

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Sigrada, 5 mg, tabletki powlekane
Sigrada, 10 mg, tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletka powlekana zawiera 5 mg lub 10 mg prasugrelu.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu

Każda tabletka powlekana o mocy 5 mg zawiera 1,5 mg laktozy.

Każda tabletka powlekana o mocy 10 mg zawiera 3,0 mg laktozy.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka powlekana (tabletki)

5 mg, tabletki powlekane:

Jasnobrązowożółte, owalne, obustronnie wypukłe tabletki powlekane, wymiary 8,5 mm x 4,5 mm.

10 mg, tabletki powlekane:

Różowe, owalne, lekko obustronnie wypukłe tabletki powlekane, wymiary 10,5 mm x 5,5 mm.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy Sigrada 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 leczniczym Sigrada 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 leczniczym Sigrada powinni również przyjmować codziennie ASA (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 leczniczego Sigrada, 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 leczniczego Sigrada jest wskazane ze względów klinicznych (patrz punkty 4.4 i 5.1).

Pacjenci w wieku ≥ 75 lat

Na ogół nie zaleca się stosowania produktu leczniczego Sigrada u pacjentów w wieku ≥ 75 lat. Leczenie można rozpocząć jedynie po przeprowadzeniu dokładnej analizy korzyści i ryzyka przez lekarza prowadzącego (patrz punkt 4.4). Jeśli produkt leczniczy Sigrada stosowany jest w tej grupie wiekowej, należy podać pojedynczą dawkę nasycającą 60 mg i kontynuować leczenie mniejszą dawką podtrzymującą 5 mg. Pacjenci w wieku ≥ 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 leczniczym Sigrada 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 ≥ 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 leczniczego Sigrada u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (stopnia C w klasyfikacji Child-Pugh) jest przeciwwskazane.

Dzieci i młodzież

Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności prasugrelu 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. Produkt leczniczy Sigrada może być przyjmowany wraz z posiłkiem lub niezależnie od niego. Podanie na czczo dawki nasycającej prasugrelu 60 mg może spowodować szybsze uzyskanie początku działania produktu (patrz punkt 5.2). Nie należy kruszyć lub przełamywać tabletki.

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 niedokrwienności (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 krwawień

W badaniu klinicznym 3 fazy (TRITON) głównymi kryteriami wyłączenia były: zwiększone ryzyko krwawienia, niedokrwistość, małopłytkowość, patologiczne zmiany wewnątrznaczyniowe 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 ciężkie i niewielkie krwawienia. 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 nad ryzykiem wystąpienia ciężkiego krwawienia. Dotyczy to szczególnie pacjentów:

- w wieku ≥ 75 lat (patrz poniżej).
- ze skłonnością do krwawień (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, właściwe może być przetoczenie płytek krwi.

Na ogół nie zaleca się stosowania produktu leczniczego Sigrada u pacjentów w wieku ≥ 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 nad ryzykiem 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 zaburzeniami czynności nerek (w tym ze schyłkową chorobą nerek) oraz pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby o umiarkowanym nasileniu jest ograniczone. U tych pacjentów może występować zwiększone ryzyko krwawienia, dlatego należy zachować ostrożność w przypadku stosowania prasugrelu u tych 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 nietypowe krwawienia (miejsce wystąpienia krwawienia i czas trwania).

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), 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 zaplanowaniem zabiegu chirurgicznego lub rozpoczęciem stosowania jakiegokolwiek nowego produktu leczniczego. Jeśli pacjent ma być poddany planowemu zabiegowi chirurgicznemu, a działanie przeciwplatek nie jest pożądane, stosowanie prasugrelu 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 (trzykrotnie) (patrz punkt 4.8). Korzyści i zagrożenia związane ze stosowaniem prasugrelu należy dokładnie rozważyć w przypadku 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, włączając pacjentów, u których w wywiadzie wystąpiła nadwrażliwość na kłopidogrel. Należy monitorować występowanie objawów nadwrażliwości u pacjentów uczulonych na pochodne tienopirydyny (patrz punkt 4.8).

Zakrzepowa plamica małopłytkowa (ang. Thrombotic Thrombocytopenic Purpura - TTP)

Zgłaszano występowanie zakrzepowej plamicy małopłytkowej TTP po zastosowaniu prasugrelu. TTP jest poważnym 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).

Produkt leczniczy Sigrada zawiera laktozę. Produkt leczniczy nie powinien być stosowany u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, brakiem laktazy lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy.

Produkt leczniczy Sigrada 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 prasugrelu 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 długotrwale stosowanymi niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi. Ze względu na możliwość zwiększonego ryzyka wystąpienia krwawień należy zachować ostrożność w przypadku jednoczesnego przyjmowania długotrwale stosowanych niesteroidowych leków przeciwzapalnych (w tym inhibitorów COX-2) i produktu leczniczego Sigrada (patrz punkt 4.4).

Produkt leczniczy Sigrada może być stosowany jednocześnie z produktami leczniczymi metabolizowanymi przez enzymy cytochromu P450 (w tym statyny) lub produktami leczniczymi zwiększającymi bądź hamującymi aktywność enzymów cytochromu P450. Produkt Sigrada 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

niskocząsteczkową, biwalirudyną i inhibitorami GP IIb/IIIa (nie są dostępne dane dotyczące rodzaju stosowanego inhibitora GP IIb/IIIa) i nie obserwowano istotnych klinicznie interakcji niepożądanych.

Wpływ innych produktów leczniczych na produkt leczniczy Sigrada

Kwas acetylosalicylowy

Produkt leczniczy Sigrada należy podawać w skojarzeniu z kwasem acetylosalicylowym (ang. ASA). Pomimo, że możliwe jest wystąpienie interakcji farmakodynamicznych z ASA powodujących zwiększone ryzyko krwawień, wyniki potwierdzające skuteczność i bezpieczeństwo prasugrelu uzyskano 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 leczniczego Sigrada 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 H₂) lub lanzoprazolu (inhibitora pompy protonowej) nie powodowało zmiany pola pod krzywą AUC i T_{max} aktywnego metabolitu prasugrelu, ale zmniejszało C_{max} odpowiednio o 14% i 29%. W badaniu 3 fazy prasugrel podawano niezależnie od jednoczesnego leczenia inhibitorami pompy protonowej lub antagonistami receptora H₂. Podanie dawki nasycającej prasugrelu 60 mg bez jednoczesnego zastosowania leków z grupy inhibitorów pompy protonowej może zapewnić szybszy początek działania produktu leczniczego.

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_{max} aktywnego metabolitu prasugrelu, ale zmniejszało C_{max} 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 P2Y₁₂, 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

morfina. U pacjentów z ostrym zespołem wieńcowym, u których nie można odstawić morfiny, a szybką inhibicję P2Y12 uznaje się za kluczową, można rozważyć pozajelitowe podawanie inhibitora P2Y12.

Wpływ produktu leczniczego Sigrada 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 prasugrelu (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 klinicznych z udziałem kobiet w ciąży lub karmiących piersią.

Ciąża

Badania na zwierzętach nie wykazują bezpośredniego ani pośredniego szkodliwego wpływu na przebieg ciąży, rozwój zarodka (płod), przebieg porodu lub rozwój pourodzeniowy (patrz punkt 5.3). Ponieważ na podstawie badań dotyczących rozrodczości u zwierząt nie zawsze można przewidzieć odpowiedź u ludzi, prasugrel 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 samicy. 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/m²).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Nie należy oczekiwać, aby prasugrel miał jakikolwiek lub znaczący wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

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 kłopotogrelem badaniu (TRITON), w którym 6741 pacjentów było leczonych prasugrelem (dawka nasycająca 60 mg i podtrzymująca dobowe dawki 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

klopidogrelu. Najczęstszym działaniem niepożądanym występującym w przypadku stosowania obu leków i prowadzącym do przerwania leczenia było krwawienie (2,5% dla prasugrelu i 1,4% dla klopidogrelu).

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 CABGa (% pacjentów)

Zdarzenie	Wszyscy pacjenci z ACS		UA/NSTEMI		STEMI	
	Prasugrel ^b + ASA (N = 6741)	Klopidogrel ^b + ASA (N = 6716)	Prasugrel ^b + ASA (N = 5001)	Klopidogrel ^b + ASA (N = 4980)	Prasugrel ^b + ASA (N = 1740)	Klopidogrel ^b + ASA (N = 1736)
TIMI ciężkie krwawienia ^c	2,2	1,7	2,2	1,6	2,2	2,0
Zagrażające życiu ^d	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 ^e	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 ^f	2,4	1,9	2,3	1,6	2,7	2,6

a Główne dodatkowe 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 ≥ 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 rzędzie.

e ICH = krwotok śródczaszkowy.

f Klinicznie jawne krwawienie połączone ze zmniejszeniem stężenia hemoglobiny ≥ 3 g/dl ale < 5 g/dl.

Pacjenci w wieku ≥ 75 lat

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

Wiek	Prasugrel 10 mg	Klopidogrel 75 mg
≥ 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) ^a	1,3% (0,1% śmiertelnych)
	Prasugrel 5 mg	Klopidogrel 75 mg
≥ 75 lat (N=2060)**	2,6% (0,3% śmiertelnych)	3,0% (0,5% śmiertelnych)

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

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

^a 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:

Wiek	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) ^a	1,6% (0,2% śmiertelnych)
	Prasugrel 5 mg	Klopidogrel 75 mg
< 60 kg (N=1391)**	1,4% (0,1% śmiertelnych)	2,2% (0,3% śmiertelnych)

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

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

^a 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 zmniejszała się do 11,3% (u 9 na 80

pacjentów) w grupie leczonej prasugrelem i 3,4% (u 3 na 89 pacjentów) w grupie leczonej kłopidogrelem. 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^a (N=2037) %	Prasugrel w czasie PCI^a (N=1996) %
TIMI ciężkie krwawienia ^b	1,3	0,5
Zagrażające życiu ^c	0,8	0,2
Zakończone zgonem	0,1	0,0
Objawowe ICH ^d	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 ^e	1,7	0,6

^a Stosowano odpowiednio inne standardowe terapie. Protokół badania klinicznego przewidywał przyjmowanie przez wszystkich pacjentów aspiryny i codziennej dawki podtrzymującej prasugrelu.

^b Krwotok śródczaszkowy lub każde inne klinicznie jawne krwawienie połączone ze zmniejszeniem stężenia hemoglobiny ≥ 5 g/dl.

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

^d ICH = krwotok śródczaszkowy.

^e Klinicznie jawne krwawienie połączone ze zmniejszeniem stężenia hemoglobiny ≥ 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 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 ($\geq 1/1\,000$ do $\leq 1/100$); rzadko ($\geq 1/10\,000$ do $\leq 1/1\,000$); bardzo rzadko ($\leq 1/10\,000$); nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Tabela 2: Powikłania krwotoczne oraz działania niepożądane niezwiązane z krwawieniem

<u>Klasyfikacja układów i narządów</u>	<u>Często</u>	<u>Niezbyt często</u>	<u>Rzadko</u>	<u>Częstość nieznana</u>

<i>Zaburzenia krwi i układu chłonnego</i>	<u>Niedokrwistość</u>		<u>Trombocytopenia</u>	<u>Zakrzepowa</u> <u>plamica</u> <u>małopłytkowa</u> <u>(TTP) - patrz</u> <u>punkt 4.4</u>
<i>Zaburzenia układu immunologicznego</i>		<u>Nadwrażliwość,</u> <u>w tym obrzęk</u> <u>naczynioruchowy</u>		
<i>Zaburzenia oka</i>		<u>Krwotok do oka</u>		
<i>Zaburzenia naczyniowe</i>	<u>Krwiak</u>			
<i>Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia</i>	<u>Krwawienie z</u> <u>nosa</u>	<u>Krwiopłucie</u>		
<i>Zaburzenia żołądka i jelit</i>	<u>Krwotok w</u> <u>obřębie</u> <u>żołądka i jelit</u>	<u>Krwotok do</u> <u>przestrzeni</u> <u>zaotrzewnowej</u> <u>Krwotok z</u> <u>odbytu</u> <u>Obecność</u> <u>świeżej krwi w</u> <u>kale</u> <u>Krwawienie</u> <u>dziąseł</u>		
<i>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej</i>	<u>Wysypka</u> <u>Siniak</u>			
<i>Zaburzenia nerek i dróg moczowych</i>	<u>Krwiomocz</u>			
<i>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania</i>	<u>Krwiak w</u> <u>miejscu</u> <u>nakłucia</u> <u>naczynia</u> <u>krwionośnego</u> <u>Krwotok w</u> <u>miejscu</u> <u>nakłucia</u>			
<i>Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach</i>	<u>Stłuczenie</u>	<u>Krwotok po</u> <u>zabiegu</u>	<u>Krwiak</u> <u>podskórny</u>	

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

TIA lub udar mózgu w wywiadzie	Prasugrel	Klopidogrel
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 Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych:

Al. Jerozolimskie 181C, 02-222 Warszawa

Tel.: + 48 22 49 21 301

Faks: + 48 22 49 21 309

Strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Objawy

Przedawkowanie prasugrelu może spowodować wydłużenie czasu krwawienia i w następstwie powikłania krwotoczne.

Postępowanie w przypadku przedawkowania

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: leki 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 P2Y₁₂ 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 pacjentów ze stabilną postacią miażdżycy u 89% osób po 1 godzinie osiąga się co najmniej 50% zahamowanie agregacji płytek krwi. Zależne od prasugrelu zahamowanie agregacji płytek krwi wykazuje małą zmienność międzyosobniczą (9%) i wewnątrzosobniczą (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 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 grupach równoległych, w którym uczestniczyło 13 608 pacjentów. W badaniu uczestniczyli pacjenci, z rozpoznaniem ostrym zespołem wieńcowym (UA, NSTEMI, STEMI) umiarkowanego lub wysokiego ryzyka, poddawani 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 być 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 przyporządkowanych 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 (od 75 mg do 325 mg). 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 niskocząsteczkowa, biwalirudyna lub inne).

Pierwszorzędowy punkt końcowy stanowił czas do wystąpienia po raz pierwszy zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych (ang. CV), zawału mięśnia sercowego niezakończony zgonem (ang. 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 nad 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 pierwszorzędowego 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 ≥ 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 niskocząsteczkowej, biwalirudyny, dożylnych leków z grupy inhibitorów GP IIb/IIIa, leków zmniejszających stężenie lipidów, antagonistów receptorów betaadrenergicznych oraz inhibitorów konwertazy angiotensyny. Skuteczność prasugrelu była niezależna również od dawki ASA (od 75 mg do 325 mg przyjmowanej raz na dobę). Podczas badania TRITON nie było dozwolone przyjmowanie doustnych leków przeciwzakrzepowych, leków przeciwplatekcyjnych innych niż oceniane w badaniu oraz długotrwale stosowanych niesteroidowych leków przeciwzapalnych. W porównaniu z kłopidogrelem w całej populacji pacjentów z ostrymi zespołami wieńcowymi stosowanie prasugrelu było związane z mniejszą częstością zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawału mięśnia sercowego niezakończonych zgonem lub udaru mózgu niezakończonych 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 pierwszorzędowego i wszystkich złożonych drugorzędowych punktów końcowych.

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

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

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

Zdarzenia	Prasugrel + ASA	Kłopidogrel + ASA	Współczynnik ryzyka (HR) (95% CI)	Wartość p
Wszyscy pacjenci z ostrymi zespołami wieńcowymi	(N = 6813) %	(N = 6795) %	0,812 (0,732,	< 0,001

Złożony pierwszorzędowy punkt końcowy Zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawał mięśnia sercowego niezakończony zgonem lub udar niezakończony zgonem	9,4	11,5	0,902)	
Pierwszorzędowy punkt końcowy				
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
UA/NSTEMI Złożony pierwszorzędowy punkt końcowy	(N = 5044) %	(N = 5030) %		
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
STEMI Złożony pierwszorzędowy punkt końcowy	(N = 1769) %	(N = 1765) %		
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 kłopidogrelem. 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 niedokrwienego 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 u 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 3,28% 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 w okresie wczesnym, jak i po 30 dniach u pacjentów po implantacji stentów metalowych oraz uwalniających lek przeciwproliferacyjny.

Podczas analizy w grupie pacjentów, którzy przeżyli epizod niedokrwienności, 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 niezakończonych zgonem, udaru mózgu niezakończonych 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 w porównaniu z kłopidogrelem u 22 osób mniej 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 z kłopidogrelem. 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 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 ≥ 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 ≥ 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 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 ≥ 75 lat i 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 pacjentów ze stabilnymi zmianami miażdżycowymi i pacjentów poddawanych przezskórnym interwencjom wieńcowym.

Wchłanianie

Wchłanianie i metabolizm prasugrelu zachodzą szybko. Maksymalne stężenia osoczowe (C_{max}) 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 bogatofatowych lub wysokokalorycznych. Powodowało to zmniejszenie wartości C_{max} o 49%, a czas do osiągnięcia C_{max} (T_{max}) 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 wydalone 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 zahamowanie 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 (≥ 75 lat) w porównaniu do osób w wieku < 75 lat. U pacjentów ≥ 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 u osób ze stabilną miażdżycą tętnic, średnia wartość AUC aktywnego metabolitu u pacjentów w wieku ≥ 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 przeciwplatekcyjne dawki 5 mg było zmniejszone, ale porównywalne do dawki 10 mg.

Zaburzenia 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 i u zdrowych osób. Nie badano farmakokinetyki i farmakodynamiki prasugrelu u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby. Nie należy stosować prasugrelu u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkt 4.3).

Zaburzenia czynności nerek

Modyfikacja dawki nie jest konieczna u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek, w tym u pacjentów ze schyłkową niewydolnością nerek. Farmakokinetyka prasugrelu i stopień zahamowania agregacji płytek krwi, były podobne u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek o umiarkowanym nasileniu (GFR $30 < 50$ ml/minutę/1,73m²) 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_{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 do osób o masie ciała ≥ 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 u 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 ≥ 60 kg przyjmujących prasugrel w dawce 10 mg, a działanie przeciwplatekcyjne 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 osób o pochodzeniu latynoamerykańskim jest porównywalna do

ekspozycji u osób rasy kaukaskiej. Nie zaleca się modyfikacji dawki na podstawie samej przynależności etnicznej.

Płeć

U zdrowych osób i 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^2), 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^2) 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

Makrogol 4000

Poloksamer 188

Kwas fumarowy – *do ustalenia pH*

Kroskarmeloza sodowa

Krzemionka hydrofobowa koloidalna

Mannitol (E 421)

Magnezu stearynian

Otoczka tabletki

Gotowa mieszanka:

Hypromeloza 15cP

Laktoza jednowodna

Tytanu dwutlenek (E 171)

Triacetyna

Żelaza tlenek, żółty (E 172) – tylko dla tabletek powlekanych 5 mg

Żelaza tlenek, czerwony (E 172) – tylko dla tabletek powlekanych 10 mg

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

Sigrada, 5 mg, tabletki powlekane

18 miesięcy

Sigrada, 10 mg, tabletki powlekane

2 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C.

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blister (OPA/Aluminium/PE+środek pochłaniający wilgoć/Aluminium/PE): 14, 28, 30, 56, 60, 84, 90 i 98 tabletek powlekanych, w pudełku tekturowym.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Brak specjalnych wymagań dotyczących usuwania.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Sigrada, 5 mg, tabletki powlekane

Pozwolenie nr 25378

Sigrada, 10 mg, tabletki powlekane

Pozwolenie nr 25379

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 27 maja 2019 r.

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia:

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