možnosti léčby.

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

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

e ICH = intrakraniální krvácení.

f 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) ^a	1,3 % (0,1 % fatálních)
	Prasugrel 5 mg	Klopidogrel 75 mg
≥ 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):

a 10 mg prasugrelu; 5 mg prasugrelu 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) ^a	1,6 % (0,2 % fatálních)
	Prasugrel 5 mg	Klopidogrel 75 mg
< 60 kg (N=1391)**	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):

a 10 mg prasugrelu; 5 mg prasugrelu 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 klopidozolu 2,8 %; výskyt fatálního krvácení byl u prasugrelu 0,2 % a u klopidozolu 0,1 %.

Krvácení související s CABG

V klinickém hodnocení fáze 3 podstoupilo CABG během hodnocení 437 pacientů. Mezi těmito pacienty byl poměr závažného nebo nezávažného krvácení dle TIMI, které souviselo s CABG, v prasugrelové skupině 14,1 % a v klopidozolové 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 klopidozolové 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 klopidozolové 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 nasycovací dávkou 30 mg podanou 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 7 dní jsou následující:

Nežádoucí účinek	Prasugrel před koronární angiografií (N=2037) %	Prasugrel v době PCI ^a (N=1996) %
Velké krvácení dle TIMI ^b	1,3	0,5
Život ohrožující ^c	0,8	0,2
Fatální	0,1	0,0
Symptomatické ICH ^d	0,0	0,0
Vyžadující inotropika	0,3	0,2
Vyžadující chirurgický výkon	0,4	0,1
Vyžadující transfuzi (≥ 4 jednotky)	0,3	0,1
Malé krvácení dle TIMI ^e	1,7	0,6

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

b Jakékoli intrakraniální krvácení nebo jakékoli klinicky zjevné krvácení spojené s poklesem hemoglobinu ≥ 5 g/dl.

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

d ICH = intrakraniální krvácení.

e Klinicky zjevné krvácení spojené s poklesem hemoglobinu ≥ 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 určit).

Tabulka 2: Krvácivé a nekrvácivé nežádoucí účinky

Třída orgánového systému	Časté	Méně časté	Vzácné	Frekvence není známa
<i>Poruchy krve a lymfatického systému</i>	Anémie		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 Ekchymóza			
<i>Poruchy ledvin a močových cest</i>	Hematurie			
<i>Celkové poruchy a reakce v místě aplikace</i>	Hematom v místě vpichu injekce Krvácení v místě vpichu injekce			
<i>Poranění, otravy a procedurální komplikace</i>	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 jakákoli podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v [Dodatku V](#).

4.9 Předávkování

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

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Antikoagulancia, antitrombotika; antiagregancia kromě heparinu, ATC kód: B01AC22.

Mechanismus účinku / Farmakodynamické účinky

Prasugrel je inhibitor aktivace a agregace retrombocytů prostřednictvím ireverzibilní vazby jeho aktivního metabolitu na třídu P2Y₁₂ receptorů ADP na trombocytech. Protože se trombocyty podílejí na iniciaci a/nebo rozvoji trombotických komplikací aterosklerotické choroby, inhibice funkce trombocytů 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 trombocytů při 5 μ M ADP během 15 minut a při 20 μ M ADP během 30 minut. Maximální prasugrelová inhibice ADP indukované agregace trombocytů je při 5 μ M ADP 83 % a při 20 μ M ADP 79 %, přičemž v obou případech dosahuje během 1 hodiny minimálně 50% inhibice trombocytů 89 % zdravých subjektů a pacientů se stabilní aterosklerózou. Prasugrelem navozená inhibice agregace trombocytů se vyznačuje nízkou variabilitou mezi subjekty (9 %) i u jednoho subjektu (12 %), a to jak při 5 μ M ADP, tak při 20 μ M ADP. Průměrná inhibice agregace trombocytů byla v ustáleném stavu při 5 μ M ADP 74 % a při 20 μ 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 trombocytů o \geq 20 %.

Agregace trombocytů se postupně vrátila k výchozím hodnotám během 7 až 9 dní po podání jednorázové 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 trombocytů. Přímý převod na nasycovací dávku 60 mg prasugrelu vedl k nejrychlejšímu nástupu silnější inhibice trombocytů. 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 trombocytů. 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 trombocytů 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 10 mg jednou denně) nebo ke klopidoogrelu (nasycovací dávka 300 mg, následovaná 75 mg jednou denně) byl medián doby 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 GP IIb/IIIa, byly podávány podle uvážení lékaře. Zhruba 40 % pacientů (v každé z léčených skupin) dostalo inhibitory GP IIb/IIIa jako adjuvanci PCI (žádné dostupné údaje o druhu použitého inhibitoru GP IIb/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 klopidoogrelu v kohortě s NAP/NSTEMI ($p < 0,05$).

Celá populace s ACS

Prasugrel vykázal ve srovnání s klopidoogrem 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 ≥ 65 let. Příznivé působení spojené s prasugrelem nezáviselo na užívání jiných akutních a dlouhodobých kardiovaskulárních léků, včetně heparinu/nízkomolekulárního heparinu, bivalirudinu, intravenózních inhibitorů GP IIb/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 antikoagulantia, jiné než hodnocené antitrombotika chronicky užívaná nesteroidní antiflogistika. V celé populaci s ACS byl prasugrel ve srovnání s klopidoogrem 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 GP IIb/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 ≥ 75 let bylo menší než příznivé působení pozorované u pacientů ve věku < 75 let. U pacientů ve věku ≥ 75 let bylo zvýšené riziko krvácení, včetně fatálního (viz body 4.2, 4.4 a 4.8). Průkaznější příznivé působení prasugrelu u pacientů ve věku ≥ 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	Klopidogrel + ASA	Poměr rizik (HR) (95 % CI)	Hodnota p
Všechny ACS	(N=6813) %	(N=6795) %		
Příhody primárního sloučeného cílového parametru Kardiovaskulární (KV) úmrtí, nefatální IM nebo nefatální cévní mozková příhoda	9,4	11,5	0,812 (0,732; 0,902)	< 0,001
Jednotlivé příhody primárního cílového parametru				
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
NAP/NSTEMI: Příhody primárního sloučeného cílového parametru	(N=5044) %	(N=5030) %		
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
STEMI: Příhody primárního sloučeného cílového parametru	(N=1769) %	(N=1765) %		
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 revaskularizace 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 (2,58 % 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 (poměr rizik 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 nesouvisejícím s CABG.

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

Ve 30měsíční 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 dle TIMI (včetně život ohrožujícího, fatálního a intrakraniálního) byly podobné u pacientů léčených prasugrelem i klopidogrelem. Pacienti ve věku ≥ 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 ≥ 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 antitrombotický účinek ve srovnání s klopidogrelem 75 mg. U pacientů ≥ 75 let a pacientů s tělesnou hmotností < 60 kg má 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 nasycovací dávkou 30 mg podanou 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 (GP) IIb/IIIa v průběhu 7 dnů po randomizaci u subjektů užívajících prasugrel před koronární angiografií ve srovnání s pacienty užívajícími celou nasycovací dávku prasugrelu 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 byla 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 ve věku od 2 do méně než 18 let se srpkovitou anémií k redukcí vazo-okluzivních 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 aktivnímu metabolitu (AUC) se vyznačuje střední až nízkou variabilitou mezi subjekty (27 %) a u jednoho 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 plazmatické 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% pufovaný roztok) byla 98 %.

Biotransformace

Prasugrel není po perorálním podání detekován v plazmě. 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-methylací 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 agregace trombocytů.

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 zvláštní populace

Starší pacienti

Ve studii u zdravých subjektů ve věku 20 až 80 let věk nijak významně neovlivňoval farmakokinetiku prasugrelu nebo jeho inhibici agregace trombocytů. Ve velkém klinickém hodnocení fáze 3 byla průměrná odhadovaná expozice (AUC) aktivního metabolitu u velmi starých pacientů (ve věku ≥ 75 let) oproti subjektům ve věku < 75 let o 19 % vyšší. Prasugrel se má u pacientů ve věku ≥ 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 ≥ 75 užívajících prasugrel 5 mg přibližně poloviční ve srovnání s pacienty ve věku < 65 let užívajících prasugrel 10 mg a antitrombocytární 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 agregace trombocytů 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 v konečném stádiu renálního onemocnění, není nutná žádná úprava dávky. Farmakokinetika prasugrelu a jeho inhibice agregace trombocytů se u pacientů se středně těžkou poruchou funkce ledvin ($GF\ 30 < 50\ \text{ml/min/1,73 m}^2$) a u zdravých subjektů podobala. Inhibice agregace trombocytů prasugrelem byla také podobná u zdravých subjektů a u pacientů v konečném stádiu renálního onemocnění, kteří vyžadovali hemodialýzu, u pacientů v konečném stádiu renálního onemocnění však C_{\max} 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 $< 60\ \text{kg}$ ve srovnání s těmi, kteří váží $\geq 60\ \text{kg}$, o přibližně 30 až 40 % vyšší. Prasugrel se u pacientů s tělesnou hmotností $< 60\ \text{kg}$ má užívat opatrně, vzhledem k možnému riziku krvácení v této populaci (viz bod 4.4). Ve studii u pacientů se stabilizovanou aterosklerózou byla průměrná hodnota AUC aktivního metabolitu u pacientů s tělesnou hmotností $< 60\ \text{kg}$ užívajících prasugrel 5 mg nižší o 38 % ve srovnání s pacienty s tělesnou hmotností $\geq 60\ \text{kg}$ užívajících prasugrel 10 mg a antitrombocytární 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 s tělesnou hmotností $< 60\ \text{kg}$. 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. Účinky v neklinických studiích byly pozorovány pouze po expozicích dostatečně převyšujících maximální expozici u člověka, což svědčí o malém významu při klinickém použití

Toxikologické studie embryonálního a fetálního vývoje u potkanů a králíků neprokázaly žádné malformace způsobené prasugrelem. Při velmi vysoké dávce (> 240 násobek doporučené denní udržovací dávky u člověka stanovené v mg/m^2), 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/m²).

Ve 2leté studii s potkany vystavenými až více než 75krát vyšší expozici prasugrelu, než je doporučená terapeutická expozice u člověka (stanoveno na podkladě plazmatických 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 indukci je v literatuře dobře dokumentováno. Zvýšený výskyt jaterních nádorů při podávání prasugrelu myšim není považován za relevantní riziko pro člověka.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Jádro tablety

Mikrokrytalická celulóza
Mannitol
Krospovidon
Koloidní bezvodý oxid křemičitý
Magnesium-stearát

Potahová vrstva tablety

Polyvinylalkohol
Mastek
Oxid titaničitý (E171)
Glycerol-monooktanodekanoát
Natrium-lauryl-sulfát
Žlutý oxid železitý (E172)
Hlinitý lak oranžové žluti FCF (E110) [pouze *Prasugrel Mylan 10 mg*]
Červený oxid železitý (E172) [pouze *Prasugrel Mylan 10 mg*]

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

18 měsíců.

6.4 Zvláštní opatření pro uchování

Prasugrel Mylan 5 mg:

Neuchovávejte při teplotě nad 30 °C. Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí.

Prasugrel Mylan 10 mg:

Neuchovávejte při teplotě nad 25 °C. Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Bílá neprůhledná lahvička z HDPE s bílým neprůhledným polypropylenovým šroubovacím víčkem a hliníkovou indukční těsnicí vložkou. Jedna lahvička obsahuje vysoušedlo označené nápisem „DO NOT EAT“ (Nejezte) a 28 nebo 30 potahovaných tablet. Jedna krabička obsahuje 1 lahvičku.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Žádné zvláštní požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Mylan S.A.S.
117 Allee Des Parcs, 69 800 Saint Priest, Francie

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

Prasugrel Mylan 5 mg:
EU/1/18/1273/001
EU/1/18/1273/003

Prasugrel Mylan 10 mg:
EU/1/18/1273/002
EU/1/18/1273/004

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 16. května 2018

10. DATUM REVIZE TEXTU

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>.

PŘÍLOHA II

- A. VÝROBCE ODPOVĚDNÝ / VÝROBCI ODPOVĚDNÍ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ**
- B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ**
- C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE**
- D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

A. VÝROBCE ODPOVĚDNÝ / VÝROBCI ODPOVĚDNÍ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ

Název a adresa výrobce odpovědného / výrobců odpovědných za propouštění šarží

McDermott Laboratories t/a Gerard Laboratories t/a Mylan Dublin
35/36 Baldoyle Industrial Estate
Grange Road
Dublin 13
Irsko

Mylan Hungary Kft./Mylan Hungary Ltd.
Mylan utca 1
2900 Komárom
Maďarsko

V příbalové informaci k léčivému přípravku musí být uveden název a adresa výrobce odpovědného za propouštění dané šarže.

B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ

Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis.

C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE

• Pravidelně aktualizované zprávy o bezpečnosti

Požadavky pro předkládání pravidelně aktualizovaných zpráv o bezpečnosti pro tento léčivý přípravek jsou uvedeny v seznamu referenčních dat Unie (seznam EURD) stanoveném v čl. 107c odst. 7 směrnice 2001/83/ES a jakékoli následné změny jsou zveřejněny na evropském webovém portálu pro léčivé přípravky.

D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

• Plán řízení rizik (RMP)

Držitel rozhodnutí o registraci uskuteční požadované činnosti a intervence v oblasti farmakovigilance podrobně popsané ve schváleném RMP uvedeném v modulu 1.8.2 registrace a ve veškerých schválených následných aktualizacích RMP.

Aktualizovaný RMP je třeba předložit:

- na žádost Evropské agentury pro léčivé přípravky,
- při každé změně systému řízení rizik, zejména v důsledku obdržení nových informací, které mohou vést k významným změnám poměru přínosů a rizik, nebo z důvodu dosažení významného milníku (v rámci farmakovigilance nebo minimalizace rizik).

• Další opatření k minimalizaci rizik

Držitel rozhodnutí o registraci poskytne edukační materiál všem lékařům, kteří se mohou podílet na léčbě pacientů prasugrelem. Formát a rozsah rozšíření tohoto materiálu musí být diskutován s odpovídajícími odbornými společnostmi. Výsledky diskuze a v případě potřeby obsah materiálu musí být odsouhlaseny odpovídající národní autoritou a musí být v každém členském státě dostupné před zahájením uvádění přípravku na trh.

Edukační materiál musí obsahovat:

- kopii SPC;
- zdůraznění, že:
 - závažné krvácivé příhody jsou častější u pacientů ve věkové skupině ≥ 75 let (včetně fatálních příhod) a s tělesnou hmotností < 60 kg,
 - léčba prasugrelem není obecně doporučena u pacientů ve věku ≥ 75 let,
 - pokud po pečlivém vyhodnocení individuálního poměru prospěchu a rizika ošetřující lékař považuje léčbu ve věkové skupině ≥ 75 let za nezbytnou, má být po jednorázové nasycovací dávce 60 mg předepsána snížená udržovací dávka 5 mg,
 - u pacientů s tělesnou hmotností < 60 kg má být udržovací dávka snížena na 5 mg.

PŘÍLOHA III
OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÁ INFORMACE

A. OZNAČENÍ NA OBALU

**ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU A VNITŘNÍM OBALU
ŠTÍTEK NA KRABÍČCE A LAHVIČCE POTAHOVANÝCH 5MG TABLET**

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Prasugrel Mylan 5 mg potahované tablety
prasugrelum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY / LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna tableta obsahuje prasugreli besilas ekvivalentní prasugrelum 5 mg.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Potahovaná tableta

28 potahovaných tablet
30 potahovaných tablet

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Perorální podání.

**6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN
MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ**

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Neuchovávejte při teplotě nad 30 °C. Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Mylan S.A.S.
117 Allee Des Parcs, 69 800 Saint Priest, Francie

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/18/1273/001
EU/1/18/1273/003

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

pouze krabička:
prasugrel mylan 5 mg

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

pouze krabička:
2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

pouze krabička:
PC:
SN:
NN:

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU A VNITŘNÍM OBALU

ŠTÍTEK NA KRABÍČCE A LAHVIČCE POTAHOVANÝCH 10MG TABLET

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Prasugrel Mylan 10 mg potahované tablety
prasugrelum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY / LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna tableta obsahuje prasugreli besilas ekvivalentní prasugrelum 10 mg.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Obsahuje hlinitý lak oranžové žluti (E110). Další údaje viz příbalová informace.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Potahovaná tableta

28 potahovaných tablet
30 potahovaných tablet

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Perorální podání

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Neuchovávejte při teplotě nad 25 °C. Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Mylan S.A.S.
117 Allee Des Parcs, 69 800 Saint Priest, Francie

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/18/1273/002
EU/1/18/1273/004

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

pouze krabička:
prasugrel mylan 10 mg

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

pouze krabička:
2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

pouze krabička:
PC:
SN:
NN:

B. PŘÍBALOVÁ INFORMACE

Příbalová informace: Informace pro uživatele

Prasugrel Mylan 5 mg potahované tablety Prasugrel Mylan 10 mg potahované tablety prasugrelum

Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek užívat, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.
- Tento přípravek byl předepsán výhradně Vám. Nedávejte jej žádné další osobě. Mohl by jí ublížit, a to i tehdy, má-li stejné známky onemocnění jako Vy.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

Co naleznete v této příbalové informaci

1. Co je přípravek Prasugrel Mylan a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Prasugrel Mylan užívat
3. Jak se přípravek Prasugrel Mylan užívá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek Prasugrel Mylan uchovávat
6. Obsah balení a další informace

1. Co je přípravek Prasugrel Mylan a k čemu se používá

Přípravek Prasugrel Mylan, který obsahuje léčivou látku prasugrel, patří ke skupině léků působících proti krevním destičkám. Krevní destičky jsou velmi malé buněčné částice, které kolují krví. Když je krevní céva poškozená, například říznutím, destičky se shluknou, aby pomohly vytvořit krevní sraženinu (trombus). Destičky jsou tedy velmi důležité při zastavování krvácení. Pokud se vytvoří sraženiny ve ztvrdlé krevní cévě, například tepně, mohou být velmi nebezpečné, protože mohou bránit krevnímu zásobení a vést k srdečnímu infarktu (infarkt myokardu), cévní mozkové příhodě nebo k úmrtí. Krevní sraženiny v tepnách, které zásobují krví srdce, mohou také snižovat krevní zásobení a vést k nestabilní angině pectoris (těžká bolest na hrudníku). Přípravek Prasugrel Mylan potlačuje shlukování destiček, a tak snižuje riziko vytvoření krevní sraženiny.

Byl vám předepsán přípravek Prasugrel Mylan, protože jste již prodělal(a) infarkt myokardu nebo jste měl(a) nestabilní anginu pectoris a byl(a) jste léčen(a) zákrokem, při kterém se zprůchodňovaly uzavřené tepny v srdci. Můžete mít také zavedený jeden nebo více stentů k udržení otevřeného průsvitu ucpané nebo zúžené tepny přivádějící krev do srdce. Prasugrel Mylan snižuje riziko toho, že proděláte další infarkt myokardu nebo cévní mozkovou příhodu, nebo že zemřete na jednu z těchto aterosklerotických příhod. Váš lékař vám také bude podávat acetylsalicylovou kyselinu (např. Anopyrin), další proti krevním destičkám působící přípravek.

2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Prasugrel Mylan užívat

Neužívejte přípravek Prasugrel Mylan, jestliže:

- jste alergický(á) na prasugrel nebo na kteroukoli další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6). Alergická reakce se může projevit jako vyrážka, svědění, otok obličeje, otok rtů nebo dušnost. Pokud se vám to přihodí, sdělte to ihned svému lékaři.
- trpíte onemocněním, které vede v současnosti ke krvácení, například krvácení ze žaludku nebo střev.

- jste někdy prodělal(a) cévní mozkovou příhodu nebo tzv. tranzitorní ischemickou ataku (TIA).
- trpíte těžkým onemocněním jater.

Upozornění a opatření

• Před užitím přípravku Prasugrel Mylan:

Před užitím přípravku Prasugrel Mylan se poraďte se svým lékařem.

Před užitím přípravku Prasugrel Mylan byste měl(a) uvědomit svého lékaře, pokud se na Vás vztahuje cokoli z níže uvedeného:

- Pokud máte zvýšené riziko krvácení, například:
 - věk 75 let nebo více. Váš lékař má předepsat denní dávku 5 mg, protože u pacientů starších 75 let je vyšší riziko krvácení
 - nedávno prodělaný závažný úraz
 - nedávno podstoupená operace (včetně některých zubních výkonů)
 - nedávné nebo opakované krvácení ze žaludku nebo ze střev (např. žaludeční vřed nebo polypy v tlustém střevě) a tělesná hmotnost nižší než 60 kg. Váš lékař má předepsat denní dávku 5 mg přípravku Prasugrel Mylan, pokud vážíte méně než 60 kg
 - onemocnění ledvin nebo středně těžké potíže s játry
 - užívání určitých druhů léků (viz níže, „Vzájemné působení s dalšími léčivými přípravky“)
 - plánovaná operace (včetně některých zubních výkonů) v následujících sedmi dnech. Váš lékař může kvůli zvýšenému riziku krvácení chtít, abyste přestal(a) dočasně užívat Prasugrel Mylan.
- Pokud jste měl(a) alergickou reakci (hypersenzitivitu) na klopidogrel nebo jakoukoli jinou protidestičkovou látku, sdělte to prosím svému lékaři před zahájením léčby přípravkem Prasugrel. Pokud následně užíváte přípravek Prasugrel Mylan a dojde u vás k alergické reakci, která se může projevit jako vyrážka, svědění, otok obličeje, otok rtů nebo potíže s dýcháním, sdělte to prosím **ihned** svému lékaři.

• Po dobu užívání přípravku Prasugrel Mylan:

Informujte prosím ihned svého lékaře, pokud u vás dojde k rozvoji stavu nazývaného trombotická trombocytopenická purpura (TTP), který zahrnuje horečku a tvorbu modřin, které mohou vypadat jako červené kulaté tečkovité podkožní podlitiny; může a nemusí se dostavit také nevysvětlitelná výrazná únava, zmatenost, zežloutnutí kůže nebo očí (žloutenka) (viz bod 4 „Možné nežádoucí účinky“).

Děti a dospívající

Přípravek Prasugrel Mylan by neměl být používán u dětí a dospívajících ve věku do 18 let.

Další léčivé přípravky a přípravek Prasugrel Mylan

Informujte svého lékaře o všech lécích, které užíváte, které jste v nedávné době užíval(a) nebo které možná budete užívat, a to i o lécích, které jsou dostupné bez lékařského předpisu, potravinových doplňcích a bylinných přípravcích.

Je obzvláště důležité, abyste informoval(a) svého lékaře, pokud se léčíte“

- klopidogrelem (protidestičkový přípravek),
- warfarinem (protisrážlivý přípravek),
- „nesteroidními antiflogistiky“, podávanými kvůli bolesti a horečce (například ibuprofenem, naproxenem, etorikoxibem).

Pokud se tyto léky podávají současně s přípravkem Prasugrel Mylan, mohou zvyšovat riziko krvácení.

Informujte svého lékaře, pokud užíváte morfin nebo další opioidy (léky užívané k léčbě silné bolesti).

Pokud užíváte Prasugrel Mylan, užívejte jiné léčivé přípravky pouze v případě, že vám to schválí váš lékař.

Těhotenství a kojení

Pokud jste těhotná nebo kojíte, domníváte se, že můžete být těhotná, nebo plánujete otěhotnět, poraďte se se svým lékařem dříve, než začnete tento přípravek užívat.

Informujte svého lékaře, pokud otěhotníte nebo pokud plánujete těhotenství v době, kdy užíváte Prasugrel Mylan. Měla byste Prasugrel Mylan užívat pouze poté, co se svým lékařem prodiskutujete potenciální příznivé působení a jakákoli potenciální rizika hrozící vašemu nenarozenému dítěti.

Pokud kojíte, poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem dříve, než začnete užívat jakýkoliv lék.

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

Není pravděpodobné, že by Prasugrel Mylan ovlivňoval schopnost řídit dopravní prostředky nebo obsluhovat stroje.

Prasugrel 5 mg Mylan obsahuje sodík

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné tabletě, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

Přípravek Prasugrel Mylan 10 mg obsahuje hlinitý lak oranžové žluti FCF (E110) a sodík

Hlinitý lak oranžové žluti FCF je barvivo, které může vyvolávat alergické reakce.

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné tabletě, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

3. Jak se přípravek Prasugrel Mylan užívá

Vždy užívejte přípravek Prasugrel Mylan přesně podle pokynů svého lékaře. Pokud si nejste jistý(á), poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem.

Obvyklá dávka prasugrelu je 10 mg denně. Léčbu zahájíte jednorázovou dávkou 60 mg. Pokud vážíte méně než 60 kg nebo je vám více než 75 let, dávka přípravku Prasugrel Mylan je 5 mg denně. Váš lékař Vám také řekne, abyste užíval(a) kyselinu acetylsalicylovou, a sdělí Vám přesnou dávku, kterou budete užívat (obvykle mezi 75 mg a 325 mg denně).

Můžete užívat Prasugrel Mylan s jídlem nebo bez jídla. Svou dávku užívejte každý den přibližně ve stejnou dobu. Tabletou nelámejte ani nedrťte.

Je důležité sdělit vašemu lékaři, stomatologovi a lékárníkovi, že užíváte Prasugrel Mylan.

Jestliže jste užil(a) více přípravku Prasugrel Mylan, než jste měl(a)

Neprodleně se obraťte na svého lékaře nebo nemocnici, protože vám může hrozit nadměrné krvácení. Ukažte lékaři svoje balení přípravku Prasugrel Mylan.

Jestliže jste zapomněl(a) užít přípravek Prasugrel Mylan

Pokud zapomenete užít svoji plánovanou denní dávku, užíjte přípravek Prasugrel Mylan tehdy, kdy si vzpomenete. Pokud zapomenete na svou dávku po celý den, jen pokračujte v užívání přípravku Prasugrel Mylan následující den v obvyklé dávce. Neužívejte dvě dávky v jednom dni.

Jestliže jste přestal(a) užívat přípravek Prasugrel Mylan

Nepřestávejte užívat Prasugrel Mylan, aniž byste se poradil(a) se svým lékařem; pokud přestanete užívat přípravek Prasugrel Mylan příliš brzy, může se zvýšit riziko srdečního infarktu.

Máte-li jakékoli další otázky týkající se používání tohoto přípravku, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.

4. Možné nežádoucí účinky

Podobně jako všechny léky může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

Obraťte se ihned na svého lékaře, pokud si všimnete čehokoliv z následujícího:

- Náhlá necitlivost nebo slabost ruky, dolní končetiny nebo obličeje, zejména pokud postihuje pouze jednu stranu těla.
- Náhlá zmatenost, potíže s řečí nebo s rozuměním ostatním.
- Náhlé potíže s chůzí nebo ztráta rovnováhy či koordinace.
- Náhlá závrať nebo náhlá těžká bolest hlavy bez známé příčiny.

Všechno z výše uvedeného může být známkou cévní mozkové příhody. Cévní mozková příhoda je méně častým nežádoucím účinkem přípravku Prasugrel Mylan u pacientů, kteří nikdy dříve neprodělali cévní mozkovou příhodu nebo tranzitorní ischemickou ataku (TIA).

Kontaktujte ihned svého lékaře také, pokud si všimnete čehokoli z následujícího:

- Horečka a tvorba modřin, které mohou vypadat jako červené kulaté tečkovité podkožní podlitiny, může a nemusí se dostavit také nevysvětlitelná nadměrná únava, zmatenost, zežloutnutí kůže a očí (žloutenka) (viz bod 2 „Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Prasugrel Mylan užívat“).
- Vyrážka, svědění, otok obličeje, otok rtů, jazyka nebo dušnost. Tyto příznaky mohou být známkou závažné alergické reakce (viz bod 2 „Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Prasugrel Mylan užívat“).

Okamžitě informujte svého lékaře, pokud si všimnete čehokoliv z následujícího:

- Krev v moči
- Krvácení z konečníku, krev ve stolici nebo černá stolice
- Nezvladatelné krvácení, například z řezné rány

Všechno z výše uvedeného může být známkou krvácení, nejčastějšího nežádoucího účinku přípravku Prasugrel Mylan. I když nastává méně často, závažné krvácení může ohrožovat život.

Časté nežádoucí účinky (mohou postihnout až 1 z 10 pacientů)

- Krvácení do žaludku nebo do střev
- Krvácení z místa vpichu jehly
- Krvácení z nosu
- Kožní vyrážka
- Malé červené podlitiny v kůži (ekchymózy)
- Krev v moči
- Hematom (krvácení pod kůží v místě vpichu injekce nebo do svalu, způsobující otok)
- Nízká hladina hemoglobinu nebo nízký počet červených krvinek v krvi (anémie)
- Podlitiny

Méně časté nežádoucí účinky (mohou postihnout až 1 ze 100 pacientů)

- Alergické reakce (vyrážka, svědění, otok rtů/jazyka nebo potíže s dýcháním)
- Samovolné krvácení z oka, konečníku, dásní nebo do břicha kolem vnitřních orgánů
- Krvácení po operaci
- Vykašlávání krve
- Krev ve stolici

Vzácné nežádoucí účinky (mohou postihnout až 1 z 1000 pacientů)

- Nízký počet krevních destiček
- Podkožní hematom (krvácení pod kůži vyvolávající otok)

Hlášení nežádoucích účinků

Pokud se kterýkoli z nežádoucích účinků vyskytne v závažné míře nebo pokud si všimnete jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků** uvedeného v [Dodatku V](#). Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

5. Jak přípravek Prasugrel Mylan uchovávat

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na lahvičce nebo na krabičce za zkratkou EXP. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.

Prasugrel Mylan 5 mg: Neuchovávejte při teplotě nad 30 °C. Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí.

Prasugrel Mylan 10 mg: Neuchovávejte při teplotě nad 25 °C. Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí.

Nevyhazujte žádné léky do odpadních vod nebo domácího odpadu. Zeptejte se svého lékárníka, jak máte likvidovat přípravky, které již nepotřebujete. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

6. Obsah balení a další informace

Co přípravek Prasugrel Mylan obsahuje

– Léčivou látkou je prasugrelum.

Prasugrel Mylan 5 mg: Jedna tableta obsahuje prasugreli besilas ekvivalentní prasugrelum 5 mg.

Prasugrel Mylan 10 mg: Jedna tableta obsahuje prasugreli besilas ekvivalentní prasugrelum 10 mg.

– Dalšími složkami jsou:

Prasugrel Mylan 5 mg: mikrokrystalická celulóza, mannitol, krospovidon, koloidní bezvodý oxid křemičitý, magnesium-stearát, polyvinylalkohol, mastek, oxid titaničitý (E171), glycerol-monooktanodekanoát, natrium-lauryl-sulfát, žlutý oxid železitý (E172).

Prasugrel Mylan 10 mg: mikrokrystalická celulóza, mannitol, krospovidon, koloidní bezvodý oxid křemičitý, magnesium-stearát, polyvinylalkohol, mastek, oxid titaničitý (E171), glycerol-monooktanodekanoát, natrium-lauryl-sulfát, žlutý oxid železitý (E172), hlinitý lak oranžové žluti (E110) (viz bod 2 „Přípravek Prasugrel Mylan 10 mg obsahuje hlinitý lak oranžové žluti“), červený oxid železitý (E172).

Jak přípravek Prasugrel Mylan vypadá a co obsahuje toto balení

Prasugrel Mylan 10 mg potahované tablety jsou béžové potahované bikonvexní tablety ve tvaru tobolky velikosti 11,15 mm × 5,15 mm, s vyraženým „PH4“ na jedné straně a „M“ na druhé straně. Tento přípravek je k dispozici v umělohmotných lahvičkách obsahujících vysoušedlo a 28 nebo 30 potahovaných tablet.

Prasugrel Mylan 5 mg potahované tablety jsou žluté potahované tobolekovité bikonvexní tablety velikosti 8,15 mm × 4,15 mm, s vyražením „PH3“ na jedné straně a „M“ na druhé straně.

Tento přípravek je k dispozici v umělohmotných lahvičkách obsahujících vysoušedlo a 28 nebo 30 potahovaných tablet.

Vysoušedlo obsažené v lahvičce **nejezte ani neodstraňujte**.

Držitel rozhodnutí o registraci

Mylan S.A.S.

117 Allee Des Parcs, 69 800 Saint Priest, Francie

Výrobce

Mylan Hungary Kft

Mylan utca 1, Komárom 2900, Maďarsko

McDermott Laboratories Limited t/a Gerard Laboratories

35/36 Baldoyle Industrial Estate, Grange State, Dublin 13, Irsko

Další informace o tomto přípravku získáte u místního zástupce držitele rozhodnutí o registraci.

België/Belgique/Belgien

Mylan bvba/sprl

Tél/Tel: + 32 (0)2 658 61 00

Lietuva

BGP Products UAB

Tel: +370 5 205 1288

България

Майлан ЕООД

Тел: +359 2 44 55 400

Luxembourg/Luxemburg

Mylan bvba/sprl

Tel: + 32 (0)2 658 61 00

(Belgique/Belgien)

Česká republika

Mylan Pharmaceuticals. s.r.o.

Tel: + 420 222 004 400

Magyarország

Mylan EPD Kft

Tel: + 36 1 465 2100

Danmark

Mylan AB

Tlf: + 46 855 522 750

(Sverige)

Malta

V.J. Salomone Pharma Ltd

Tel: + 356 21 22 01 74

Deutschland

Mylan dura GmbH

Tel: + 49 (0) 6172 888 01

Nederland

Mylan BV

Tel: +31 (0)20 426 3300

Eesti

BGP Products Switzerland GmbH

Eesti filiaal

Tel: + 372 6363 052

Norge

Mylan AB

Tel: + 46 855 522 750

(Sverige)

Ελλάδα

Generics Pharma Hellas ΕΠΕ

Τηλ: +30 210 993 6410

Österreich

Arcana Arzneimittel GmbH

Tel: +43 1 416 2418

España

Mylan Pharmaceuticals, S.L.

Tel: + 34 900 102 712

Polska

Mylan Healthcare Sp. z.o.o.

Tel: + 48 22 546 64 00

France

Mylan S.A.S
Tél. : +33 4 37 25 75 00

Hrvatska

Mylan Hrvatska d.o.o.
Tel: +385 1 23 50 599

Ireland

Generics [UK] Ltd.
Tel: + 44 1707 853000
(United Kingdom)

Ísland

Mylan AB
Tel: + 46 855 522 750
(Svíþjóð)

Italia

Mylan S.p.A
Tel: + 39 02 612 46921

Κύπρος

Pharmaceutical Trading Co. Ltd.
Τηλ: + 357 99403969

Latvija

BGP Products SIA
Tel: +371 676 055 80

Portugal

Mylan, Lda.
Tel: + 351 21 412 72 56

România

BGP Products SRL
Tel: + 40 372 579 000

Slovenija

GSP Proizvodi d.o.o.
Tel: + 386 1 236 31 85

Slovenská republika

Mylan s.r.o.
Tel: + +421 2 32 199 100

Suomi/Finland

Mylan OY
Puh/Tel: + 358 20 720 9555

Sverige

Mylan AB
Tel: + 46 855 522 750

United Kingdom

Generics [UK] Ltd
Tel: +44 1707 853000

Tato příbalová informace byla naposledy revidována {MM/RRRR}.

Další zdroje informací

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>.