

## CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

### 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Ugramel, 5 mg, tabletki powlekane.  
Ugramel, 10 mg, tabletki powlekane.

### 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Ugramel, 5 mg, tabletki powlekane.  
Każda tabletkę zawiera 5 mg prasugrelu (w postaci chlorowodoru).  
Substancja pomocnicza o znanym działaniu:  
każda tabletkę zawiera 1,8 mg laktozy (w postaci jednowodnej).

Ugramel, 10 mg, tabletki powlekane.  
Każda tabletkę zawiera 10 mg prasugrelu (w postaci chlorowodoru).  
Substancja pomocnicza o znanym działaniu:  
każda tabletkę zawiera 3,6 mg laktozy (w postaci jednowodnej).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

### 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletkę powlekana.

Ugramel, 5 mg, tabletki powlekane.  
Biała lub prawie biała, okrągła tabletkę powlekana z wytłoczeniem „5” na jednej stronie, o średnicy około 6,1mm.  
Ugramel, 10 mg, tabletki powlekane.  
Biała lub prawie biała, podłużna tabletkę powlekana, o wymiarach 10,6 mm x 5,4 mm.

### 4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

#### 4.1 Wskazania do stosowania

Ugramel 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 Ugramel 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 Ugramel 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 Ugramel, 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 Ugramel jest wskazane ze względów klinicznych (patrz punkt 4.4 i 5.1).

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

Nie zaleca się stosowania produktu Ugramel 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 Ugramel 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 Ugramel 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 Ugramel 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. Ugramel 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 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 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 krwawień

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 ciężkie i niewielkie krwawienia. Dlatego stosowanie produktu Ugramel u pacjentów ze zwiększonym ryzykiem krwawienia należy rozważać jedynie w sytuacji, jeśli uzna się, że korzyści wynikające z zapobiegania zdarzeniom niedokrwiennym przewyższają nad ryzykiem wystąpienia ciężkiego krwawienia. Dotyczy to szczególnie pacjentów:

- w wieku  $\geq 75$  lat (patrz poniżej),
- ze skłonnością do krwawień (np. związaną z niedawno przebyłym urazem, niedawno przebyłym 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 produktu Ugramel, może być pomocne przetoczenie płytek krwi.

Nie zaleca się stosowania produktu Ugramel 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 niedokrwiennym 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 niecodzienne 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 przezskórnej 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 leku. Jeśli pacjent ma być poddany planowemu zabiegowi chirurgicznemu, a działanie przeciwplatekcyjne nie jest pożądane, stosowanie produktu Ugramel 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 naczyńioruchowy

Zgłaszano przypadki reakcji nadwrażliwości, w tym obrzęku naczyńioruchowego, u pacjentów otrzymujących prasugrel, włączając pacjentów, u których w wywiadzie wystąpiła nadwrażliwość na klopidoogrel. 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).

### Laktoza

Pacjenci z rzadkimi dziedzicznymi zaburzeniami związanymi z nietolerancją galaktozy, niedoborem laktazy typu Lapp lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy, nie powinni przyjmować tego produktu leczniczego.

## **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

produktu Ugramel i długotrwanie stosowanych niesteroidowych leków przeciwzapalnych (w tym inhibitorów COX-2) (patrz punkt 4.4)

Ugramel 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. Ugramel 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 H<sub>2</sub>. 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 prasugrel

##### *Kwas acetylosalicylowy*

Ugramel należy podawać 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 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 Ugramel 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 Ugramel 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 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<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 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 morfiną. U pacjentów z ostrym zespołem wieńcowym, u których nie można odstawić morfiny, a szybkie hamowanie P2Y12 uznaje się za kluczowe, można rozważyć podawanie inhibitora P2Y12 pozajelitowo.

#### Wpływ prasugrelu 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 Ugramel (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. cyklofosamid, 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 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 Ugramel 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

Nie należy oczekiwać aby prasugrel miał jakikolwiek lub znaczący 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 podtrzymująca dobową dawkę 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 kłopidogrel. 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 kłopidogrelu). Krwawienia wtórne występowały najczęściej w miejscu nakłucia tętnicy (1,3% dla prasugrelu i 1,2% dla kłopidogrelu).

**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)	Kłopidogrel <sup>b</sup> +ASA (N = 6716)	Prasugrel <sup>b</sup> +ASA (N = 5001)	Kłopidogrel <sup>b</sup> +ASA (N = 4980)	Prasugrel <sup>b</sup> +ASA (N = 1740)	Kłopidogrel <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 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  $\geq 5$  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 rzędzie.

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

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)
	Prasugrel 5 mg	Klopidogrel 75 mg
$\geq 75$ 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)
$\geq 60$ kg (N=12672)*	4,2% (0,3% śmiertelnych)	3,3% (0,1% śmiertelnych)
$\geq 60$ kg (N=7845)**	2,2% (0,2% śmiertelnych) <sup>a</sup>	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 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  $\geq 75$  lat

#### Pacjenci o masie ciała $\geq 60$ kg i w wieku $< 75$ lat

W grupie pacjentów  $\geq 60$  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 kłopidogrelem. 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 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 <sup>a</sup> (N=2037) %	Prasugrel w czasie PCI <sup>a</sup> (N=1996) %
TIMI ciężkie krwawienia <sup>d</sup>	1,3	0,5
Zagrażające życiu <sup>c</sup>	0,8	0,2
Zakończone zgonem	0,1	0,0
Objawowe ICH <sup>a</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 codziennej dawki podtrzymującej prasugrelu.

<sup>b</sup> Krwotok śródczaszkowy lub każde inne klinicznie jawne krwawienie połączone ze zmniejszeniem stężenia hemoglobiny ≥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 rzędzie. <sup>d</sup> ICH = krwotok śródczaszkowy.

<sup>e</sup> 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 (≥ 1/10); często (≥ 1/100 do < 1/10); niezbyt często (≥ 1/1000 do ≤ 1/100); rzadko (≥ 1/10 000 do ≤ 1/1 000); bardzo rzadko (≤ 1/10 000); nieznaną (częstość 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 plamica małopłytkowa (TTP) - patrz punkt 4.4
Zaburzenia układu immunologicznego		Nadwrażliwość, w tym obrzęk naczynioruchowy		
Zaburzenia oka		Krwotok do oka		
Zaburzenia naczyńiowe	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 niedokrwieny (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 181 C, PL-02-222 Warszawa Tel.: + 48 22 49 21 301, Faks: +48 22 49 21 309, e-mail: ndl@urpl.gov.pl.

## 4.9 Przedawkowanie

Przedawkowanie produktu Ugramel 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: 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  $\mu$ M ADP i w ciągu 30 minut przy zastosowaniu 20  $\mu$ M ADP. Najsilniejsze zahamowanie agregacji płytek krwi indukowanej przez ADP związane z działaniem prasugrelu wynosi 83% przy zastosowaniu 5  $\mu$ M ADP i 79% przy zastosowaniu 20  $\mu$ M 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  $\mu$ M i 20  $\mu$ M ADP. Średnia wartość zahamowania agregacji płytek krwi w stanie równowagi leku wynosiła 74% i 69% odpowiednio dla 5  $\mu$ M i 20  $\mu$ M 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  $\geq$  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 klopidoogrel 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

#### *Ostre zespoły wieńcowe (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 wielośrodkowym, międzynarodowym badaniem z podwójnie ślełą 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 (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 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  $\geq 65$  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 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 (75-325 mg 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 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 pierwszorzędowego 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 z współistniejącą cukrzycą, STEMI, zwiększonym ryzykiem zakrzepicy w stencie lub nawracającymi objawami.

**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
<b>Wszyscy pacjenci z ostrymi zespołami wieńcowymi</b>	<b>(N = 6813) %</b>	<b>(N = 6795) %</b>		
<b>Złożony pierwszorzędowy 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>Pierwszorzędowy 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 pierwszorzędowy 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 pierwszorzędowy punkt końcowy</b>	<b>%</b>	<b>%</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

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

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 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 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 niedokrwienny, 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 niezakończonego zgonem, udaru mózgu niezakończonego 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  $\geq 75$  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 pacjentów otrzymujących kłopidogrel w dawce 75 mg. Prasugrel w dawce 5 mg wykazywał silniejsze działanie przeciwplatek niż kłopidogrel w dawce 75 mg. Należy zachować ostrożność w przypadku stosowania prasugrelu u pacjentów w wieku  $\geq 75$  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 osocze ( $C_{max}$ ) 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 bogatobiałkowych 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 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 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 ( $\geq 75$  lat) w porównaniu do osób 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 u 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 przeciwpłytkowe 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/min/1,73m<sup>2</sup>) 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  $\geq 60$  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 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  $\geq 60$  kg przyjmujących prasugrel w dawce 10 mg, a działanie przeciwpłytkowe 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<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:

Mannitol  
Celuloza mikrokrystaliczna (112, 200)  
Laktoza jednowodna  
Magnezu stearynian

#### Otoczka tabletki:

Hypromeloza 2910/5  
Makrogol 6000  
Tytanu dwutlenek (E171) Talk

### **6.2 Niezgodności farmaceutyczne**

Nie dotyczy.

### **6.3 Okres ważności**

2 lata.

#### **6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania**

Przechowywać w temperaturze poniżej 25°C. Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią i światłem.

#### **6.5 Rodzaj i zawartość opakowania**

Tabletki powlekane pakowane w atmosferze azotu w blistry z folii OPA/Aluminium/PVC/Aluminium w tekturowym pudełku.

Ugramel, 5 mg, tabletki powlekane

Wielkość opakowania: 28, 30 lub 98 tabletek powlekanych.

Ugramel, 10 mg, tabletki powlekane

Wielkość opakowania: 28, 30 lub 98 tabletek powlekanych.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

#### **6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania**

Brak szczególnych wymagań.

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

Zentiva k.s., U kabelovny 130, Dolní Měcholupy, 102 37 Praga 10, Republika Czeska.

#### **8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu:

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