

**ANEKS I**  
**CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO**

## 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Prasugrel Mylan 5 mg tabletki powlekane  
Prasugrel Mylan 10 mg tabletki powlekane

## 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

*Prasugrel Mylan 5 mg:*

Każda tabletkę zawiera benzenosulfonian prasugrelu co odpowiada 5 mg prasugrelu.

*Prasugrel Mylan 10 mg:*

Każda tabletkę zawiera benzenosulfonian prasugrelu co odpowiada 10 mg prasugrelu.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu

Każda tabletkę powlekana zawiera 0,016 mg barwnika żółcień pomarańczowa FCF, lak glinowy (E110).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

## 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletkę powlekana (tabletkę).

*Prasugrel Mylan 5 mg:*

Żółta, powlekana, obustronnie wypukła tabletkę w kształcie kapsułki, o wymiarach 8,15 mm x 4,15 mm, z wytłoczeniem "PH3" na jednej stronie i "M" na drugiej stronie.

*Prasugrel Mylan 10 mg:*

Beżowa, powlekana, obustronnie wypukła tabletkę w kształcie kapsułki, o wymiarach 11,15 mm x 5,15 mm, z wytłoczeniem "PH4" na jednej stronie i "M" na drugiej stronie.

## 4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

### 4.1 Wskazania do stosowania

Prasugrel Mylan w skojarzeniu z kwasem acetylosalicylowym (ang. ASA) jest wskazany w celu zapobiegania zdarzeniom sercowo-naczyniowym u dorosłych pacjentów z ostrymi zespołami wieńcowymi (tj. niestabilną dławicą piersiową, zawałem mięśnia sercowego bez uniesienia odcinka ST [UA/NSTEMI] lub zawałem mięśnia sercowego z uniesieniem odcinka ST [STEMI]) poddawanych pierwotnej lub odroczonej przezskórnej interwencji wieńcowej (ang. PCI).

W celu uzyskania dodatkowych informacji, patrz punkt 5.1.

### 4.2 Dawkowanie i sposób podawania

#### Dawkowanie

##### *Dorośli*

Leczenie produktem Prasugrel Mylan należy rozpocząć od podania pojedynczej dawki nasycającej 60 mg i kontynuować leczenie dawką 10 mg podawaną raz na dobę. U pacjentów z niestabilną dławicą piersiową, zawałem mięśnia sercowego bez uniesienia odcinka ST (UA/NSTEMI), u których angiografia naczyń wieńcowych jest wykonywana w ciągu 48 godzin po przyjęciu do szpitala, dawkę nasycającą należy podać wyłącznie w czasie przezskórnej interwencji wieńcowej (PCI) (patrz punkty 4.4, 4.8 i 5.1). Pacjenci leczeni produktem Prasugrel Mylan powinni również przyjmować codziennie ASA (w dawce od

75 mg do 325 mg).

U pacjentów z ostrym zespołem wieńcowym poddanych przezskórnej interwencji wieńcowej (PCI), przedwczesne przerwanie podawania jakiegokolwiek leku przeciwplatekowego, w tym produktu Prasugrel Mylan, może zwiększyć ryzyko wystąpienia zakrzepicy, zawału mięśnia sercowego lub zgonu związanego z chorobą podstawową. Zaleca się kontynuowanie leczenia do 12 miesięcy, chyba że przerwanie stosowania produktu Prasugrel Mylan jest wskazane ze względów klinicznych (patrz punkty 4.4 i 5.1).

#### *Pacjenci w wieku $\geq 75$ lat*

Nie zaleca się stosowania produktu Prasugrel Mylan u pacjentów w wieku  $\geq 75$  lat. Leczenie można rozpocząć jedynie po przeprowadzeniu dokładnej analizy korzyści i ryzyka przez lekarza prowadzącego (patrz punkt 4.4). Jeśli produkt Prasugrel Mylan stosowany jest w tej grupie wiekowej, należy podać pojedynczą dawkę nasycającą 60 mg i kontynuować leczenie mniejszą dawką podtrzymującą 5 mg. Pacjenci w wieku  $\geq 75$  lat wykazują zwiększoną wrażliwość na krwawienia i większą ekspozycję na aktywny metabolit prasugrelu (patrz punkty 4.4, 4.8, 5.1 i 5.2).

#### *Pacjenci o masie ciała $< 60$ kg*

Leczenie produktem Prasugrel Mylan należy rozpocząć od podania pojedynczej dawki nasycającej 60 mg i kontynuować leczenie dawką 5 mg podawaną raz na dobę. Nie zaleca się stosowania dawki podtrzymującej 10 mg. Jest to spowodowane zwiększoną ekspozycją na aktywny metabolit prasugrelu i zwiększone ryzyko wystąpienia krwawienia w przypadku stosowania dawki 10 mg raz na dobę u pacjentów o masie ciała mniejszej niż 60 kg w porównaniu z pacjentami o masie ciała  $\geq 60$  kg (patrz punkty 4.4, 4.8 i 5.2).

#### *Zaburzenia czynności nerek*

Nie jest konieczna zmiana dawkowania produktu u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek, w tym ze schyłkową chorobą nerek (patrz punkt 5.2). Doświadczenie terapeutyczne u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek jest ograniczone (patrz punkt 4.4).

#### *Zaburzenia czynności wątroby*

Nie jest konieczna zmiana dawkowania produktu u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby o łagodnym lub umiarkowanym nasileniu (stopnia A i B w klasyfikacji Child-Pugh) (patrz punkt 5.2). Doświadczenie terapeutyczne u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby o łagodnym lub umiarkowanym nasileniu jest ograniczone (patrz punkt 4.4). Stosowanie produktu Prasugrel Mylan u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (stopnia C w klasyfikacji Child-Pugh) jest przeciwwskazane.

#### *Dzieci i młodzież*

Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego Prasugrel Mylan u dzieci w wieku poniżej 18 lat. Dostępne są ograniczone dane dotyczące dzieci z anemią sierpowatą (patrz punkt 5.1).

#### Sposób podawania

Do stosowania doustnego. Prasugrel Mylan może być przyjmowany niezależnie od posiłków. Podanie na czczo dawki nasycającej prasugrelu 60 mg może spowodować szybsze uzyskanie początku działania produktu (patrz punkt 5.2). Nie należy kruszyć lub dzielić tabletek.

### **4.3 Przeciwwskazania**

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

Czynne patologiczne krwawienie.

Udar mózgu lub przemijający napad niedokrwienny (ang. *transient ischaemic attack* - TIA) w wywiadzie. Ciężka niewydolność wątroby (stopnia C w klasyfikacji Child-Pugh).

#### 4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

##### Ryzyko krwawienia

W badaniu klinicznym 3 fazy (TRITON) głównymi kryteriami wyłączenia były: zwiększone ryzyko krwawienia, niedokrwistość, małopłytkowość, patologiczne zmiany wewnątrzczaszkowe stwierdzone w wywiadzie. U pacjentów z ostrymi zespołami wieńcowymi poddawanych PCI przyjmujących prasugrel i ASA obserwowano zwiększone ryzyko wystąpienia powikłań krwotocznych klasyfikowanych wg skali TIMI jako krwawienia ciężkie i niewielkie. Dlatego stosowanie prasugrelu u pacjentów ze zwiększonym ryzykiem krwawienia należy rozważać jedynie w sytuacji, jeśli uzna się, że korzyści wynikające z zapobiegania zdarzeniom niedokrwinnym przewyższają ryzyko wystąpienia ciężkiego krwawienia.

Dotyczy to szczególnie pacjentów:

- w wieku  $\geq 75$  lat (patrz poniżej).
- ze skłonnością do krwawienia (np. związaną z niedawno przeżytym urazem, niedawno przeżytym zabiegiem chirurgicznym, niedawnym lub nawracającym krwawieniem z przewodu pokarmowego bądź czynną chorobą wrzodową).
- o masie ciała  $< 60$  kg (patrz punkty 4.2 i 4.8). U tych pacjentów nie zaleca się stosowania dawki podtrzymującej 10 mg. Należy stosować dawkę podtrzymującą 5 mg.
- przyjmujących jednocześnie produkty lecznicze, które mogą zwiększać ryzyko krwawienia, w tym doustne leki przeciwzakrzepowe, kłopidogrel, niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ) oraz leki fibrynolityczne.

U pacjentów z czynnym krwawieniem, u których konieczne jest odwrócenie działania farmakologicznego prasugrelu, może być pomocne przetoczenie płytek krwi.

Nie zaleca się stosowania produktu Prasugrel Mylan u pacjentów w wieku  $\geq 75$  lat. Leczenie można rozpocząć z zachowaniem ostrożności tylko wówczas, gdy z przeprowadzonej przez lekarza prowadzącego dokładnej analizy korzyści i ryzyka wynika, że korzyści związane z zapobieganiem zdarzeniom niedokrwinnym przewyższają ryzyko wystąpienia ciężkiego krwawienia. W badaniu klinicznym 3 fazy u tych pacjentów stwierdzono większe ryzyko wystąpienia krwawienia, w tym krwawienia ze skutkiem śmiertelnym, w porównaniu z pacjentami w wieku poniżej 75 lat. W przypadku rozpoczęcia leczenia, należy zastosować mniejszą dawkę podtrzymującą 5 mg; nie zaleca się stosowania dawki podtrzymującej 10 mg (patrz punkty 4.2 i 4.8).

Doświadczenie terapeutyczne dotyczące stosowania prasugrelu u pacjentów z zaburzeniem czynności nerek (w tym ze schyłkową chorobą nerek) oraz u pacjentów z umiarkowanym zaburzeniem czynności wątroby jest ograniczone. U pacjentów tych może występować zwiększone ryzyko krwawienia, dlatego należy zachować ostrożność w przypadku stosowania prasugrelu u takich pacjentów.

Pacjenci powinni zostać poinformowani, że podczas stosowania prasugrelu (w skojarzeniu z ASA) tamowanie krwawienia może trwać dłużej niż zazwyczaj i że powinni zgłaszać lekarzowi prowadzącemu jakiegokolwiek niecodzienne krwawienia (miejsce wystąpienia krwawienia i czas trwania).

##### Ryzyko krwawienia związane z czasem podania dawki nasycającej u pacjentów z zawałem mięśnia sercowego bez uniesienia odcinka ST (NSTEMI)

W badaniu klinicznym z udziałem pacjentów z NSTEMI (badanie ACCOAST), u których zaplanowano wykonanie angiografii naczyń wieńcowych w okresie od 2 do 48 godzin po randomizacji, podanie dawki nasycającej prasugrelu średnio 4 godziny przed wykonaniem angiografii naczyń wieńcowych zwiększało ryzyko wystąpienia ciężkich i niewielkich krwawień okołozabiegowych, w porównaniu z ryzykiem po podaniu dawki nasycającej prasugrelu w czasie PCI. Dlatego u pacjentów z UA/NSTEMI, u których angiografia naczyń wieńcowych jest wykonywana w ciągu 48 godzin po przyjęciu do szpitala, dawkę nasycającą należy podać w czasie przedszkórnej interwencji wieńcowej (PCI) (patrz punkty 4.2, 4.8 i 5.1).

##### Leczenie chirurgiczne

Należy doradzić pacjentom, aby informowali lekarzy i stomatologów o przyjmowaniu prasugrelu przed zaplanowanym zabiegiem chirurgicznym lub rozpoczęciem stosowania jakiegokolwiek nowego leku. Jeśli pacjent ma być poddany planowemu zabiegowi chirurgicznemu, a działanie przeciwplatek nie jest pożądane, stosowanie produktu Prasugrel Mylan należy przerwać przynajmniej 7 dni przed

zabiegiem operacyjnym. W ciągu 7 dni po zaprzestaniu stosowania prasugrelu częstość występowania oraz nasilenie krwawień u pacjentów poddawanych operacji pomostowania aortalno-wieńcowego (CABG) może być większa (3-krotnie) (patrz punkt 4.8). Należy dokładnie rozważyć korzyści i zagrożenia związane ze stosowaniem prasugrelu u pacjentów, u których anatomia tętnic wieńcowych nie jest znana i może być konieczne pilne przeprowadzenie operacji CABG.

#### Nadwrażliwość, w tym obrzęk naczynioruchowy

Zgłaszano przypadki reakcji nadwrażliwości, w tym obrzęku naczynioruchowego, u pacjentów otrzymujących prasugrel, w tym u pacjentów, u których w wywiadzie wystąpiła nadwrażliwość na kłopidogrel. Należy monitorować występowanie objawów nadwrażliwości u pacjentów ze znaną nadwrażliwością na pochodne tienopirydyny (patrz punkt 4.8).

#### Zakrzepowa plamica małopłytkowa (ang. *Thrombotic thrombocytopenic purpura* - TTP)

Zgłaszano występowanie zakrzepowej plamicy małopłytkowej po zastosowaniu prasugrelu. TTP jest ciężkim stanem klinicznym i wymaga natychmiastowego leczenia.

#### Morfina i inne opioidy

U pacjentów otrzymujących jednocześnie prasugrel i morfinę zaobserwowano zmniejszenie skuteczności prasugrelu (patrz punkt 4.5).

#### Prasugrel 5 mg Mylan zawiera sól

Produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na tabletkę, to znaczy produkt uznaje się za “wolny od sodu”.

Prasugrel Mylan 10 mg zawiera żółcień pomarańczową FCF, lak glinowy (E110) i sól Żółcień pomarańczowa FCF, lak glinowy jest barwnikiem azowym, który może powodować reakcje alergiczne.

Produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na tabletkę, to znaczy produkt uznaje się za “wolny od sodu”.

## **4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji**

#### Warfaryna

Nie przeprowadzono badań dotyczących jednoczesnego stosowania produktu Prasugrel Mylan i pochodnych kumaryny innych niż warfaryna. Ze względu na możliwość zwiększonego ryzyka wystąpienia krwawień należy zachować ostrożność w przypadku jednoczesnego stosowania warfaryny (lub innych pochodnych kumaryny) i prasugrelu (patrz punkt 4.4).

#### Niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ)

Nie przeprowadzono badań dotyczących jednoczesnego przyjmowania prasugrelu z niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi stosowanymi długotrwale. Ze względu na możliwość zwiększonego ryzyka wystąpienia krwawień należy zachować ostrożność w przypadku jednoczesnego przyjmowania produktu Prasugrel Mylan i długotrwale stosowanych niesteroidowych leków przeciwzapalnych (w tym inhibitorów COX-2).

Prasugrel Mylan może być stosowany jednocześnie z produktami leczniczymi metabolizowanymi przez enzymy cytochromu P450 (w tym statyny) lub produktami leczniczymi zwiększającymi bądź zmniejszającymi aktywność enzymów cytochromu P450. Prasugrel Mylan można również stosować jednocześnie z ASA, heparyną, digoksyną oraz produktami leczniczymi zwiększającymi pH treści żołądkowej, w tym z inhibitorami pompy protonowej i antagonistami receptora histaminowego H2. Pomimo, że nie przeprowadzono szczegółowych badań dotyczących interakcji lekowych, w badaniu klinicznym 3 fazy prasugrel stosowano jednocześnie z heparyną drobnocząsteczkową, biwalirudyną i inhibitorami GP IIb/IIIa (nie są dostępne dane dotyczące rodzaju stosowanego inhibitora GP IIb/IIIa) i nie obserwowano istotnych klinicznie niepożądanych interakcji.

## Wpływ innych produktów leczniczych na Prasugrel Mylan

### *Kwas acetylosalicylowy*

Prasugrel Mylan podaje się w skojarzeniu z kwasem acetylosalicylowym (ASA). Pomimo, że możliwe jest wystąpienie interakcji farmakodynamicznych z ASA powodujących zwiększone ryzyko krwawień, wyniki potwierdzające skuteczność i bezpieczeństwo prasugrelu pochodzą z badań, w których pacjenci przyjmowali równocześnie ASA.

### *Heparyna*

Podanie pojedynczego dożylnego bolusu heparyny niefrakcjonowanej (100 j./kg mc.) nie wpływało istotnie na hamowanie agregacji płytek krwi wywołane przez prasugrel. Również stosowanie prasugrelu nie zmieniało wpływu heparyny na krzepnięcie krwi. Dlatego możliwe jest jednoczesne stosowanie obu produktów leczniczych. W przypadku jednoczesnego zastosowania produktu Prasugrel Mylan i heparyny możliwe jest zwiększenie ryzyka krwawień.

### *Statyny*

Atorwastatyna (w dawce 80 mg na dobę) nie wpływała na farmakokinetykę prasugrelu i na wywołane jego podaniem hamowanie agregacji płytek krwi. Dlatego nie należy spodziewać się, aby statyny, które są substratami enzymu CYP3A, wpływały na farmakokinetykę prasugrelu lub wywołane jego podaniem hamowanie agregacji płytek krwi.

### *Produkty lecznicze zwiększające pH treści żołądkowej:*

Codziennie jednoczesne podawanie ranitydyny (antagonisty receptora histaminowego H<sub>2</sub>) lub lanzoprazolu (inhibitora pompy protonowej) nie powodowało zmiany pola pod krzywą AUC i T<sub>max</sub> aktywnego metabolitu prasugrelu, ale zmniejszało C<sub>max</sub> odpowiednio o 14% i 29%. W badaniu 3 fazy Prasugrel Mylan podawano niezależnie od jednoczesnego leczenia inhibitorami pompy protonowej lub antagonistami receptora H<sub>2</sub>. Podanie dawki nasycającej prasugrelu 60 mg bez jednoczesnego zastosowania leków z grupy inhibitorów pompy protonowej może zapewnić szybszy początek działania leku.

### *Inhibitory CYP3A:*

Ketokonazol (w dawce 400 mg na dobę), selektywny i silny inhibitor enzymów CYP3A4 i CYP3A5, nie wpływał na wywołane podaniem prasugrelu hamowanie agregacji płytek krwi oraz pole pod krzywą AUC i T<sub>max</sub> aktywnego metabolitu prasugrelu, ale zmniejszało C<sub>max</sub> odpowiednio o 34% do 46%. Dlatego nie należy oczekiwać, aby inhibitory CYP3A takie jak azolowe leki przeciwgrzybicze, inhibitory proteazy HIV, klarytromycyna, telitromycyna, werapamil, diltiazem, indynawir, cyprofloksacyna i sok grejpfrutowy w sposób istotny wpływały na farmakokinetykę aktywnego metabolitu.

### *Leki zwiększające aktywność enzymów cytochromu P450:*

Ryfampicyna (w dawce 600 mg na dobę), silny induktor enzymów CYP3A i CYP2B6, oraz induktor enzymów CYP2C9, CYP2C19, i CYP2C8, nie wpływała znacząco na farmakokinetykę prasugrelu. Dlatego nie należy oczekiwać, aby znane induktory CYP3A, takie jak ryfampicyna, karbamazepina i inne induktory cytochromu P450 w sposób istotny wpływały na farmakokinetykę aktywnego metabolitu.

### *Morfina i inne opioidy:*

U pacjentów z ostrym zespołem wieńcowym leczonych morfiną obserwowano opóźnienie i zmniejszenie ekspozycji na doustne inhibitory P2Y<sub>12</sub>, w tym prasugrel i jego aktywny metabolit. Ta interakcja może być związana ze zmniejszoną motoryką przewodu pokarmowego i może dotyczyć także innych leków opioidowych. Znaczenie kliniczne pozostaje nieznane, ale z danych wynika, że skuteczność prasugrelu może być zmniejszona u pacjentów, którzy otrzymują ten lek w skojarzeniu z morfiną. U pacjentów z ostrym zespołem wieńcowym, u których nie można odstawić morfiny, a szybkie hamowanie P2Y<sub>12</sub> uznaje się za kluczowe, można rozważyć podawanie inhibitora P2Y<sub>12</sub> pozajelitowo.

## Wpływ produktu Prasugrel Mylan na inne produkty lecznicze

### *Digoksyna:*

Prasugrel nie powoduje klinicznie istotnych zmian w farmakokinetyce digoksyny.

### *Produkty lecznicze metabolizowane przez enzym CYP2C9:*

Prasugrel nie hamował aktywności enzymu CYP2C9, ponieważ nie wpływał na farmakokinetykę S-warfaryny. Ze względu na możliwość zwiększenia ryzyka krwawień, należy zachować ostrożność w przypadku jednoczesnego stosowania warfaryny i produktu Prasugrel Mylan (patrz punkt 4.4).

### *Produkty lecznicze metabolizowane przez enzym CYP2B6:*

Prasugrel jest słabym inhibitorem enzymu CYP2B6. U zdrowych osób prasugrel zmniejszał o 23% ekspozycję na działanie hydroksybupropionu - metabolitu bupropionu powstającego pod wpływem enzymu CYP2B6. Efekt ten może mieć znaczenie kliniczne jedynie wtedy, gdy prasugrel stosowany jest jednocześnie z produktami leczniczymi metabolizowanymi wyłącznie przez enzym CYP2B6 i charakteryzującymi się wąskim indeksem terapeutycznym (np. cyklofosfamid, efawirenz).

## **4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację**

Nie przeprowadzono badań z udziałem kobiet w ciąży lub karmiących piersią.

### Ciąża

Badania na zwierzętach nie wykazują bezpośredniego ani pośredniego szkodliwego wpływu na przebieg ciąży, rozwój zarodka (płodu), przebieg porodu lub rozwój pourodzeniowy (patrz punkt 5.3). Ponieważ na podstawie badań dotyczących rozrodczości u zwierząt nie zawsze można przewidzieć odpowiedź u ludzi, produkt Prasugrel Mylan można stosować u kobiet w ciąży tylko wtedy, gdy spodziewane korzyści dla matki przewyższają potencjalne zagrożenie dla płodu.

### Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy prasugrel przenika do mleka kobiecego. W badaniach na zwierzętach wykazano, że prasugrel przenika do mleka samic. Nie zaleca się stosowania prasugrelu w czasie karmienia piersią.

### Płodność

Prasugrel nie wpływał na płodność samców i samic szczura, które otrzymywały doustnie dawki leku powodujące ekspozycję nawet 240-krotnie większą niż zalecane dobowe dawki podtrzymujące stosowane u ludzi (określone w mg/m<sup>2</sup>).

## **4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn**

Prasugrel nie ma wpływu lub ma nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu.

## **4.8 Działania niepożądane**

### Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Bezpieczeństwo stosowania u pacjentów z ostrym zespołem wieńcowym poddawanych przezskórnej interwencji wieńcowej (PCI) było oceniane w jednym kontrolowanym kłopidogrelem badaniu (TRITON), w którym 6741 pacjentów było leczonych prasugrelem (dawka nasycająca 60 mg i dawka podtrzymująca dobowo 10 mg) średnio przez 14,5 miesięcy (5802 pacjentów było leczonych przez ponad 6 miesięcy, 4136 pacjentów było leczonych przez ponad rok). Częstość odstawienia leku z powodu działań niepożądanych wynosiła 7,2% w przypadku prasugrelu i 6,3% w przypadku kłopidogrelu. Najczęstszym działaniem niepożądanym występującym w przypadku stosowania obu leków i prowadzącym do przerwania leczenia było krwawienie (2,5% dla prasugrelu i 1,4% dla kłopidogrelu).

### Krwawienie

*Krwawienia niezwiązane z operacją pomostowania aortalno-wieńcowego (ang. Non-Coronary Artery*

### Bypass Graft - CABG)

Częstość występowania krwawień niezwiązanych z operacją CABG u pacjentów uczestniczących w badaniu TRITON przedstawiono w Tabeli 1. W grupie pacjentów z niestabilną dławicą piersiową i zawałem mięśnia sercowego bez uniesienia odcinka ST (UA/NSTEMI) oraz wszystkich pacjentów z ostrym zespołem wieńcowym (ACS) częstość występowania ciężkich krwawień według klasyfikacji TIMI niezwiązanych z operacją CABG z uwzględnieniem przypadków zagrażających życiu i śmiertelnych była istotnie statystycznie większa w przypadku pacjentów otrzymujących prasugrel w porównaniu z pacjentami przyjmującymi klopidogrel. W grupie pacjentów z zawałem mięśnia sercowego z uniesieniem odcinka ST (STEMI) nie obserwowano istotnych różnic. Najczęstszym miejscem występowania samoistnych krwawień był przewód pokarmowy (1,7% dla prasugrelu i 1,3% dla klopidogrelu). Krwawienia wtórne występowały najczęściej w miejscu nakłucia tętnicy (1,3% dla prasugrelu i 1,2% dla klopidogrelu).

**Tabela 1: Krwawienia niezwiązane z operacją CABG<sup>a</sup> (% pacjentów)**

Zdarzenie	Wszyscy pacjenci z ACS		UA/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)
TIMI ciężkie krwawienia <sup>c</sup>	2,2	1,7	2,2	1,6	2,2	2,0
Zagrażające życiu <sup>d</sup>	1,3	0,8	1,3	0,8	1,2	1,0
Zakończone zgonem	0,3	0,1	0,3	0,1	0,4	0,1
Objawowe ICH <sup>e</sup>	0,3	0,3	0,3	0,3	0,2	0,2
Wymagające stosowania leków działających inotropowo dodatnio	0,3	0,1	0,3	0,1	0,3	0,2
Wymagające interwencji chirurgicznej	0,3	0,3	0,3	0,3	0,1	0,2
Wymagające przetoczeń (≥4 jednostek)	0,7	0,5	0,6	0,3	0,8	0,8
TIMI niewielkie krwawienia <sup>f</sup>	2,4	1,9	2,3	1,6	2,7	2,6

*a* Rozstrzygnięte centralnie zdarzenia zgodne z definicją grupy badawczej TIMI (ang. Thrombolysis in Myocardial Infarction)

*b* Stosowano odpowiednio inne standardowe terapie.

*c* Krwotok śródczaszkowy lub każde inne klinicznie jawne krwawienie połączone ze zmniejszeniem stężenia hemoglobiny  $\geq 5$  g/dl.

*d* Krwawienie zagrażające życiu stanowi podgrupę ciężkich krwawień według klasyfikacji TIMI i zawiera typy wypunktowane poniżej. Pacjenci mogli być zliczeni w więcej niż w jednym wierszu.

*e* ICH = krwotok śródczaszkowy.

*f* Klinicznie jawne krwawienie połączone ze zmniejszeniem stężenia hemoglobiny  $\geq 3$  g/dl, ale  $< 5$  g/dl.

### Pacjenci w wieku $\geq 75$ lat

Częstość występowania, niezwiązanych z operacją CABG, ciężkich lub niewielkich krwawień według klasyfikacji TIMI:

Wiek	Prasugrel 10 mg	Klopidogrel 75 mg
$\geq 75$ lat (N=1785)*	9,0% (1,0% śmiertelnych)	6,9% (0,1% śmiertelnych)



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

\* *Badanie TRITON z udziałem pacjentów z ostrym zespołem wieńcowym poddanych przeszłokornej interwencji wieńcowej (PCI)*

\*\* *Badanie TRILOGY-ACS z udziałem pacjentów niepoddawanych przeszłokornej interwencji wieńcowej (patrz punkt 5.1)*

<sup>a</sup> *prasugrel 10 mg; prasugrel 5 mg jeżeli masa ciała pacjenta < 60 kg*

#### Pacjenci o masie ciała < 60 kg

Częstość występowania ciężkich lub niewielkich krwawień według klasyfikacji TIMI niezwiązanych z operacją CABG:

Waga	Prasugrel 10 mg	Klopidogrel 75 mg
<60 kg (N=664)*	10,1% (0% śmiertelnych)	6,5% (0,3% śmiertelnych)
≥60 kg (N=12672)*	4,2% (0,3% śmiertelnych)	3,3% (0,1% śmiertelnych)
≥60 kg (N=7845)**	2,2% (0,2% śmiertelnych) <sup>a</sup>	1,6% (0,2% śmiertelnych)
	<b>Prasugrel 5 mg</b>	<b>Klopidogrel 75 mg</b>
<60kg (N=1391)**	1,4% (0,1% śmiertelnych)	2,2% (0,3% śmiertelnych)

\* *Badanie TRITON z udziałem pacjentów z ostrym zespołem wieńcowym poddanych przeszłokornej interwencji wieńcowej (PCI)*

\*\* *Badanie TRILOGY-ACS z udziałem pacjentów niepoddawanych przeszłokornej interwencji wieńcowej (patrz punkt 5.1)*

<sup>a</sup> *prasugrel 10 mg; prasugrel 5 mg jeżeli wiek ≥ 75 lat*

#### Pacjenci o masie ciała ≥ 60 kg i w wieku < 75 lat

W grupie pacjentów ≥ 60 kg i wieku < 75 lat, częstość występowania ciężkich lub niewielkich krwawień, według klasyfikacji TIMI niezwiązanych z operacją CABG wynosi 3,6% dla prasugrelu i 2,8% dla klopidogrelu. Częstość występowania krwawienia zakończonego zgonem wynosi 0,2% dla prasugrelu i 0,1% dla klopidogrelu.

#### Krwawienia związane z operacją pomostowania aortalno-wieńcowego (CABG)

W badaniu klinicznym 3 fazy, 437 pacjentów poddano operacji CABG podczas trwania badania. Częstość występowania ciężkiego lub niewielkiego krwawienia według klasyfikacji TIMI związanego z operacją CABG wynosiła 14,1% w grupie leczonej prasugrelem i 4,5% w grupie leczonej klopidogrelem. Większe ryzyko krwawienia u pacjentów leczonych prasugrelem utrzymywało się do 7 dni od przyjęcia ostatniej dawki badanego leku. U pacjentów, którzy otrzymali lek z grupy pochodnych tienopirydyny w ciągu 3 dni przed operacją CABG, częstość występowania ciężkiego lub niewielkiego krwawienia według klasyfikacji TIMI wynosiła 26,7% (u 12 z 45 pacjentów) w grupie leczonej prasugrelem w porównaniu z 5% (u 3 na 60 pacjentów) w grupie leczonej klopidogrelem. U pacjentów, którzy otrzymali ostatnią dawkę leku z grupy pochodnych tienopirydyny w ciągu 4 do 7 dni przed operacją CABG, częstość występowania zdarzeń zmniejszyła się do 11,3% (u 9 na 80 pacjentów) w grupie leczonej prasugrelem i 3,4% (u 3 na 89 pacjentów) w grupie leczonej klopidogrelem. Powyżej 7 dni po przerwaniu leczenia, częstość występowania krwawienia związanego z operacją CABG była podobna w obu leczonych grupach (patrz punkt 4.4).

#### Ryzyko krwawień związane z czasem podania dawki nasycającej u pacjentów z zawałem mięśnia sercowego bez uniesienia odcinka ST (NSTEMI)

W badaniu klinicznym z udziałem pacjentów z NSTEMI (badanie ACCOAST), w którym zaplanowano wykonanie angiografii naczyń wieńcowych w okresie od 2 do 48 godzin po randomizacji, u pacjentów którzy otrzymali dawkę nasycającą 30 mg średnio 4 godziny przed angiografią naczyń wieńcowych, a następnie dawkę nasycającą 30 mg w czasie PCI, występowało zwiększone ryzyko okołozabiegowych

krwawień niezwiązanych z operacją pomostowania aortalno-wieńcowego (non-CABG). Nie obserwowano żadnych dodatkowych korzyści w porównaniu z pacjentami, którym podano dawkę nasycającą 60 mg w czasie przezskórnej interwencji wieńcowej (PCI) (patrz punkty 4.2 i 4.4). Częstość występowania krwawień według klasyfikacji TIMI niezwiązanych z operacją CABG w okresie 7 dni przedstawiono poniżej:

Działanie niepożądane	Prasugrel przed angiografią naczyń wieńcowych <sup>a</sup> (N=2037) %	Prasugrel w czasie PCI <sup>a</sup> (N=1996) %
TIMI ciężkie krwawienia <sup>b</sup>	1,3	0,5
Zagrażające życiu <sup>c</sup>	0,8	0,2
Zakończone zgonem	0,1	0,0
Objawowe ICH <sup>d</sup>	0,0	0,0
Wymagające stosowania leków działających inotropowo dodatnio	0,3	0,2
Wymagające interwencji chirurgicznej	0,4	0,1
Wymagające przetoczeń (≥4 jednostek)	0,3	0,1
TIMI niewielkie krwawienia <sup>e</sup>	1,7	0,6

<sup>a</sup> Stosowano odpowiednio inne standardowe terapie. Protokół badania klinicznego przewidywał przyjmowanie przez wszystkich pacjentów aspiryny i codziennie dawki podtrzymującej prasugrelu.

<sup>b</sup> Krwotok śródczaszkowy lub każde inne klinicznie jawne krwawienie połączone ze zmniejszeniem stężenia hemoglobiny  $\geq 5$  g/dl.

<sup>c</sup> Krwawienie zagrażające życiu stanowi podgrupę ciężkich krwawień według klasyfikacji TIMI i zawiera typy wypunktowane poniżej. Pacjenci mogli być zliczeni w więcej niż jednym wierszu.

<sup>d</sup> ICH = krwotok śródczaszkowy.

<sup>e</sup> Klinicznie jawne krwawienie połączone ze zmniejszeniem stężenia hemoglobiny  $\geq 3$  g/dl, ale  $< 5$  g/dl.

#### Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Tabela 2 podsumowuje powikłania krwotoczne oraz działania niepożądane niezwiązane z krwawieniem w badaniu TRITON lub zgłaszane spontanicznie pogrupowane według częstości występowania i zgodnie z klasyfikacją układów i narządów. Częstość jest zdefiniowana następująco:

bardzo często ( $\geq 1/10$ ); często ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ); niezbyt często ( $\geq 1/1000$  do  $\leq 1/100$ ); rzadko ( $\geq 1/10\ 000$  do  $\leq 1/1\ 000$ ); bardzo rzadko ( $\leq 1/10\ 000$ ); częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

**Tabela 2: Powikłania krwotoczne oraz działania niepożądane niezwiązane z krwawieniem**

Układ, narząd	Często	Niezbyt często	Rzadko	Częstość nieznana
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	niedokrwistość		trombocytopenia	zakrzepowa płamica małopłytkowa (TTP) - patrz punkt 4.4
Zaburzenia układu immunologicznego		nadwrażliwość, w tym obrzęk naczyń ruchomych		
Zaburzenia oka		krwotok do oka		
Zaburzenia naczyniowe	krwiak			
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	krwawienie z nosa	krwioplucie		
Zaburzenia żołądka i jelit	krwotok w obrębie żołądka i jelit	krwotok do przestrzeni zaotrzewnowej, krwotok z odbytu, obecność świeżej krwi w kale, krwawienie dziąseł		
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	wysypka, siniak			
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	krwiomocz			
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	krwiak w miejscu nakłucia naczynia krwionośnego, krwotok w miejscu nakłucia			
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	stłuczenie	krwotok po zabiegu	krwiak podskórny	

W badaniu klinicznym 3 fazy w grupie pacjentów, u których uprzednio wystąpił lub nieprzemijający napad niedokrwienności (TIA) bądź udar, częstość występowania udaru była następująca (patrz punkt 4.4):

TIA lub udar mózgu w wywiadzie	Prasugrel	Kłopidogrel
Tak (N=518)	6,5% (2,3% ICH*)	1,2% (0% ICH*)
Nie (N=13090)	0,9% (0,2% ICH*)	1,0% (0,3% ICH*)

\*ICH = krwotok śródczaszkowy.

#### Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w załączniku V.

## 4.9 Przedawkowanie

Przedawkowanie produktu Prasugrel Mylan może spowodować wydłużenie czasu krwawienia i w następstwie powikłania krwotoczne. Nie ma danych dotyczących odwrócenia działania farmakologicznego prasugrelu. Jednakże, jeżeli konieczna jest pilna korekta wydłużonego czasu krwawienia, można rozważyć przetoczenie płytek krwi i (lub) preparatów krwi.

## 5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

### 5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Środki przeciwzakrzepowe, inhibitory agregacji płytek krwi (z wyjątkiem heparyny), kod ATC: B01AC22

#### Mechanizm działania / Działanie farmakodynamiczne

Prasugrel hamuje aktywację i agregację płytek krwi poprzez trwałe wiązanie aktywnego metabolitu z klasą P2Y<sub>12</sub> receptorów ADP na płytkach krwi. Ze względu na to, że płytki krwi uczestniczą w wystąpieniu i (lub) rozwoju powikłań zakrzepowych miażdżycy, zahamowanie ich czynności może doprowadzić do zmniejszenia częstości zdarzeń sercowo-naczyniowych, takich jak zgon, zawał mięśnia sercowego czy udar mózgu.

W wyniku zastosowania dawki nasycającej prasugrelu wynoszącej 60 mg zahamowanie indukowanej przez ADP agregacji płytek następuje w ciągu 15 minut przy zastosowaniu 5 µM ADP i w ciągu 30 minut przy zastosowaniu 20 µM ADP. Najsilniejsze zahamowanie agregacji płytek krwi indukowanej przez ADP związane z działaniem prasugrelu wynosi 83% przy zastosowaniu 5 µM ADP i 79% przy zastosowaniu 20 µM ADP. Zarówno w przypadku zdrowych osób, jak i u pacjentów ze stabilną postacią miażdżycy po 1 godzinie osiąga się u 89% osób co najmniej 50% zahamowanie agregacji płytek krwi. Zależne od prasugrelu zahamowanie agregacji płytek krwi wykazuje małą zmienność międzypersonalną (9%) i wewnątrzpersonalną (12%) przy zastosowaniu 5 µM i 20 µM ADP. Średnia wartość zahamowania agregacji płytek krwi w stanie równowagi leku wynosiła 74% i 69% odpowiednio dla 5 µM i 20 µM ADP. Działanie to osiągnęto po 3 do 5 dniach stosowania podtrzymującej dawki prasugrelu 10 mg poprzedzonej podaniem dawki nasycającej 60 mg. U ponad 98% osób osiągnęto ≥ 20% zahamowanie agregacji płytek krwi podczas stosowania dawek podtrzymujących.

W ciągu 7 - 9 dni następujących po podaniu pojedynczej dawki nasycającej wynoszącej 60 mg oraz w ciągu 5 dni po zaprzestaniu podawania dawek podtrzymujących prasugrelu przy osiągniętym stanie równowagi agregacja płytek krwi stopniowo wracała do wartości wyjściowych.

#### Bezpośrednia zamiana leków

U 40 zdrowych osób, u których stosowano kłopidogrel w dawce 75 mg raz na dobę przez 10 dni, dokonano następnie zmiany leczenia na prasugrel w dawce 10 mg raz na dobę, poprzedzając lub nie to leczenie, podaniem dawki nasycającej 60 mg. Po zastosowaniu prasugrelu obserwowano podobne lub silniejsze zahamowanie agregacji płytek krwi. Bezpośrednia zmiana leczenia z zastosowaniem nasycającej dawki prasugrelu wynoszącej 60 mg prowadziła do szybszego uzyskania silniejszego zahamowania czynności płytek. W grupie 56 osób z ostrym zespołem wieńcowym po zastosowaniu nasycającej dawki kłopidogrelu wynoszącej 900 mg (łącznie z ASA) przez 14 dni stosowano prasugrel w dawce 10 mg raz na dobę lub kłopidogrel w dawce 150 mg raz na dobę. Następnie zamieniono leczenie w grupach i stosowano je przez następne 14 dni. Silniejsze zahamowanie agregacji płytek krwi obserwowano u pacjentów, u których dokonano zmiany na prasugrel w dawce 10 mg w porównaniu z kłopidogrelem w dawce 150 mg. W badaniu, w którym wzięło udział 276 pacjentów z ostrym zespołem wieńcowym poddawanych przezskórnej interwencji wieńcowej, bezpośrednia zmiana leczenia z początkowej nasycającej dawki kłopidogrelu 600 mg lub placebo podanych po przyjęciu do szpitala przed wykonaniem angiografii naczyń wieńcowych, na nasycającą dawkę prasugrelu 60 mg podaną w czasie przezskórnej interwencji wieńcowej, spowodowała podobne zwiększenie zahamowania agregacji płytek krwi przez 72 godziny trwania badania.

## Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

### *Skuteczność i bezpieczeństwo w leczeniu ostrych zespołów wieńcowych (ang. Acute Coronary Syndrome - ACS)*

W badaniu 3 fazy TRITON porównywano prasugrel z kłopidogrelem. Obydwa leki podawano jednocześnie z ASA i innymi stosowanymi standardowo lekami. Badanie TRITON było wieloośrodkowym, międzynarodowym badaniem z podwójnie ślepą próbą i randomizacją, prowadzonym w równoległych grupach, w którym uczestniczyło 13 608 pacjentów. Pacjenci, z rozpoznaniem ostrym zespołem wieńcowym (UA, NSTEMI, STEMI) o umiarkowanym lub wysokim ryzyku, byli poddani zabiegom PCI.

Po poznaniu anatomii tętnic wieńcowych pacjentów z UA/NSTEMI w ciągu 72 godzin od wystąpienia objawów lub ze STEMI w czasie od 12 godzin do 14 dni od wystąpienia objawów, poddawano randomizacji. Pacjenci ze STEMI w ciągu 12 godzin od wystąpienia objawów, u których planowane było wykonanie pierwotnej PCI, mogli zostać poddani randomizacji bez wcześniejszego badania anatomii tętnic wieńcowych. U wszystkich pacjentów dawkę nasycającą można było podać w każdym momencie pomiędzy randomizacją, a 1 godziną po opuszczeniu przez pacjenta pracowni hemodynamiki.

Pacjentów przyporzędowanych w drodze randomizacji do grupy otrzymującej prasugrel (dawka nasycająca 60 mg, a następnie 10 mg raz na dobę) lub kłopidogrel (dawka nasycająca 300 mg, a następnie 75 mg raz na dobę) leczono średnio przez 14,5 miesiąca (obserwacja trwała maksymalnie 15 miesięcy, minimalnie 6 miesięcy). Pacjenci otrzymywali również ASA (75 - 325 mg raz na dobę). Stosowanie leku z grupy pochodnych tienopirydyny w ciągu 5 dni przed włączeniem pacjenta do badania stanowiło jedno z kryteriów wyłączenia. Inne leki, takie jak heparyna i inhibitory GP IIb/IIIa, stosowano w zależności od preferencji lekarza prowadzącego. Zabiegi PCI wspomagano podawaniem inhibitorów GP IIb/IIIa u 40% pacjentów (w każdej z leczonych grup). Nie są dostępne informacje na temat rodzaju stosowanego inhibitora GP IIb/IIIa. Około 98% pacjentów (w każdej z leczonych grup) jako bezpośrednie wspomaganie zabiegów PCI otrzymywało leki przeciwtrombinowe (heparyna, heparyna drobnocząsteczkowa, bivalirudyna lub inne).

Pierwszorządowy punkt końcowy stanowił czas do wystąpienia po raz pierwszy zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych (ang. *cardiovascular* - CV), zawału mięśnia sercowego niezakończony zgonem (ang. *myocardial infarction* - MI) lub udaru mózgu niezakończony zgonem. Analiza złożonego punktu końcowego w całej populacji pacjentów z ostrymi zespołami wieńcowymi (kohorty pacjentów z UA/NSTEMI i STEMI) zależna była od wykazania w grupie pacjentów z UA/NSTEMI statystycznie istotnej przewagi prasugrelu w porównaniu z kłopidogrelem ( $p < 0,05$ ).

### *Cała populacja pacjentów z ostrymi zespołami wieńcowymi*

Wykazano większą skuteczność prasugrelu w porównaniu z kłopidogrelem zarówno w ograniczaniu zdarzeń wchodzących w skład złożonego pierwszorządowego punktu końcowego, jak i wcześniej określonego drugorzędowego punktu końcowego, włączając w to zakrzepicę w stencie (patrz Tabela 3). Korzyści ze stosowania prasugrelu były zauważalne już w ciągu pierwszych 3 dni i utrzymywały się do momentu zakończenia badania. Większej skuteczności prasugrelu towarzyszyło zwiększenie częstości występowania ciężkich krwawień (patrz punkty 4.4 i 4.8). Populacja pacjentów biorących udział w badaniu składała się w 92% z osób rasy kaukaskiej, 26% kobiet i 39% osób w wieku  $\geq 65$  lat. Korzyści związane z podawaniem prasugrelu występowały niezależnie od stosowania innych rodzajów krótko- lub długoterminowego leczenia chorób układu sercowo-naczyniowego, między innymi heparyny lub heparyny drobnocząsteczkowej, bivalirudyny, dożylnych leków z grupy inhibitorów GP IIb/IIIa, leków zmniejszających stężenie lipidów, antagonistów receptorów beta-adrenergicznych oraz inhibitorów konwertazy angiotensyny. Skuteczność prasugrelu była niezależna również od dawki ASA (75-325 mg raz na dobę). Podczas badania TRITON nie było dozwolone przyjmowanie doustnych leków przeciwzakrzepowych, leków przeciwpłytkowych innych niż oceniane w badaniu oraz niesteroidowych leków przeciwzapalnych stosowanych długotrwale. W porównaniu z kłopidogrelem, stosowanie prasugrelu w całej populacji pacjentów z ostrymi zespołami wieńcowymi było związane z mniejszą częstością zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawału mięśnia sercowego niezakończony zgonem lub udaru mózgu niezakończony zgonem. Działanie to było niezależne od wyjściowej charakterystyki pacjentów: wieku, płci, masy ciała, miejsca zamieszkania, stosowania inhibitorów GP

IIb/IIIa oraz rodzaju zastosowanego stentu. Korzyści ze stosowania prasugrelu wynikały przede wszystkim ze zmniejszenia częstości występowania zawałów mięśnia sercowego niezakończonych zgonem (patrz Tabela 3). U pacjentów chorych na cukrzycę obserwowano istotne zmniejszenie częstości występowania pierwszorzędownego i wszystkich złożonych drugorzędowych punktów końcowych.

Korzyści wynikające ze stosowania prasugrelu u pacjentów w wieku  $\geq 75$  lat były mniejsze niż obserwowane u pacjentów w wieku  $< 75$  lat. U pacjentów w wieku  $\geq 75$  lat występowało zwiększone ryzyko krwawienia, w tym krwawienia ze skutkiem śmiertelnym (patrz punkty 4.2, 4.4 i 4.8). Pacjenci w wieku  $\geq 75$ , u których korzyści ze stosowania prasugrelu były bardziej widoczne to pacjenci ze współistniejącą cukrzycą, STEMI, zwiększonym ryzykiem zakrzepicy w stencie lub nawracającymi zdarzeniami.

U pacjentów z TIA lub udarem niedokrwiennym mózgu, które wystąpiły na ponad 3 miesiące przed zastosowaniem prasugrelu, nie obserwowano zmniejszenia w zakresie złożonego pierwszorzędownego punktu końcowego.

**Tabela 3: Ocena zdarzeń u pacjentów wynikająca z głównej analizy wyników badania TRITON**

Wyniki zdarzeń	Prasugrel + ASA	Klopidogrel +ASA	Współczynnik ryzyka (HR) (95% CI)	Wartość p
<b>Wszyscy pacjenci z ostrymi zespołami wieńcowymi</b>	<b>(N = 6813)</b> %	<b>(N = 6795)</b> %		
<b>Złożony pierwszorzędowny punkt końcowy</b> Zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, Zawał mięśnia sercowego niezakończony zgonem, lub udar niezakończony zgonem	9,4	11,5	0,812 (0,732; 0,902)	<0,001
<b>Pierwszorzędowny punkt końcowy</b>				
Zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych	2,0	2,2	0,886 (0,701; 1,118)	0,307
Zawał mięśnia sercowego niezakończony zgonem	7,0	9,1	0,757 (0,672; 0,853)	<0,001
Udar niezakończony zgonem	0,9	0,9	1,016 (0,712; 1,451)	0,930
<b>UA/NSTEMI</b>	<b>(N = 5044)</b> %	<b>(N = 5030)</b> %		
<b>Złożony pierwszorzędowny punkt końcowy</b>				
Zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawał mięśnia sercowego niezakończony zgonem, lub udar niezakończony zgonem	9,3	11,2	0,820 (0,726; 0,927)	0,002
Zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych	1,8	1,8	0,979 (0,732; 1,309)	0,885
Zawał mięśnia sercowego niezakończony zgonem	7,1	9,2	0,761 (0,663; 0,873)	<0,001
Udar niezakończony zgonem	0,8	0,8	0,979 (0,633; 1,513)	0,922
<b>STEMI</b>	<b>(N = 1769)</b> %	<b>(N = 1765)</b> %		
<b>Złożony pierwszorzędowny punkt końcowy</b>				
Zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawał mięśnia sercowego niezakończony zgonem, lub udar niezakończony zgonem	9,8	12,2	0,793 (0,649; 0,968)	0,019
Zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych	2,4	3,3	0,738 (0,497; 1,094)	0,129
Zawał mięśnia sercowego niezakończony zgonem	6,7	8,8	0,746 (0,588; 0,948)	0,016
Udar niezakończony zgonem	1,2	1,1	1,097 (0,590; 2,040)	0,770

W całej populacji pacjentów z ostrymi zespołami wieńcowymi analiza wszystkich drugorzędowych punktów końcowych wykazała występowanie istotnych korzyści ( $p < 0,001$ ) związanych ze stosowaniem prasugrelu w porównaniu z klopidogrelem. Obejmowały one pewną lub prawdopodobną zakrzepicę w stencie na koniec trwania badania (0,9% w porównaniu z 1,8%; HR 0,498; CI 0,364; 0,683); zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawał mięśnia sercowego niezakończony zgonem lub konieczność przeprowadzenia pilnej rewaskularyzacji tętnicy docelowej w ciągu 30 dni (5,9% w porównaniu z 7,4%; HR 0,784; CI 0,688; 0,894); zgon ze wszystkich przyczyn, zawał mięśnia sercowego niezakończony

zgonem lub udar mózgu niezakończony zgonem do momentu zakończenia badania (10,2% w porównaniu z 12,1%; HR 0,831; CI 0,751; 0,919); zgon z przyczyn sercowo- naczyniowych, zawał mięśnia sercowego niezakończony zgonem, udar mózgu niezakończony zgonem lub ponowna hospitalizacja z powodu wystąpienia epizodu niedokrwiennego do momentu zakończenia badania (11,7% w porównaniu z 13,8%; HR 0,838; CI 0,762; 0,921). Analiza wszystkich przypadków śmiertelnych nie wykazała żadnej istotnej różnicy pomiędzy prasugrelem i kłopidogrelem w całej populacji pacjentów z ostrymi zespołami wieńcowymi (odpowiednio 2,76% i 2,90%), populacji z UA/NSTEMI (odpowiednio 2,58% i 2,41%) i populacji ze STEMI (odpowiednio 4,28% i 4,31%).

Stosowanie prasugrelu było związane z 50% ograniczeniem zakrzepicy w stencie podczas trwającego 15 miesięcy okresu obserwacji. Zmniejszenie częstości występowania zakrzepicy w stencie podczas trwania badania oceniającego stosowanie prasugrelu obserwowano zarówno we wczesnym okresie, jak i po 30 dniach u pacjentów po implantacji stentów metalowych oraz uwalniających lek.

Podczas analizy grupy pacjentów, którzy przeżyli epizod niedokrwienno, wykazano, że stosowanie prasugrelu było związane ze zmniejszeniem częstości wystąpienia kolejnych pierwszorzędowych punktów końcowych (7,8% dla prasugrelu w porównaniu z 11,9% dla kłopidogrelu).

Pomimo, że stosowaniu prasugrelu towarzyszyła zwiększona częstość występowania krwawień, analiza złożonego punktu końcowego w postaci zgonu z jakiegokolwiek przyczyny, zawału mięśnia sercowego niezakończony zgonem, udaru mózgu niezakończony zgonem oraz ciężkiego wg klasyfikacji TIMI krwawienia niezwiązanego z operacją CABG, wykazała przewagę prasugrelu w porównaniu z kłopidogrelem (współczynnik ryzyka 0,87; 95% CI; 0,79 do 0,95;  $p = 0,004$ ). W badaniu TRITON na każdy 1000 pacjentów przyjmujących prasugrel u 22 osób mniej w porównaniu z kłopidogrelem, doszło do zawału mięśnia sercowego, a u 5 osób więcej wystąpiło krwawienie oceniane wg TIMI jako ciężkie niezwiązane z operacją CABG.

W badaniach farmakokinetycznych oraz farmakogenomicznych z udziałem 720 pacjentów rasy żółtej z ostrymi zespołami wieńcowymi poddawanych PCI obserwowano silniejsze zahamowanie czynności płytek krwi po zastosowaniu prasugrelu w porównaniu do kłopidogrelu. Wykazano również, że schemat leczenia polegający na stosowaniu dawki nasycającej 60 mg oraz dawki podtrzymującej 10 mg jest właściwy u pacjentów rasy żółtej w wieku poniżej 75 lat i o masie ciała wynoszącej co najmniej 60 kg (patrz punkt 4.2).

W trwającym 30 miesięcy badaniu (TRILOGY–ACS) z udziałem 9326 pacjentów z niestabilną dławicą piersiową, zawałem mięśnia sercowego bez uniesienia odcinka ST [UA/NSTEMI], poddanych zabiegom medycznym z wyjątkiem rewaskularyzacji z powodu ostrego zespołu wieńcowego (niezatwierdzone wskazanie), prasugrel w porównaniu z kłopidogrelem, nie powodował istotnego zmniejszenia częstości uzyskiwania złożonego punktu końcowego, który stanowił zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawał mięśnia sercowego lub udar mózgu. Częstość występowania ciężkiego krwawienia według klasyfikacji TIMI (w tym krwawienia zagrażającego życiu, krwawienia ze skutkiem śmiertelnym, krwotoku śródczaszkowego) była podobna u pacjentów leczonych prasugrelem i kłopidogrelem. Pacjenci w wieku  $\geq 75$  lat i pacjenci o masie ciała poniżej 60 kg ( $N=3022$ ) zostali przydzieleni do grupy otrzymującej prasugrel w dawce 5 mg. Tak jak w przypadku pacjentów w wieku  $<75$  lat i o masie ciała  $\geq 60$  kg przyjmujących prasugrel w dawce 10 mg, nie obserwowano różnic w odniesieniu do zdarzeń sercowo-naczyniowych u pacjentów przyjmujących prasugrel w dawce 5 mg i pacjentów otrzymujących kłopidogrel w dawce 75 mg. Częstość występowania ciężkich krwawień była podobna u pacjentów przyjmujących prasugrel w dawce 5 mg i u pacjentów otrzymujących kłopidogrel w dawce 75 mg. Prasugrel w dawce 5 mg wykazywał silniejsze działanie przeciwpłytkowe niż kłopidogrel w dawce 75 mg. Należy zachować ostrożność w przypadku stosowania prasugrelu u pacjentów w wieku  $\geq 75$  lat i u pacjentów o masie ciała  $<60$  kg (patrz punkty 4.2, 4.4 i 4.8).

W trwającym 30 dni badaniu (ACCOAST), u 4033 pacjentów NSTEMI ze zwiększonym stężeniem troponiny zaplanowano wykonanie angiografii naczyń wieńcowych, a następnie PCI w ciągu 2 do 48 godzin po randomizacji. U pacjentów, którzy otrzymali dawkę nasycającą 30 mg prasugrelu średnio 4 godziny przed wykonaniem angiografii naczyń wieńcowych, a następnie dawkę nasycającą 30 mg w czasie PCI ( $n=2037$ ), występowało zwiększone ryzyko okołozabiegowych krwawień niezwiązanych

z operacją pomostowania aortalno-wieńcowego (non-CABG). Nie obserwowano żadnych dodatkowych korzyści w porównaniu z pacjentami, którym podano dawkę nasycającą 60 mg w czasie przezskórnej interwencji wieńcowej (PCI) (n=1996). Prasugrel nie powodował istotnego zmniejszenia częstości uzyskiwania złożonego punktu końcowego, który stanowił zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawał mięśnia sercowego, udar, pilna rewaskularyzacja lub ratunkowe podanie inhibitora receptora glikoproteinowego (GP) IIb/IIIa (ang. *bailout*) w okresie 7 dni od randomizacji, u pacjentów przyjmujących prasugrel przed wykonaniem angiografii naczyń wieńcowych, w porównaniu z pacjentami, którzy otrzymali pełną dawkę nasycającą prasugrelu w czasie PCI. Częstość uzyskiwania głównego punktu bezpieczeństwa dla wszystkich ciężkich krwawień według klasyfikacji TIMI (związanych z operacją CABG i niezwiązanych z operacją CABG) w okresie 7 dni od randomizacji u wszystkich leczonych pacjentów była istotnie większa wśród osób otrzymujących prasugrel przed wykonaniem angiografii naczyń wieńcowych niż u pacjentów, którzy otrzymali pełną dawkę nasycającą prasugrelu w czasie PCI. Dlatego u pacjentów z niestabilną dławicą piersiową, zawałem mięśnia sercowego bez uniesienia odcinka ST (UA/NSTEMI), u których angiografia naczyń wieńcowych jest wykonywana w ciągu 48 godzin po przyjęciu do szpitala, dawkę nasycającą należy podać w czasie PCI (patrz punkty 4.2, 4.4 i 4.8).

### Dzieci i młodzież

W badaniu TADO oceniano stosowanie prasugrelu (n = 171) w porównaniu z placebo (n = 170) u pacjentów w wieku od 2 do mniej niż 18 lat z anemią sierpowatą w zmniejszeniu liczby zatorów naczyniowych w badaniu III fazy. W badaniu nie uzyskano żadnego z pierwszorzędowych lub drugorzędowych punktów końcowych. Ogólnie nie zidentyfikowano żadnych nowych informacji dotyczących bezpieczeństwa stosowania prasugrelu w monoterapii w tej populacji pacjentów.

## **5.2 Właściwości farmakokinetyczne**

Prasugrel jest prekursorem leku ulegającym szybkiemu metabolizmowi *in vivo* do aktywnego metabolitu i nieaktywnych metabolitów. Ekspozycja na działanie aktywnego metabolitu (AUC) charakteryzuje się małą zmiennością międzyosobniczą (27%) i wewnątrzosobniczą (19%). Farmakokinetyka prasugrelu jest podobna zarówno u osób zdrowych, jak i u pacjentów ze stabilnymi zmianami miażdżycowymi i pacjentów poddawanych przezskórnym interwencjom wieńcowym.

### Wchłanianie

Wchłanianie i metabolizm prasugrelu zachodzą szybko. Maksymalne stężenie w osoczu (C<sub>max</sub>) aktywnego metabolitu występuje po około 30 minutach. Ekspozycja na aktywny metabolit (AUC) wzrasta proporcjonalnie do wielkości dawki w zakresie stosowanych terapeutycznych dawek leku. W badaniu z udziałem zdrowych osób wartość AUC dla aktywnego metabolitu nie zmieniała się w wyniku przyjmowania posiłków bogatotłuszczowych lub wysokokalorycznych. Powodowało to zmniejszenie wartości C<sub>max</sub> o 49%, a czas do osiągnięcia C<sub>max</sub> (T<sub>max</sub>) zwiększył się z 0,5 do 1,5 godziny. Podczas badania TRITON prasugrel stosowano niezależnie od posiłków. Dlatego prasugrel może być stosowany niezależnie od posiłku, natomiast podanie nasycającej dawki prasugrelu na czczo może zapewnić osiągnięcie szybszego działania leku (patrz punkt 4.2).

### Dystrybucja

Aktywny metabolit wiązał się z albuminami osocza ludzkiego (4% buforowany roztwór) w 98%.

### Metabolizm

Po podaniu doustnym prasugrel nie jest wykrywany w osoczu. W obrębie jelita ulega szybkiej hydrolizie do tiolaktonu, który jest przekształcany przez cytochrom P450 do aktywnego metabolitu w pojedynczym procesie: głównie przez enzym CYP3A4 i CYP2B6 i w mniejszym stopniu przez CYP2C9 i CYP2C19. Aktywny metabolit jest następnie metabolizowany do dwóch nieaktywnych metabolitów w procesie S- metylacji lub sprzęgania z cysteiną.

U zdrowych osób, pacjentów ze stabilnymi zmianami miażdżycowymi oraz pacjentów z ostrymi zespołami wieńcowymi otrzymujących prasugrel nie obserwowano istotnego wpływu genetycznej zmienności enzymów CYP3A5, CYP2B6, CYP2C9 lub CYP2C19 na farmakokinetykę prasugrelu lub jego działanie hamujące agregację płytek krwi.



### Eliminacja

Około 68% dawki prasugrelu jest wydalane w postaci nieaktywnych metabolitów z moczem, a 27% z kałem. Okres półtrwania aktywnego metabolitu wynosi około 7,4 godziny (w zakresie od 2 do 15 godzin).

### Farmakokinetyka w szczególnych grupach pacjentów

#### *Osoby w podeszłym wieku*

U zdrowych osób w wieku od 20 do 80 lat, wiek nie miał istotnego wpływu na farmakokinetykę prasugrelu lub hamowanie agregacji płytek krwi. W dużym badaniu klinicznym 3 fazy średni szacunkowy całkowity wpływ aktywnego metabolitu na organizm (AUC) był 19% większy u pacjentów w bardzo podeszłym wieku ( $\geq 75$  lat) w porównaniu z osobami w wieku  $< 75$  lat. U pacjentów  $\geq 75$  lat należy zachować ostrożność stosując prasugrel, ze względu na potencjalne ryzyko krwawienia w tej populacji (patrz punkty 4.2 i 4.4). W badaniu osób ze stabilną miażdżycą tętnic, średnia wartość AUC aktywnego metabolitu u pacjentów w wieku  $\geq 75$  lat przyjmujących prasugrel w dawce 5 mg stanowiła około połowę wartości obserwowanej po zastosowaniu dawki 10 mg u osób w wieku  $< 65$  lat, a działanie przeciwplatekawe dawki 5 mg było zmniejszone, ale porównywalne do działania dawki 10 mg.

#### *Zaburzenie czynności wątroby*

Modyfikacja dawki nie jest konieczna u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby o łagodnym lub umiarkowanym nasileniu (klasa A i B w skali Child Pugh). Farmakokinetyka prasugrelu i stopień zahamowania agregacji płytek krwi, były podobne u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby o łagodnym lub umiarkowanym nasileniu jak i u zdrowych osób. Nie badano farmakokinetyki i farmakodynamiki prasugrelu u pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności wątroby. Nie należy stosować prasugrelu u pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności wątroby (patrz punkt 4.3).

#### *Zaburzenie czynności nerek*

Nie jest konieczna modyfikacja dawki u pacjentów z zaburzeniem czynności nerek, w tym u pacjentów ze schyłkową niewydolnością nerek. Farmakokinetyka prasugrelu i stopień hamowania agregacji płytek krwi, były podobne u pacjentów z zaburzeniem czynności nerek o umiarkowanym nasileniu (GFR  $30 < 50$  ml/min./ $1,73\text{m}^2$ ) jak i u osób zdrowych. Stopień hamowania agregacji płytek krwi przez prasugrel był także podobny u pacjentów ze schyłkową niewydolnością nerek wymagających hemodializy i u zdrowych osób, chociaż  $C_{\text{max}}$  i AUC aktywnego metabolitu zmniejszyła się odpowiednio do 51% i 42% u pacjentów ze schyłkową niewydolnością nerek.

#### *Masa ciała*

Średnia ekspozycja (AUC) na aktywny metabolit prasugrelu jest około 30 do 40% większa u zdrowych osób i pacjentów o masie ciała  $< 60$  kg w porównaniu z osobami o masie ciała  $\geq 60$  kg. U pacjentów o masie ciała  $< 60$  kg należy zachować ostrożność stosując prasugrel, ze względu na potencjalne ryzyko krwawienia w tej populacji (patrz punkt 4.4). W badaniu osób ze stabilną miażdżycą tętnic, średnia wartość AUC aktywnego metabolitu u pacjentów o masie ciała  $< 60$  kg przyjmujących prasugrel w dawce 5 mg była o 38% mniejsza niż u pacjentów o masie ciała  $\geq 60$  kg przyjmujących prasugrel w dawce 10 mg, a działanie przeciwplatekawe dawki 5 mg było podobne do działania dawki 10 mg.

#### *Przynależność etniczna*

W farmakologicznych badaniach klinicznych po uwzględnieniu różnic w masie ciała, ekspozycja na aktywny metabolit była około 19% większa u Chińczyków, Japończyków i Koreańczyków w porównaniu z osobami rasy kaukaskiej, głównie ze względu na większą ekspozycję u Azjatów o masie ciała  $< 60$  kg. Nie ma różnic w ekspozycji pomiędzy Chińczykami, Japończykami i Koreańczykami. Ekspozycja u osób rasy czarnej i u osób o pochodzeniu latynoamerykańskim jest porównywalna z ekspozycją u osób rasy kaukaskiej. Nie zaleca się modyfikacji dawki na podstawie samej przynależności etnicznej.

#### *Płeć*

U zdrowych osób i u pacjentów farmakokinetyka prasugrelu jest podobna u kobiet i mężczyzn.

### *Dzieci i młodzież*

Farmakokinetyka i farmakodynamika prasugrelu nie była badana w tej grupie wiekowej (patrz punkt 4.2).

## **5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie**

Dane niekliniczne, uzyskane na podstawie konwencjonalnych badań farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa stosowania, toksyczności po podaniu wielokrotnym, genotoksyczności, potencjalnego działania rakotwórczego i toksycznego wpływu na reprodukcję, nie ujawniają występowania szczególnego zagrożenia dla człowieka. Skutki działania oceniane w ramach badań nieklinicznych obserwowano jedynie przy ekspozycji uznanej za przekraczającą w wystarczającym stopniu wartości maksymalnej ekspozycji występujące u ludzi, co wskazuje na niewielkie znaczenie w odniesieniu do stosowania klinicznego.

Badania dotyczące toksyczności dla rozwoju zarodka i płodu przeprowadzone na szczurach i królikach nie wykazały występowania wad wrodzonych związanych ze stosowaniem prasugrelu. Podczas stosowania bardzo dużych dawek (> 240-krotnie większych niż zalecane dobowe dawki podtrzymujące do stosowania u ludzi określone w mg/m<sup>2</sup>), które wpływały na masę ciała matek i (lub) przyjmowanie przez nie pokarmów, obserwowano nieznaczne zmniejszenie masy ciała ich potomstwa (w porównaniu z grupą kontrolną). Badania prowadzone na szczurach przed i po ich narodzeniu wykazały, że podawanie leku ciężarnym samicom w dawkach prowadzących do wywołania ekspozycji przekraczających do 240 razy zalecane dla ludzi dobowe dawki podtrzymujące (określone w mg/m<sup>2</sup>) nie wpływało na zachowanie lub rozwój płciowy noworodków zwierząt.

W badaniu prowadzonym na szczurach podczas trwającej 2 lata obserwacji nie wykazano rozwoju nowotworów związanych ze stosowaniem prasugrelu w dawkach prowadzących do wywołania ekspozycji przekraczających 75-krotność zalecanej ekspozycji dla ludzi (na podstawie ekspozycji na substancję czynną i główne metabolity występujące w osoczu ludzi). U myszy poddawanych przez 2 lata ekspozycji na duże dawki prasugrelu (> 75-krotnie przekraczające ekspozycję występującą u ludzi) stwierdzono zwiększoną częstość występowania nowotworów (gruczolaki wątrobowokomórkowe). Występowanie nowotworów uznano za wtórne do wywołanej stosowaniem prasugrelu indukcji enzymów wątrobowych. Specyficzny dla gryzoni związek występowania nowotworów wątroby z zależną od leku indukcją enzymów wątrobowych jest dobrze udokumentowany w literaturze naukowej. Zwiększenie częstości występowania nowotworów wątroby u myszy związane ze stosowaniem prasugrelu nie jest uznawane za zagrożenie istotne dla ludzi.

## **6. DANE FARMACEUTYCZNE**

### **6.1 Wykaz substancji pomocniczych**

#### Rdzeń tabletki

Celuloza mikrokrystaliczna

Mannitol

Krospowidon

Krzemionka koloidalna bezwodna

Magnezu stearynian

#### Otoczka tabletki

Alkohol poliwinylowy

Talk

Tytanu dwutlenek (E171)

Glicerolu kaprynian monokaprylanu

Sodu laurylosiarczan

Żelaza tlenek żółty (E172)

Żółcień pomarańczowa FCF, lak glinowy (E110) [tylko Prasugrel Mylan 10 mg]

Żelaza tlenek czerwony (E172) [tylko Prasugrel Mylan 10 mg]

## 6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

## 6.3 Okres ważności

24 miesiące.

## 6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

*Prasugrel Mylan 5 mg:*

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C. Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią.

*Prasugrel Mylan 10 mg:*

Butelka HDPE: Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C. Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią.

*Pudełko z blistrami:*

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C. Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią.

## 6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

*Prasugrel Mylan 5 mg:*

Biała nieprzezroczysta butelka HDPE z białą nieprzezroczystą zakrętką z polipropylenu zamknięta aluminiowym uszczelnieniem. Każda butelka zawiera środek osuszający oznaczony "NIE JEŚĆ" i 28 lub 30 tabletek powlekanych.

Każde pudełko zawiera 1 butelkę.

Blister z OPA/Aluminium/PE/środek osuszający/PE- Aluminium w opakowaniach zawierających 28, 30, 84 lub 98 tabletek powlekanych.

*Prasugrel Mylan 10 mg:*

Biała nieprzezroczysta butelka HDPE z białą nieprzezroczystą zakrętką z polipropylenu zamknięta aluminiowym uszczelnieniem. Każda butelka zawiera środek osuszający oznaczony "NIE JEŚĆ" i 28 lub 30 tabletek powlekanych.

Każde pudełko zawiera 1 butelkę.

Blister z OPA/Aluminium/PE/środek osuszający/PE- Aluminium w opakowaniach zawierających 28, 30, 84, 90 lub 98 tabletek powlekanych.

Blister z OPA/Aluminium/PE/środek osuszający/PE- Aluminium perforowany na pojedyncze dawki zawierający w opakowaniu 30 x 1 lub 90 x 1 tabletek powlekanych.

## 6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Brak specjalnych wymagań.

## 7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Mylan Pharmaceuticals Limited,  
Damastown Industrial Park, Mulhuddart, Dublin 15, DUBLIN, Irlandia

## 8. NUMER(-Y) POZWOLENIA(-Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

*Prasugrel Mylan 5 mg:*

EU/1/18/1273/001

EU/1/18/1273/003  
EU/1/18/1273/005  
EU/1/18/1273/006  
EU/1/18/1273/007  
EU/1/18/1273/008

*Prasugrel Mylan 10 mg:*

EU/1/18/1273/002  
EU/1/18/1273/004  
EU/1/18/1273/009  
EU/1/18/1273/010  
EU/1/18/1273/011  
EU/1/18/1273/012  
EU/1/18/1273/013  
EU/1/18/1273/014  
EU/1/18/1273/015

**9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU  
I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 16 maja 2018 r.

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU  
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>.

## **ANEKS II**

- A. WYTWÓRCA(Y) ODPOWIEDZIALNY(I) ZA ZWOLNIENIE SERII**
- B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA**
- C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU**
- D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO**

## **A. WYTWÓRCA(Y) ODPOWIEDZIALNY(I) ZA ZWOLNIENIE SERII**

### Nazwa i adres wytwórcy(-ów) odpowiedzialnego(-ych) za zwolnienie serii

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

Mylan Hungary Kft./Mylan Hungary Ltd.  
Mylan utca 1  
2900 Komarom  
Węgry

Wydrukowana ulotka dla pacjenta musi zawierać nazwę i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie danej serii produktu leczniczego.

## **B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA**

Produkt leczniczy wydawany na receptę.

## **C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU**

- **Okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania (ang. Periodic safety update reports, PSURs)**

Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tego produktu leczniczego są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.

## **D. WARUNKI I OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO**

- **Plan zarządzania ryzykiem (ang. Risk Management Plan, RMP)**

Podmiot odpowiedzialny podejmie wymagane działania i interwencje z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii wyszczególnione w RMP, przedstawionym w module 1.8.2 dokumentacji do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu i wszelkich jego kolejnych aktualizacjach.

Uaktualniony RMP należy przedstawiać:

- na żądanie Europejskiej Agencji Leków;
- w razie zmiany systemu zarządzania ryzykiem, zwłaszcza w wyniku uzyskania nowych informacji, które mogą istotnie wpłynąć na stosunek ryzyka do korzyści lub w wyniku uzyskania istotnych informacji, dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego, lub odnoszących się do minimalizacji ryzyka.
- **Dodatkowe działania w celu minimalizacji ryzyka**

Podmiot odpowiedzialny powinien dostarczyć materiały edukacyjne do wszystkich lekarzy, którzy mogą prowadzić leczenie pacjentów prasugrelem. Formę oraz sposób rozpowszechniania tego materiału należy skonsultować z odpowiednimi stowarzyszeniami naukowymi. Wyniki konsultacji oraz materiały, jeżeli dotyczy, powinny zostać zaakceptowane przez właściwe władze państwowe i być dostępne przed

wprowadzeniem produktu do obrotu w każdym kraju członkowskim wspólnoty.

Materiały edukacyjne powinny zawierać:

- kopię ChPL
- podkreślenie, że:
  - Ciężkie krwawienia występują częściej u pacjentów wieku  $\geq 75$  lat (w tym krwawienia ze skutkiem śmiertelnym) lub pacjentów o masie ciała  $< 60$  kg.
  - Nie zaleca się stosowania prasugrelu u pacjentów w wieku  $\geq 75$  lat.
  - Jeżeli po przeprowadzeniu dokładnej analizy korzyści i ryzyka lekarz prowadzący zdecyduje, że konieczne jest zastosowanie leczenia u pacjenta z grupy wiekowej  $\geq 75$ , po podaniu dawki nasycającej 60 mg, należy zalecać zmniejszoną dawkę podtrzymującą 5 mg.
  - U pacjentów o masie ciała  $< 60$  kg należy stosować zmniejszoną dawkę podtrzymującą 5 mg.

**ANEKS III**

**OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA**



**A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ**

**INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH ORAZ  
OPAKOWANIACH BEZPOŚREDNICH**

**PUDEŁKO Z BUTELKĄ I ETYKIETA BUTELKI Z TABLETKAMI POWLEKANymi 5 MG**

**1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Prasugrel Mylan 5 mg tabletki powlekane  
prasugrel

**2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ**

Każda tabletkę zawiera benzenosulfonian prasugrelu co odpowiada 5 mg prasugrelu.

**3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH**

**4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA**

Tabletka powlekana

28 tabletek powlekanych

30 tabletek powlekanych

**5. SPOSÓB I DROGA(I) PODANIA**

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.  
Podanie doustne.

**6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W  
MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

**7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**

**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności (EXP)

**9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA**

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C. Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią.

**10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**

**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

*tylko pudełko:*

Mylan Pharmaceuticals Limited,  
Damastown Industrial Park, Mulhuddart, Dublin 15, DUBLIN, Irlandia

*tylko etykieta butelki:*

Mylan Pharmaceuticals Limited

**12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

EU/1/18/1273/001

EU/1/18/1273/003

**13. NUMER SERII**

Numer serii (Lot)

**14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**

**15. INSTRUKCJA UŻYCIA**

**16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE’A**

prasugrel Mylan 5 mg

**17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D**

*tylko pudełko:*

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

**18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA**

*tylko pudełko:*

PC

SN

NN

**INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH ORAZ  
OPAKOWANIACH BEZPOŚREDNICH**

**PUDEŁKO Z BLISTRAMI Z TABLETKAMI POWLEKANymi 5 MG**

**1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Prasugrel Mylan 5 mg tabletki powlekane  
prasugrel

**2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ**

Każda tabletkę zawiera benzenosulfonian prasugrelu co odpowiada 5 mg prasugrelu.

**3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH**

**4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA**

Tabletkę powlekana

28 tabletek powlekanych

30 tabletek powlekanych

84 tabletki powlekane

90 tabletek powlekanych

**5. SPOSÓB I DROGA(I) PODANIA**

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.  
Podanie doustne.

**6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W  
MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

**7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**

**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności (EXP)

**9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA**

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C. Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu

ochrony przed wilgocią.

**10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**

**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

Mylan Pharmaceuticals Limited,  
Damastown Industrial Park, Mulhuddart, Dublin 15, DUBLIN, Irlandia

**12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

EU/1/18/1273/005  
EU/1/18/1273/006  
EU/1/18/1273/007  
EU/1/18/1273/008

**13. NUMER SERII**

Numer serii (Lot)

**14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**

**15. INSTRUKCJA UŻYCIA**

**16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE’A**

prasugrel Mylan 5 mg

**17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D**

*tylko pudełko:*  
Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

**18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA**

*tylko pudełko:*  
PC  
SN  
NN

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH**

**BLISTER W PUDEŁKU Z TABLETKAMI POWLEKANymi 5 MG**

**1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Prasugrel Mylan 5 mg tabletki powlekane  
prasugrel

**2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

Mylan Pharmaceuticals Limited,

**3. TERMIN WAŻNOŚCI**

EXP

**4. NUMER SERII**

Lot

**5. INNE**

**INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH ORAZ  
OPAKOWANIACH BEZPOŚREDNICH**

**PUDEŁKO Z BUTELKĄ I ETYKIETA BUTELKI Z TABLETKAMI POWLEKANymi 10 MG**

**1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Prasugrel Mylan 10 mg tabletki powlekane  
prasugrel

**2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ**

Każda tabletkę zawiera benzenosulfonian prasugrelu co odpowiada 10 mg prasugrelu.

**3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH**

Zawiera żółcień pomarańczową lak glinowy FCF (E110). Szczegółowe informacje, patrz załączona ulotka.

**4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA**

Tabletka powlekana

28 tabletek powlekanych

30 tabletek powlekanych

**5. SPOSÓB I DROGA(I) PODANIA**

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.  
Podanie doustne.

**6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W  
MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

**7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**

**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności (EXP)

**9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA**

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C. Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią.

**10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**

**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

*tylko pudełko:*

Mylan Pharmaceuticals Limited,  
Damastown Industrial Park, Mulhuddart, Dublin 15, DUBLIN, Irlandia

*tylko etykieta butelki:*

Mylan Pharmaceuticals Limited

**12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

EU/1/18/1273/002

EU/1/18/1273/004

**13. NUMER SERII**

Numer serii (Lot)

**14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**

**15. INSTRUKCJA UŻYCIA**

**16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE’A**

prasugrel Mylan 10 mg

**17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D**

*tylko pudełko:*

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

**18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA**

*tylko pudełko:*

PC

SN

NN



**INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH ORAZ  
OPAKOWANIACH BEZPOŚREDNICH**

**PUDEŁKO Z BUTELKĄ I ETYKIETA BUTELKI Z TABLETKAMI POWLEKANymi 10 MG**

**1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Prasugrel Mylan 10 mg tabletki powlekane  
prasugrel

**2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ**

Każda tabletki zawiera benzenosulfonian prasugrelu co odpowiada 10 mg prasugrelu.

**3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH**

Zawiera żółcień pomarańczową lak glinowy FCF (E110). Szczegółowe informacje, patrz załączona ulotka.

**4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA**

Tabletki powlekane

28 tabletek powlekanych  
30 tabletek powlekanych  
30 x 1 tabletek powlekanych  
84 tabletki powlekane  
90 tabletek powlekanych  
90 x 1 tabletek powlekanych  
98 tabletek powlekanych

**5. SPOSÓB I DROGA(I) PODANIA**

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.  
Podanie doustne.

**6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W  
MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

**7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**

**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności (EXP)

**9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA**

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C. Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią.

**10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE****11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

Mylan Pharmaceuticals Limited,  
Damastown Industrial Park, Mulhuddart, Dublin 15, DUBLIN, Irlandia

**12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

EU/1/18/1273/009  
EU/1/18/1273/010  
EU/1/18/1273/011  
EU/1/18/1273/012  
EU/1/18/1273/013  
EU/1/18/1273/014  
EU/1/18/1273/015

**13. NUMER SERII**

Numer serii (Lot)

**14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI****15. INSTRUKCJA UŻYCIA****16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE’A**

prasugrel Mylan 10 mg

**17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D**

*tylko pudełko:*  
Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

**18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA**

*tylko pudełko:*

PC

SN

NN

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH**

**BLISTER W PUDEŁKU Z TABLETKAMI POWLEKANymi 10 MG**

**1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Prasugrel Mylan 10 mg tabletki powlekane  
prasugrel

**2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

Mylan Pharmaceuticals Limited,

**3. TERMIN WAŻNOŚCI**

EXP

**4. NUMER SERII**

Lot

**5. INNE**

## **B. ULOTKA DLA PACJENTA**

**Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla użytkownika**  
**Prasugrel Mylan 5 mg tabletki powlekane**  
**Prasugrel Mylan 10 mg tabletki powlekane**  
prasugrel

**Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.**

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.
- Lek ten przepisano ściśle określonej osobie. Nie należy go przekazywać innym. Lek może zaszkodzić innej osobie nawet jeśli objawy jej choroby są takie same.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Patrz punkt 4.

### **Spis treści ulotki**

1. Co to jest lek Prasugrel Mylan i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Prasugrel Mylan
3. Jak stosować lek Prasugrel Mylan
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek Prasugrel Mylan
6. Zawartość opakowania i inne informacje

#### **1. Co to jest lek Prasugrel Mylan i w jakim celu się go stosuje**

Prasugrel Mylan, który zawiera substancję czynną prasugrel, należy do grupy leków zwanych lekami przeciwplatek. Płytki krwi są bardzo małymi komórkami krążącymi we krwi. Gdy dochodzi do uszkodzenia naczynia, na przykład jego nacięcia, płytki krwi łączą się ze sobą, pomagając w wytworzeniu skrzepu. Płytki krwi odgrywają zatem kluczową rolę w zatrzymywaniu krwawienia. Tworzenie się skrzepu w obrębie stwardniałego miażdżycowo naczynia, takiego jak tętnica, może być bardzo niebezpieczne, ponieważ może doprowadzić do odcięcia dopływu krwi, powodując zawał serca (zawał mięśnia sercowego), udar mózgu lub zgon. Obecność skrzepu w tętnicach doprowadzających krew do serca może ograniczyć dopływ krwi i wywołać niestabilną dławicę piersiową (nasilony ból w klatce piersiowej).

Prasugrel Mylan hamuje łączenie się płytek krwi i w ten sposób zmniejsza zagrożenie powstawania skrzepu.

Prasugrel Mylan został przepisany, ponieważ u pacjenta wystąpił zawał mięśnia sercowego lub niestabilna dławica piersiowa, a pacjent był uprzednio poddany zabiegowi udrażniającaemu zablokowane tętnice w sercu. U pacjenta mógł zostać wykonany zabieg, podczas którego umieszczono jeden lub więcej stentów, aby zachować drożność zablokowanej lub zwężonej tętnicy doprowadzającej krew do serca. Prasugrel Mylan zmniejsza ryzyko ponownego zawału mięśnia sercowego, udaru mózgu lub zgonu z powodu jednego z tych zdarzeń. Lekarz prowadzący zaleci również przyjmowanie kwasu acetylosalicylowego (np. aspiryny), który także jest lekiem przeciwplatekowym.

#### **2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Prasugrel Mylan**

##### **Kiedy nie stosować leku Prasugrel Mylan**

- Jeśli u pacjenta stwierdzono uczulenie (nadwrażliwość) na prasugrel lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6). Reakcja alergiczna może objawiać się wysypką, swędzeniem, obrzękiem twarzy, obrzękiem ust lub zadyszka. Jeśli wystąpią takie objawy, należy natychmiast powiedzieć o tym lekarzowi.
- Jeśli u pacjenta występuje stan chorobowy, który obecnie powoduje krwawienie, np. krwawienie

- z żołądka lub jelit.
- Jeśli u pacjenta wystąpił kiedykolwiek udar mózgu lub przemijający napad niedokrwienności (ang. *transient ischaemic attack* - TIA).
- Jeśli u pacjenta występuje ciężka choroba wątroby.

### Ostrzeżenia i środki ostrożności

- **Przed rozpoczęciem stosowania leku Prasugrel Mylan:**

Rozpoczęcie stosowania leku Prasugrel Mylan należy omówić z lekarzem.

Jeśli którakolwiek z sytuacji wymienionych poniżej dotyczy pacjenta, to przed zastosowaniem leku Prasugrel Mylan powinien on poinformować o tym lekarza prowadzącego:

- Jeśli występuje zwiększone ryzyko krwawienia, takie jak:
  - wiek 75 lat lub powyżej. Lekarz prowadzący zaleci dawkę dobową 5 mg, ponieważ u pacjentów w wieku powyżej 75 lat ryzyko wystąpienia krwawień jest większe.
  - ostatnio doznany ciężki uraz
  - ostatnio przebyty zabieg chirurgiczny (również zabieg stomatologiczny)
  - ostatnio przebyte lub nawracające krwawienie z żołądka lub jelit (np. owrzodzenie żołądka lub polipy okrężnicy)
  - masa ciała mniejsza niż 60 kg. Jeśli pacjent waży mniej niż 60 kg, lekarz prowadzący zaleci lek Prasugrel Mylan w dawce dobowej 5 mg.
  - choroba nerek lub choroba wątroby o umiarkowanym nasileniu
  - przyjmowanie niektórych leków (patrz poniżej „Lek Prasugrel Mylan a inne leki”)
  - planowany w następnych siedmiu dniach zabieg chirurgiczny (w tym stomatologiczny). Ze względu na zwiększone ryzyko krwawienia, lekarz może zalecić czasowe odstawienie leku Prasugrel Mylan.
- Jeśli u pacjenta wystąpiły reakcje uczuleniowe (nadwrażliwość) na kłopidogrel lub inne leki przeciwplatekcyjne należy poinformować o tym lekarza przed rozpoczęciem stosowania leku Prasugrel Mylan. Jeśli po przyjęciu leku Prasugrel Mylan wystąpiły reakcje uczuleniowe, takie jak: wysypka, swędzenie, obrzęk twarzy, obrzęk ust lub duszność należy **natychmiast** poinformować o tym lekarza prowadzącego.

- **Podczas stosowania leku Prasugrel Mylan:**

Należy natychmiast poinformować lekarza prowadzącego, jeśli wystąpi stan chorobowy zwany zakrzepową plamicą małopłytkową (lub ang. *Thrombotic Thrombocytopenic Purpura* - TTP), którego objawami są: gorączka, siniaki pod skórą, które mogą wyglądać jak czerwone punktowe plamki, ze współistniejącymi lub nie objawami skrajnego zmęczenia, splątania, zażółcenia skóry lub oczu (żółtaczką) (patrz punkt 4 „Możliwe działania niepożądane”).

### Dzieci i młodzież

Leku Prasugrel Mylan nie należy stosować u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat.

### Lek Prasugrel Mylan a inne leki

Należy powiedzieć lekarzowi o wszystkich lekach przyjmowanych przez pacjenta obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje stosować, również tych, które wydawane są bez recepty, suplementach diety lub lekach ziołowych.

W szczególności należy poinformować lekarza o przyjmowaniu:

- kłopidogrelu (lek przeciwplatekcyjny),
- warfaryny (lek przeciwzakrzepowy)
- „niesteroidowych leków przeciwzapalnych” stosowanych w leczeniu bólu i stanów gorączkowych (takich jak ibuprofen, naproksen, etorykoksyl).

Stosowanie tych leków razem z lekiem Prasugrel Mylan może zwiększyć ryzyko krwawień.

Należy poinformować lekarza o przyjmowaniu morfiny lub innych opioidów (stosowanych w leczeniu

silnego bólu).

Podczas stosowania leku Prasugrel Mylan można stosować tylko takie leki, na których użycie pozwoli lekarz.

### **Ciąża i karmienie piersią**

Jeśli pacjentka jest w ciąży lub karmi piersią, przypuszcza że może być w ciąży lub gdy planuje mieć dziecko, powinna poradzić się lekarza lub farmaceuty przed zastosowaniem tego leku.

Jeśli pacjentka jest w ciąży lub podejrzewa, że jest w ciąży, podczas stosowania leku Prasugrel Mylan powinna poinformować o tym lekarza prowadzącego. Lek Prasugrel Mylan można stosować tylko po omówieniu z lekarzem potencjalnych korzyści i zagrożeń dla nienarodzonego dziecka.

Jeśli pacjentka karmi piersią powinna poradzić się lekarza lub farmaceuty przed zastosowaniem tego leku.

### **Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn**

Jest mało prawdopodobne aby lek Prasugrel Mylan wpływał na zdolność prowadzenia lub obsługi pojazdów mechanicznych.

### **Prasugrel 5 mg Mylan zawiera sód**

Lek zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na tabletkę, to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu”.

### **Prasugrel Mylan 10 mg zawiera żółcień pomarańczową FCF, lak glinowy (E110) i sód**

Żółcień pomarańczowa FCF, lak glinowy (E110) jest barwnikiem, który może powodować reakcje alergiczne.

Lek zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na tabletkę, to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu”.

## **3. Jak stosować lek Prasugrel Mylan**

Ten lek należy zawsze stosować zgodnie z zaleceniami lekarza. W razie wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

Zazwyczaj stosowana dawka prasugrelu to 10 mg na dobę. Należy zacząć leczenie od pojedynczej dawki 60 mg. Jeśli pacjent waży mniej niż 60 kg lub jest starszy niż 75 lat, dawka dobową leku Prasugrel Mylan to 5 mg. Lekarz prowadzący zaleci stosowanie odpowiedniej dawki kwasu acetylosalicylowego (zazwyczaj od 75 mg do 325 mg na dobę).

Lek Prasugrel Mylan można stosować w czasie posiłku lub między posiłkami. Dawkę leku należy przyjmować o tej samej porze każdego dnia. Tabletki nie należy łamać lub kruszyć.

Bardzo ważne jest, aby poinformować lekarza, stomatologa i farmaceutę o stosowaniu leku Prasugrel Mylan.

### **Zastosowanie większej niż zalecana dawki leku Prasugrel Mylan**

Należy natychmiast skontaktować się z lekarzem prowadzącym lub szpitalem z powodu zwiększonego ryzyka krwawienia. Należy pokazać lekarzowi opakowanie leku Prasugrel Mylan.

### **Pominięcie zastosowania leku Prasugrel Mylan**

W przypadku pominięcia przyjęcia dawki o zaplanowanej porze dnia należy przyjąć lek Prasugrel Mylan gdy tylko pacjent sobie o tym przypomni. Jeśli pacjent zapomni przyjąć dawkę leku przez cały dzień, powinien przyjąć następną dawkę leku Prasugrel Mylan następnego dnia o zwykłej porze. Nie należy stosować dawki podwójnej w celu uzupełnienia pominiętej dawki.

### **Przerwanie stosowania leku Prasugrel Mylan**

Nie należy przerywać stosowania leku Prasugrel Mylan bez konsultacji z lekarzem prowadzącym.



Przerwanie stosowania leku Prasugrel Mylan zbyt szybko, może zwiększyć ryzyko zawału serca.

W razie jakichkolwiek wątpliwości związanych ze stosowaniem tego leku należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

#### **4. Możliwe działania niepożądane**

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

Należy natychmiast skontaktować się z lekarzem prowadzącym, jeśli wystąpi:

- nagłe zdrętwienie lub osłabienie ramienia, nogi lub twarzy, zwłaszcza jeśli dotyczy to jednej strony ciała
- nagłe splątanie, trudność w mówieniu lub rozumieniu innych
- nagła trudność w poruszaniu się, utrata równowagi lub koordynacji
- nagłe zawroty głowy lub nagłe ciężkie bóle głowy z niewiadomej przyczyny.

Wszystkie powyższe mogą być objawami udaru mózgu. Udar mózgu jest niezbyt często występującym działaniem niepożądanym u pacjentów przyjmujących lek Prasugrel Mylan, u których nigdy wcześniej nie wystąpił udar lub przemijający napad niedokrwieny mózgu.

Należy również natychmiast skontaktować się z lekarzem prowadzącym, jeśli wystąpi:

- gorączka i siniaki pod skórą, które mogą wyglądać jak czerwone punktowe plamki, ze współwystępującymi lub nie objawami skrajnego zmęczenia, splątania, zażółcenia skóry lub oczu (żółtaczką) (patrz punkt 2 „Informacje ważne przed zastosowaniem leku Prasugrel Mylan”)
- wysypka, swędzenie lub obrzęk twarzy, obrzęk ust lub języka albo duszność. Mogą to być objawy ciężkiej reakcji uczuleniowej (patrz punkt 2 „Informacje ważne przed zastosowaniem leku Prasugrel Mylan”).

Należy w krótkim czasie skontaktować się z lekarzem prowadzącym, jeśli wystąpi:

- krew w moczu
- krwawienie z odbytu, krew w stolcu lub czarny stolec
- niekontrolowane krwawienie, np. z rany

Wszystkie powyższe objawy mogą oznaczać krwawienie, najczęściej występujące działanie niepożądane podczas stosowania leku Prasugrel Mylan. Ciężkie krwawienie, choć występuje niezbyt często, może być zagrażające życiu.

#### **Często występujące działania niepożądane (mogą wystąpić u nie więcej niż 1 na 10 osób)**

- krwawienie z żołądka lub jelit
- krwawienie z miejsca nakłucia igłą
- krwawienie z nosa
- wysypka
- małe czerwone siniaki na skórze (wybroczyny)
- krew w moczu
- krwiak (krwawienie podskórne w miejscu wstrzyknięcia lub domięśniowe powodujące obrzęk)
- małe stężenie hemoglobiny lub mała liczba czerwonych krwinek (niedokrwistość)
- zasinienie

#### **Niezbyt często występujące działania niepożądane (mogą wystąpić u nie więcej niż u 1 na 100 osób)**

- reakcja uczuleniowa (wysypka, swędzenie, obrzęk ust lub języka albo duszność)
- spontaniczne krwawienie do oka, z odbytu, dziąseł lub w brzuchu wokół organów wewnętrznych
- krwawienie po zabiegu chirurgicznym
- kaszel z odpluwaniem krwistej płwociny

- krew w stolcu

#### **Rzadko występujące działania niepożądane (mogą wystąpić u nie więcej niż u 1 na 1000 osób)**

- mała liczba płytek krwi
- krwiniak podskórny (krwawienie podskórne wywołujące obrzęk)

#### **Zgłaszanie działań niepożądanych**

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania” wymienionego w załączniku V. Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

### **5. Jak przechowywać lek Prasugrel Mylan**

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na butelce i na pudełku po EXP. Termin ważności oznacza ostatni dzień danego miesiąca.

Prasugrel Mylan 5 mg: Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C. Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią.

Prasugrel Mylan 10 mg: Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C. Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią.

*Tylko opakowania z blistrami:* Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C. Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę, jak usunąć leki, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

### **6. Zawartość opakowania i inne informacje**

#### **Co zawiera lek Prasugrel Mylan**

- Substancją czynną leku jest prasugrel.

Prasugrel Mylan 5 mg: każda tabletki zawiera benzenosulfonian prasugrelu co odpowiada 5 mg prasugrelu.

Prasugrel Mylan 10 mg: każda tabletki zawiera benzenosulfonian prasugrelu co odpowiada 10 mg prasugrelu.

- Pozostałe składniki leku to:

Prasugrel Mylan 5 mg: celuloza mikrokrystaliczna, mannitol, krospowidon, krzemionka koloidalna bezwodna, magnezu stearynian, alkohol poliwinylowy, talk, tytanu dwutlenek (E171), glicerolu kaprynian monokaprylanu, sodu laurylosiarczan, żelaza tlenek żółty (E172).

Prasugrel Mylan 10 mg: celuloza mikrokrystaliczna, mannitol, krospowidon, krzemionka koloidalna bezwodna, magnezu stearynian, alkohol poliwinylowy, talk, tytanu dwutlenek (E171), glicerolu kaprynian monokaprylanu, sodu laurylosiarczan, żelaza tlenek żółty (E172), żółcień pomarańczowa FCF, lak glinowy (E110), żelaza tlenek czerwony (E172).

#### **Jak wygląda lek Prasugrel Mylan i co zawiera opakowanie**

Prasugrel Mylan 10 mg: beżowa, powlekana, obustronnie wypukła tabletki w kształcie kapsułki, o wymiarach 11,15 mm x 5,15 mm, z wytłoczeniem "PH4" na jednej stronie i "M" na drugiej stronie. Lek ten jest dostępny w plastikowych butelkach zawierających środek osuszający i 28 lub 30 tabletek

powlekanych oraz w blisterach w opakowaniach zawierających 28, 30, 84, 90, 98 tabletek powlekanych i w blisterach perforowanych zawierających 30 x 1 i 90 x 1 tabletek powlekanych.

Prasugrel Mylan 5 mg: żółta, powlekana, obustronnie wypukła tabletkę w kształcie kapsułki, o wymiarach 8,15 mm x 4,15 mm, z wytłoczeniem "PH3" na jednej stronie i "M" na drugiej stronie. Lek ten jest dostępny w plastikowych butelkach zawierających środek osuszający i 28 lub 30 tabletek powlekanych oraz w blisterach w opakowaniach zawierających 28, 30, 84 lub 98 tabletek powlekanych.

**Nie jeść ani nie usuwać środka osuszającego** zawartego w butelce.  
Nie wszystkie wielkości opakowań mogą znajdować się w obrocie.

#### **Podmiot odpowiedzialny**

Mylan Pharmaceuticals Limited,  
Damastown Industrial Park, Mulhuddart, Dublin 15, DUBLIN, Irlandia

#### **Wytwórca**

Mylan Hungary Kft  
Mylan utca 1, Komárom, 2900, Węgry

McDermott Laboratories Limited t/a Gerard Laboratories  
35/36 Baldoyle Industrial Estate, Grange State, Dublin 13, Irlandia

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji należy zwrócić się do miejscowego przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego:

#### **België/Belgique/Belgien**

Mylan bvba/sprl  
Tél/Tel: + 32 (0)2 658 61 00

#### **Lietuva**

Mylan Healthcare 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 Healthcare CZ s.r.o  
Tel: + 420 222 004 400

#### **Magyarország**

Mylan EPD Kft  
Tel: + 36 1 465 2100

#### **Danmark**

Viatis ApS  
Tlf: +45 28 11 69 32

#### **Malta**

V.J. Salomone Pharma Ltd  
Tel: + 356 21 22 01 74

#### **Deutschland**

Viatis Healthcare GmbH  
Tel: +49 800 0700 800

#### **Nederland**

Mylan BV  
Tel: +31 (0)20 426 3300

#### **Eesti**

BGP Products Switzerland GmbH Eesti  
filiaal  
Tel: + 372 6363 052

#### **Norge**

Viatis AS  
Tlf: + 47 66 75 33 00

#### **Ελλάδα**

Generics Pharma Hellas ΕΠΕ  
Τηλ: +30 210 993 6410

#### **Österreich**

Arcana Arzneimittel GmbH  
Tel: +43 1 416 2418

**España**

Viatriis Pharmaceuticals, S.L.U.  
Tel: + 34 900 102 712

**France**

Viatriis Santé  
Tel: +33 4 37 25 75 00

**Hrvatska**

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

**Ireland**

Mylan Ireland Limited  
Tel: +353 1 8711600

**Ísland**

Icepharma hf  
Sími: +354 540 8000

**Italia**

Mylan Italia S.r.l.  
Tel: + 39 02 612 46921

**Κύπρος**

Varnavas Hadjipanayis Ltd  
Τηλ: +357 2220 7700

**Latvija**

Mylan Healthcare SIA  
Tel: +371 676 055 80

**Polska**

Mylan Healthcare Sp. z o.o.  
Tel: + 48 22 546 64 00

**Portugal**

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

**România**

BGP Products SRL  
Tel: +40 372 579 000

**Slovenija**

Mylan Healthcare d.o.o.  
Tel: + 386 1 23 63 180

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

Viatriis Oy  
Puh/Tel: + 358 20 720 9555

**Sverige**

Viatriis AB  
Tel: + 46 (0)8 630 19 00

**United Kingdom (Northern Ireland)**

Mylan IRE Healthcare Limited  
Tel: +353 18711600

**Data ostatniej aktualizacji ulotki:** {MM/RRRR}

**Inne źródła informacji**

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków  
<http://www.ema.europa.eu>