

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Eliskardia 10 mg comprimate filmate

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare comprimat filmat conține prasugrel 10 mg.

Excipient cu efect cunoscut

Fiecare comprimat filmat conține lactoză 3,0 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat filmat (comprimat)

Comprimate filmate de culoare roz, ovale, ușor biconvexe, dimensiuni: 10,5 mm × 5,5 mm.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Eliskardia, administrat concomitent cu acidul acetilsalicilic (AAS), este indicat pentru prevenirea evenimentelor aterotrombotice la pacienții adulți cu sindrom coronarian acut (adică, angină instabilă, infarct miocardic fără supradenivelare de segment ST [UA/NSTEMI] sau infarct miocardic cu supradenivelare de segment ST [STEMI]) la care se efectuează o intervenție coronariană percutanată (PCI) primară sau amânată.

Pentru mai multe informații vezi pct. 5.1.

4.2 Doze și mod de administrare

Doze

Adulți

Tratamentul cu Eliskardia trebuie inițiat cu o doză unică de încărcare de 60 mg și apoi continuat cu 10 mg o dată pe zi. În cazul pacienților cu UA/NSTEMI, unde angiografia coronariană se efectuează în decurs de 48 ore de la internare, doza de încărcare trebuie administrată numai în timpul PCI (vezi pct. 4.4, 4.8 și 5.1). La pacienții la care se administrează Eliskardia trebuie să se administreze și AAS (75 mg până la 325 mg pe zi).

La pacienții cu sindrom coronarian acut (SCA) la care se efectuează o intervenție PCI, întreruperea prematură a administrării oricărui medicament antiplachetar, inclusiv Eliskardia, poate determina un risc crescut de tromboză, infarct miocardic sau deces, din cauza bolii de fond a pacientului. Se recomandă ca tratamentul să fie continuat timp de până la 12 luni, cu excepția cazurilor în care întreruperea administrării Eliskardia este indicată din punct de vedere clinic (vezi pct. 4.4 și 5.1).

Pacienți cu vârsta ≥ 75 ani

Utilizarea Eliskardia la pacienți cu vârsta ≥ 75 ani nu este, în general, recomandată. Dacă, după o evaluare individuală atentă a raportului risc/beneficiu realizată de către medicul curant (vezi pct. 4.4), este considerat necesar tratamentul pacienților din grupa de vârstă ≥ 75 ani, după administrarea dozei de încărcare de 60 mg trebuie prescrisă o doză mai mică de întreținere, de 5 mg. Pacienții cu vârsta ≥ 75 ani au sensibilitate mai mare de sângerare și o expunere mai mare la metabolitul activ al prasugrel (vezi pct. 4.4, 4.8, 5.1 și 5.2).

Pacienți cu greutatea < 60 kg

Eliskardia trebuie administrat sub forma unei doze unice de încărcare de 60 mg și apoi continuat cu o doză zilnică unică de 5 mg.

Doza de întreținere de 10 mg nu este recomandată. Acest fapt este din cauza unei creșteri a expunerii la metabolitul activ al prasugrel și creșterii riscului de sângerare la pacienții cu greutate < 60 kg atunci când se administrează o doză zilnică unică de 10 mg, față de pacienții cu greutate ≥ 60 kg (vezi pct. 4.4, 4.8 și 5.2).

Insuficiență renală

Nu este necesară ajustarea dozelor la pacienții cu insuficiență renală, inclusiv la cei cu boală renală în stadiu terminal (vezi pct. 5.2). La pacienții cu insuficiență renală există experiență terapeutică limitată (vezi pct. 4.4).

Insuficiență hepatică

Nu este necesară ajustarea dozelor la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară până la moderată (clasa A și B Child Pugh) (vezi pct. 5.2). La pacienții cu insuficiență hepatică ușoară sau moderată există experiență terapeutică limitată (vezi pct. 4.4). Prasugrel este contraindicat la pacienții cu insuficiență hepatică severă (Child Pugh clasa C).

Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea prasugrel la copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani nu au fost stabilite. Există date limitate cu privire la copiii cu siclemie (vezi pct. 5.1).

Mod de administrare

Administrare orală.

Eliskardia poate fi administrat cu sau fără alimente. Administrarea dozei de încărcare de 60 mg în stare de repaus alimentar poate determina cel mai rapid efect (vezi pct. 5.2).

Comprimatul nu trebuie sfărâmat sau rupt.

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

Sângerare patologică activă.

Istoric de accident vascular cerebral sau de accident vascular cerebral ischemic tranzitor (AIT).

Insuficiență hepatică severă (clasa C Child Pugh).

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Risc de sângerare

În studiul clinic de fază 3 (TRITON), criteriile de bază de excludere au inclus risc crescut de sângerare, anemie, trombocitopenie, antecedente de procese patologice intracraniene. Pacienții cu sindroame coronariene acute supuși intervenției PCI și tratați cu prasugrel și AAS au avut un risc crescut de sângerări majore și minore definite conform sistemului de clasificare TIMI. Ca urmare, utilizarea prasugrel la pacienți cu risc crescut de sângerare va fi luată în considerare doar atunci când se consideră că beneficiile în sensul prevenirii evenimentelor ischemice depășesc riscul de sângerări grave. Acest aspect se aplică în special pacienților:

- cu vârsta ≥ 75 ani (vezi mai jos).
- cu tendință la sângerare (de exemplu, din cauza unui traumatism recent, intervenție chirurgicală recentă, sângerare gastrointestinală recentă sau recurentă sau ulcer gastroduodenal activ).

- cu greutate corporală < 60 kg (vezi pct. 4.2 și 4.8). La acești pacienți doza de întreținere de 10 mg nu este recomandată. Trebuie utilizată o doză de întreținere de 5 mg.
- tratați concomitent cu medicamente care pot crește riscul de sângerare, incluzând anticoagulante orale, clopidogrel, antiinflamatoare nesteroidiene (AINS) și fibrinolitice.

În cazul pacienților cu sângerare activă la care este necesară stoparea efectelor farmacologice ale prasugrelului, poate fi indicată transfuzia plachetară.

Utilizarea Eliskardia la pacienți cu vârsta ≥ 75 ani nu este, în general, recomandată și trebuie făcută doar după o evaluare individuală atentă a raportului risc/beneficiu, realizată de către medicul curant, care va stabili dacă beneficiile în sensul prevenirii evenimentelor ischemice depășesc riscul de sângerări grave. În studiul clinic de fază 3, acești pacienți au avut un risc mai mare de sângerare, inclusiv sângerări letale, față de pacienții cu vârsta < 75 ani. Dacă este prescris, va trebui utilizată doza de întreținere de 5 mg; doza de întreținere de 10 mg nu este recomandată (vezi pct. 4.2 și 4.8).

Experiența terapeutică cu prasugrel la pacienții cu insuficiență renală (incluzând boala renală în stadiu terminal - BRST) și cu insuficiență hepatică moderată este limitată. Acești pacienți pot avea un risc crescut de sângerare. Ca urmare, utilizarea prasugrel la acești pacienți va fi făcută cu prudență.

Pacienților trebuie să li se comunice că este posibil ca oprirea unei sângerări să dureze mai mult decât de obicei atunci când iau prasugrel (în asociere cu AAS) și că trebuie să raporteze medicului orice sângerare neobișnuită (ca loc sau durată).

Risc de sângerare asociat cu doza de încărcare în NSTEMI

Într-un studiu clinic efectuat la pacienți NSTEMI, (studiul ACCOAST), pacienții programați pentru angiografie coronariană în 2 până la 48 ore după randomizare, o doză de încărcare de prasugrel administrată în medie cu 4 ore înainte de angiografia coronariană a crescut riscul de sângerare periprocedurală majoră sau minoră, comparativ cu o doză de încărcare de prasugrel în timpul PCI. Prin urmare, la pacienții UA/NSTEMI, în cazul în care angiografia coronariană este efectuată în decurs de 48 ore de la internare, doza de încărcare trebuie administrată în timpul PCI (vezi pct. 4.2, 4.8 și 5.1).

Intervenții chirurgicale

Pacienții trebuie sfătuiți ca înaintea oricărei intervenții chirurgicale programate și înaintea administrării unui nou medicament să informeze medicii și stomatologii asupra faptului că iau prasugrel. Dacă pacientul urmează să aibă o intervenție chirurgicală programată și efectul antiplachetar este nedorit, tratamentul cu prasugrel trebuie întrerupt cu cel puțin 7 zile înaintea intervenției chirurgicale. La pacienții la care se efectuează intervenții chirurgicale de by-pass coronarian cu grefon (CABG) poate apare o creștere a frecvenței (de 3 ori) și severității sângerărilor pe parcursul primelor 7 zile de la întreruperea administrării prasugrel (vezi pct. 4.8). Beneficiile și riscurile terapiei cu prasugrel trebuie atent evaluate la pacienții la care nu a fost definită anatomia coronariană și la care o intervenție CABG de urgență este posibilă.

Hipersensibilitate care include angioedem

La pacienți la care s-a administrat prasugrel au fost raportate reacții de hipersensibilitate care includ angioedem, acestea incluzând pacienți cu reacții de hipersensibilitate la clopidogrel în antecedente. Se recomandă monitorizarea simptomelor de hipersensibilitate la pacienții cu alergii cunoscute la tienopiridine (vezi pct.4.8).

Purpură trombotică trombocitopenică (PTT)

La utilizarea prasugrel a fost raportată PTT. PTT este o afecțiune gravă și necesită tratament prompt.

Morfină și alte opiacee

S-a observat o eficacitate scăzută a prasugrelului la pacienții cărora li s-au administrat concomitent prasugrel și morfină (vezi pct. 4.5).

Eliskardia conține lactoză. Pacienții cu afecțiuni ereditare rare de intoleranță la galactoză, deficit total de lactază sau sindrom de malabsorbție la glucoză-galactoză nu trebuie să utilizeze acest medicament.

Eliskardia conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per doză, adică practic „nu conține sodiu”.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Warfarină

Administrarea concomitentă de prasugrel și derivați cumarinici alții decât warfarina nu a fost studiată. Din cauza posibilității unui risc crescut de sângerare, utilizarea de warfarină (sau alți derivați cumarinici) în asociere cu prasugrel trebuie efectuată cu prudență (vezi pct. 4.4).

Medicamente antiinflamatoare nesteroidiene (AINS)

Administrarea concomitentă cu AINS administrate cronic nu a fost studiată. Din cauza posibilității unui risc crescut de sângerare, AINS cu administrare cronică (inclusiv inhibitorii COX-2) și Eliskardia trebuie asociate cu prudență (vezi pct. 4.4).

Eliskardia poate fi administrat concomitent cu medicamente metabolizate de enzimele citocromului P450 (inclusiv statine) sau cu medicamente care sunt inductori sau inhibitori ai enzimelor citocromului P450. De asemenea, Eliskardia poate fi administrat concomitent cu AAS, heparină, digoxină și medicamente care determină un pH gastric crescut, inclusiv inhibitorii de pompă protonică și blocantele receptorilor H₂. Cu toate că nu a fost evaluat în studii specifice de interacțiune, prasugrelul a fost administrat în studiul clinic de fază 3 în asociere cu heparină cu masă moleculară mică, bivalirudin și inhibitori ai GP IIb/IIIa (nu există informații disponibile referitoare la tipul de inhibitor GP IIb/IIIa utilizat) fără a se evidenția interacțiuni nedorite semnificative clinic.

Efectele altor medicamente asupra Eliskardia

Acid acetilsalicilic: Eliskardia trebuie administrat concomitent cu acidul acetilsalicilic (AAS). Cu toate că este posibilă o interacțiune farmacodinamică cu AAS care să determine un risc crescut de sângerare, demonstrarea eficacității și siguranței prasugrel s-a făcut la pacienți tratați concomitent cu AAS.

Heparină: Administrarea unei doze unice de heparină nefracționată (100 U/kg) în bolus nu a modificat semnificativ inhibarea agregării plachetare mediate de prasugrel. Corespunzător, prasugrelul nu a alterat semnificativ efectul heparinei asupra parametrilor coagulării. Ca urmare, ambele medicamente pot fi administrate concomitent. Un risc crescut de sângerare este posibil atunci când Eliskardia este administrat în asociere cu heparina.

Statine: Atorvastatina (80 mg zilnic) nu a modificat farmacocinetica prasugrel și acțiunea sa de inhibare a agregării plachetare. Ca urmare, nu se anticipează ca statinele, care sunt substraturi ale CYP3A, să aibă un efect asupra farmacocineticii prasugrel sau asupra acțiunii sale de inhibare a agregării plachetare.

Medicamente care cresc pH-ul gastric: Administrarea zilnică concomitent cu ranitidină (un blocant al receptorilor H₂) sau cu lansoprazol (un inhibitor de pompă protonică) nu a modificat ASC și t_{max} ale metabolitului activ al prasugrel, dar au scăzut C_{max} cu 14%, respectiv 29%. În studiul clinic de fază 3, prasugrel a fost administrat fără a se avea în vedere utilizarea concomitentă cu un inhibitor de pompă protonică sau cu un blocant al receptorilor H₂.

Administrarea dozei de încărcare de 60 mg prasugrel fără administrarea concomitentă de inhibitori de pompă protonică poate determina instalarea cea mai rapidă a efectului.

Inhibitori ai CYP3A: Ketoconazolul (400 mg zilnic), un inhibitor selectiv și potent al CYP3A4 și CYP3A5, nu a influențat inhibarea agregării plachetare mediată de prasugrel sau ASC și t_{max} ale metabolitului său activ, dar a scăzut C_{max} cu 34% până la 46%. Ca urmare, nu se anticipează ca inhibitorii CYP3A, cum sunt antifungice azolice, inhibitori ai proteazei HIV, claritromicină, telitromicină, verapamil, diltiazem, indinavir, ciprofloxacina și sucii de grepfrut, să aibă un efect semnificativ asupra farmacocineticii metabolitului activ.

Inductori ai citocromului P450: Rifampicina (600 mg zilnic), un inductor potent al CYP3A și

CYP2B6 și un inductor al CYP2C9, CYP2C19 și CYP2C8, nu a modificat semnificativ farmacocinetica prasugrel. Ca urmare, pentru inductorii cunoscuți ai CYP3A, cum sunt rifampicina, carbamazepina și pentru alți inducitori ai citocromului P450 nu se anticipează să aibă un efect semnificativ asupra farmacocineticii metabolitului activ.

Morfina și alte opiacee: În cazul pacienților cu sindrom coronarian acut tratați cu morfină, s-a observat o expunere tardivă și scăzută la inhibitorii P2Y12 administrați oral, incluzând prasugrel și metabolitul său activ. Această interacțiune poate fi legată de motilitatea gastrointestinală redusă și se aplică altor opioide. Relevanța clinică nu este cunoscută, dar datele indică potențialul de scădere a eficacității prasugrelului la pacienții cărora li s-au administrat concomitent prasugrel și morfină. La pacienții cu sindrom coronarian acut, la care administrarea morfinnei nu poate fi oprită și inhibarea rapidă a P2Y12 este considerată esențială, se poate lua în considerare utilizarea parenterală a unui inhibitor de P2Y12.

Efectul Eliskardia asupra altor medicamente:

Digoxină: Prasugrelul nu prezintă un efect clinic semnificativ asupra farmacocineticii digoxinei.

Medicamente metabolizate de CYP2C9: Prasugrelul nu a inhibat CYP2C9, așa cum nu a influențat nici farmacocinetica S-warfarinei. Din cauza posibilității de creștere a riscului de sângerare, warfarina și prasugrelul trebuie administrate cu prudență în asociere (vezi pct. 4.4).

Medicamente metabolizate de CYP2B6: Prasugrelul este un inhibitor slab al CYP2B6. La subiecții sănătoși, prasugrelul a scăzut cu 23% expunerea la hidroxibupropionă, un metabolit al bupropionei mediat pe calea CYP2B6. Este de așteptat ca acest efect să aibă semnificație clinică doar atunci când prasugrelul este administrat concomitent cu medicamente cu cale unică de metabolizare prin intermediul CYP2B6 și care au indice terapeutic îngust (de exemplu ciclofosamidă, efavirenz).

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Nu s-a efectuat nici un studiu clinic la gravide sau femei care alăptează.

Sarcina

Studiile la animale nu indică existența unor efecte dăunătoare directe asupra sarcinii, dezvoltării embrionare/fetale, nașterii sau a dezvoltării postnatale (vezi pct. 5.3). Deoarece studiile privind efectele asupra funcției de reproducere la animale nu sunt întotdeauna predictive asupra răspunsului la om, prasugrel trebuie utilizat în cursul sarcinii doar dacă beneficiul potențial pentru mamă justifică riscul potențial pentru făt.

Alăptarea

Nu se cunoaște dacă prasugrelul se elimină în laptele uman. Studiile la animale au demonstrat excreția prasugrelului în lapte. Nu se recomandă utilizarea prasugrelului în timpul alăptării.

Fertilitatea

Prasugrelul nu a avut efect asupra fertilității șobolanilor masculi și femele la doze administrate oral care determină o expunere de până la 240 ori mai mare decât cea determinată de administrarea dozei zilnice de întreținere recomandate la om (calculată în mg/m²).

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Se anticipează că prasugrel nu influențează sau influențează neglijabil capacitatea de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță

Siguranța la pacienții cu sindrom coronarian acut la care se efectuează PCI a fost evaluată într-un studiu clinic controlat cu clopidogrel (TRITON) în care 6 741 pacienți au fost tratați cu

prasugrel (doză de încărcare de 60 mg și doză zilnică de întreținere de 10 mg) pentru o perioadă mediană de 14,5 luni (5 802 pacienți au fost tratați mai mult de 6 luni, 4 136 pacienți au fost tratați pentru mai mult de 1 an). Rata de întrerupere a medicamentului de studiu din cauza evenimentelor adverse a fost de 7,2% pentru prasugrel și de 6,3% pentru clopidogrel. Dintre acestea, sângerarea a fost reacția adversă cea mai frecventă pentru ambele medicamente care a determinat întreruperea tratamentului medicamentos (2,5% pentru prasugrel și 1,4% pentru clopidogrel).

Sângerare

Sângerarea în legătură cu by-pass-ul necoronarian cu grefon (non-CABG)

Frecvența pacienților ce au avut sângerări în legătură cu non-CABG în studiul TRITON este prezentată în Tabelul 1. Incidența sângerărilor majore TIMI determinate de non-CABG, inclusiv cele care pun viața în pericol și cele letale, precum și incidența sângerărilor minore TIMI, a fost semnificativ statistic mai mare în rândul subiecților tratați cu prasugrel, față de cei tratați cu clopidogrel în populația UA/NSTEMI și toate populațiile SCA. Nu s-a observat o diferență semnificativă în rândul populației STEMI. Cel mai frecvent loc de sângerare spontană a fost la nivelul tractului gastrointestinal (1,7% cu prasugrel și 1,3% cu clopidogrel); locul cel mai frecvent de sângerare spontană provocată a fost locul puncției arteriale (1,3% cu prasugrel și 1,2% cu clopidogrel).

Tabelul 1: Incidența sângerărilor în legătură cu non-CABG^a(% pacienți)

Eveniment	Toate SCA		UA/NSTEMI		STEMI	
	Prasugrel ^b +AAS (N = 6741)	Clopidogrel ^b +AAS (N = 6716)	Prasugrel ^b +AAS (N = 5001)	Clopidogrel ^b +AAS (N = 4980)	Prasugrel ^b +AAS (N = 1740)	Clopidogrel ^b +AAS (N = 1736)
Sângerare majoră TIMI ^c	2,2	1,7	2,2	1,6	2,2	2,0
Care pune viața în pericol ^d	1,3	0,8	1,3	0,8	1,2	1,0
Letal	0,3	0,1	0,3	0,1	0,4	0,1
HIC Simptomatic ^e	0,3	0,3	0,3	0,3	0,2	0,2
Necesită tratament cu efect inotrop	0,3	0,1	0,3	0,1	0,3	0,2
Necesită intervenție chirurgicală	0,3	0,3	0,3	0,3	0,1	0,2
Necesită transfuzie (≥4 unități)	0,7	0,5	0,6	0,3	0,8	0,8
Sângerare minoră TIMI ^f	2,4	1,9	2,3	1,6	2,7	2,6

^a Evenimente centrale definite de criteriile grupului de studiu Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI).

^b În funcție de necesități au fost utilizate alte tratamente standard.

^c Orice hemoragie intracraniană sau hemoragie evidentă clinic asociată cu o scădere a hemoglobinei de ≥ 5 g/dl.

^d Sângerarea care pune viața în pericol este un subset al sângerărilor TIMI majore și include tipurile prezentate. Pacienții pot fi numărați în mai mult de un rând.

^e HIC=hemoragie intracraniană.

^f Sângerare evidentă clinic asociată cu o scădere a hemoglobinei de ≥ 3 g/dl, dar < 5 g/dl.

Pacienți cu vârstă ≥ 75 ani

Frecvența sângerărilor majore sau minore TIMI în legătură cu non-CABG:

Vârsta	Prasugrel 10 mg	Clopidogrel 75 mg
≥ 75 ani (N = 1 785)*	9,0% (1,0% letale)	6,9% (0,1% letale)
< 75 ani (N = 11 672)*	3,8% (0,2% letale)	2,9% (0,1% letale)
< 75 ani (N = 7 180)**	2,0% (0,1% letale) _a	1,3% (0,1% letale)
	Prasugrel 5 mg	Clopidogrel 75 mg
> 75 ani (N = 2060)**	2,6% (0,3% letale)	3,0% (0,5% letale)

*Studiul TRITON la pacienți SCA la care se efectuează PCI

* Studiul TRILOGY-SCA la pacienți la care nu se efectuează PCI (vezi pct. 5.1)

a 10 mg prasugrel; 5 mg prasugrel dacă greutatea este < 60 kg

Pacienți cu greutatea < 60 kg

Frecvența sângerărilor majore sau minore TIMI în legătură cu non-CABG:

Greutate	Prasugrel 10 mg	Clopidogrel 75 mg
< 60 kg (N = 664)*	10,1% (0% letale)	6,5% (0,3% letale)
≥ 60 kg (N = 12 672)*	4,2% (0,3% letale)	3,3% (0,1% letale)
> 60 kg (N = 7 845)**	2,2% (0,2% letale) _a	1,6% (0,2% letale)
	Prasugrel 5 mg	Clopidogrel 75 mg
< 60 kg (N = 1391)**	1,4% (0,1% letale)	2,2% (0,3% letale)

*Studiul TRITON la pacienți SCA la care se efectuează PCI

* Studiul TRILOGY-SCA la pacienți la care nu se efectuează PCI (vezi pct. 5.1)

a 10 mg prasugrel; 5 mg prasugrel dacă vârsta este ≥ 75 ani

Pacienți cu greutatea ≥ 60 kg și vârsta < 75 ani

La pacienții cu greutatea ≥ 60 kg și vârsta < 75 ani, frecvențele sângerărilor majore TIMI în legătură cu non-CABG sau ale sângerărilor minore au fost de 3,6% pentru prasugrel și de 2,8% pentru clopidogrel; frecvența sângerărilor letale a fost de 0,2% pentru prasugrel și de 0,1% pentru clopidogrel.

Sângerarea în legătură cu CABG

În studiul clinic de fază 3, 437 pacienți au fost supuși CABG pe parcursul studiului. În rândul acestor pacienți, frecvența sângerărilor majore sau minore TIMI în legătură cu CABG a fost de 14,1% pentru grupul tratat cu prasugrel și de 4,5% pentru grupul tratat cu clopidogrel. Riscul mai mare de sângerări în rândul subiecților tratați cu prasugrel a persistat timp de până la 7 zile după ultima doză de medicament de studiu. În cazul pacienților cărora li s-a administrat doza de tienopiridină în cursul celor 3 zile dinaintea CABG, frecvențele sângerărilor majore sau minore TIMI au fost de 26,7% (12 din 45 pacienți) în grupul prasugrel, față de 5,0% (3 din 60 pacienți) în grupul clopidogrel. În cazul pacienților cărora li s-a administrat ultima doză de tienopiridină cu 4 până la 7 zile înainte de CABG, frecvențele au scăzut la 11,3% (9 din 80 pacienți) în grupul prasugrel și 3,4% (3 din 89 pacienți) în grupul clopidogrel. După mai mult de 7 zile de la întreruperea medicamentului, frecvențele observate ale sângerărilor în legătură cu CABG au fost similare între grupele de tratament (vezi pct. 4.4).

Risc de sângerare asociat cu doza de încărcare în NSTEMI

Într-un studiu clinic cu pacienți NSTEMI, (studiul ACCOAST), pacienții programați pentru angiografie coronariană în 2 până la 48 ore după randomizare, pacienții cărora li s-a administrat o doză de încărcare de 30 mg cu aproximativ 4 ore înainte de angiografia coronariană urmată de o doză de încărcare de 30 mg în timpul PCI au prezentat un risc crescut de sângerare procedurală non-CABG și fără un beneficiu adițional comparativ cu pacienții cărora li s-a administrat o doză de încărcare de 60 mg în timpul PCI (vezi pct. 4.2 și 4.4).

Ratele de non-CABG legate de sângerare TIMI în 7 zile pentru pacienți au fost după cum urmează:

Reacție adversă	Prasugrel înainte de angiografia coronariană ^a (N = 2 037) %	Prasugrel în timpul PCI ^a (N = 1 996) %
TIMI sângerări majore ^b	1,3	0,5

Care pun viața în pericol ^c	0,8	0,2
Letal	0,1	0,0
HIC simptomatic ^d	0,0	0,0
Necesită tratament cu efect inotrop	0,3	0,2
Necesită intervenție chirurgicală	0,4	0,1
Necesită transfuzie (≥ 4 unități)	0,3	0,1
TIMI sângerări minore	1,7	0,6

^aCelelalte terapii standard au fost folosite după cum s-a considerat necesar. Protocolul studiului specifică că la toți pacienții trebuie să se administreze aspirină și doza de întreținere zilnică de prasugrel

^bOrice hemoragie intracraniană sau orice sângerare evidentă din punct de vedere clinic asociată cu o scădere a hemoglobinei ≥ 5 g/dl.

^cSângerările care pun viața în pericol sunt un subset al sângerărilor majore conform criteriilor TIMI și includ toate categoriile evidențiate mai jos. Pacienții pot fi încadrați în mai mult de o singură categorie

^dHIC= hemoragie intracraniană

^eSângerarea manifestă clinic asociată cu o scădere a hemoglobinei ≥ 3 g/dl dar < 5 g/dl.

Rezumatul reacțiilor adverse sub formă de tabel

Tabelul 2 rezumă reacțiile adverse hemoragice și non-hemoragice din studiul TRITON, sau care au fost raportate spontan, clasificate în funcție de frecvență și aparate, sisteme și organe. Frecvențele sunt definite după cum urmează: foarte frecvente ($\geq 1/10$); frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$); mai puțin frecvente ($\geq 1/1\ 000$ și $< 1/100$); rare ($\geq 1/10\ 000$ și $< 1/1\ 000$); foarte rare ($\leq 1/10\ 000$); cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile).

Tabelul 2: Reacții adverse hemoragice și non-hemoragice

<u>Clasificare pe aparate, sisteme și organe</u>	<u>Frecvente</u>	<u>Mai puțin frecvente</u>	<u>Rare</u>	<u>Cu frecvență necunoscută</u>
Tulburări hematologice și limfatice	Anemie		Trombocitopenie	Purpură trombocică trombocitopenică (PTT) – vezi pct.4.4
Tulburări ale sistemului imunitar		Hipersensibilitate care include angioedem		
Tulburări oculare		Hemoragie oculară		
Tulburări vasculare	Hematom			
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale	Epistaxis	Hemoptizie		
Tulburări gastro-intestinale	Hemoragie gastrointestinală	Hemoragie retroperitoneală Hemoragie rectală Hematochezie Sângerare gingivală		
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	Erupție cutanată tranzitorie Echimoză			
Tulburări renale și ale căilor urinare	Hematurie			
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Hematom la locul puncției vasculare Hemoragie la locul puncției			

<i>Leziuni, intoxicații și complicații legate de procedurile utilizate</i>	Contuzie	Hemoragie post-procedură	Hematom subcutanat	
--	----------	--------------------------	--------------------	--

La pacienții cu sau fără istoric de AIT sau accident vascular cerebral, incidența accidentelor vasculare cerebrale în cadrul studiului clinic de fază 3 a fost după cum urmează (vezi pct. 4.4):

Istoric de AIT sau accident vascular cerebral	Prasugrel	Clopidogrel
Da (N = 518)	6,5% (2,3% HIC*)	1,2% (0% HIC*)
Nu (N = 13 090)	0,9% (0,2% HIC*)	1,0% (0,3% HIC*)

*HIC=hemoragie intracraniană.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată la:

Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România

Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1

București 011478 - RO

e-mail: adr@anm.ro

Website: www.anm.ro

4.9 Supradozaj

Simptome

Supradozajul cu prasugrel poate determina prelungirea timpului de sângerare și, consecutiv, complicații ale sângerărilor.

Abordare terapeutică

Nu există informații disponibile privind reversibilitatea efectelor farmacologice ale prasugrel; cu toate acestea, dacă este necesară corectarea promptă a timpului prelungit de sângerare, se poate lua în considerare transfuzia de masă plachetară și/sau alte produse din sânge.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: antiagregante plachetare, exclusiv heparină, codul ATC: B01AC22.

Mecanism de acțiune/Efecte farmacodinamice

Prasugrel este un inhibitor al activării și al agregării plachetare prin legarea ireversibilă a metabolitului său activ de clasa de receptori P2Y₁₂ a receptorilor ADP de la nivel plachetar. Deoarece trombocitele participă la inițierea și/sau evoluția complicațiilor trombotice din boala aterosclerotică, inhibarea funcției plachetare poate determina scăderea frecvenței evenimentelor cardiovasculare, cum sunt decesul, infarctul miocardic sau accidentul vascular cerebral.

După administrarea unei doze de încărcare de 60 mg prasugrel, inhibarea agregării plachetare induse de către ADP apare la 15 minute cu 5 μM ADP și la 30 minute cu 20 μM ADP. Inhibarea maximă a agregării plachetare dată de prasugrel, indusă pe calea ADP, este de 83% cu 5 μM ADP și de 79% cu 20 μM ADP; în ambele cazuri, 89% dintre voluntarii sănătoși și dintre pacienții cu ateroscleroză stabilă au atins cel puțin 50% inhibare a agregării plachetare în decurs de 1 oră. Inhibarea agregării plachetare mediată de prasugrel prezintă variabilitate mică atât între subiecți (9%) cât și la același

subiect (12%), atât pentru 5 μ M ADP cât și pentru 20 μ M ADP. Inhibarea medie, la stare de echilibru, a agregării plachetare a fost de 74% și de 69% pentru 5 μ M ADP, respectiv pentru 20 μ M ADP, și a fost atinsă după 3 până la 5 zile de administrare a dozei de întreținere de 10 mg prasugrel, precedată de doza de încărcare de 60 mg prasugrel. Pe parcursul perioadei de tratament cu doze de întreținere, peste 98% dintre subiecți au avut o inhibare a agregării plachetare $\geq 20\%$.

Agregarea plachetară a revenit treptat la valorile inițiale dinaintea tratamentului în 7 până la 9 zile după administrarea unei doze unice de încărcare de 60 mg prasugrel sau în 5 zile de la întreruperea tratamentului cu doze de întreținere, la starea de echilibru.

Schimbarea datelor: După administrarea unei doze zilnice de 75 mg clopidogrel timp de 10 zile, 40 de voluntari sănătoși au fost transferați pe o doză zilnică unică de 10 mg prasugrel, cu sau fără doza de încărcare de 60 mg. S-a observat o inhibare a agregării plachetare similară sau mai mare în cazul prasugrel. Trecerea directă la doza de încărcare de 60 mg prasugrel a determinat cea mai rapidă și puternică inhibare a agregării plachetare. După administrarea unei doze de încărcare de 900 mg clopidogrel (asociat cu AAS), 56 de subiecți cu SCA au fost tratați timp de 14 zile fie cu prasugrel 10 mg o dată pe zi sau cu clopidogrel 150 mg o dată pe zi și apoi au fost transferați pentru încă 14 zile fie pe 150 mg clopidogrel sau 10 mg prasugrel. În rândul pacienților ce au fost transferați pe 10 mg prasugrel s-a observat o inhibare a agregării plachetare mai mare decât în rândul celor tratați cu 150 mg clopidogrel. Într-un studiu de 276 de pacienți cu SCA la care s-a efectuat PCI, trecerea de la o doză inițială de încărcare de 600 mg clopidogrel sau placebo, administrat la prezentarea la spital înainte de angiografia coronariană pentru o doză de încărcare de 60 mg prasugrel administrat la momentul de intervenție coronariană percutană, a rezultat la o inhibare similară crescută a agregării plachetare pentru durata de 72 de ore de studiu.

Eficacitatea și siguranța clinică

Sindromul coronarian acut (SCA)

Studiul clinic de fază 3 TRITON a comparat prasugrel cu clopidogrel, ambele în asociere cu AAS și cu alt tratament standard. TRITON a fost un studiu multicentric internațional, randomizat, dublu orb, pe grupuri de populație paralele, însumând 13 608 pacienți. Pacienții prezentau un SCA, UA, NSTEMI cu risc moderat până la mare sau STEMI și au fost tratați prin PCI.

Pacienții cu UA/STEMI, în primele 72 ore de la apariția simptomatologiei, sau cei cu STEMI, în intervalul de 12 ore până la 14 zile de la apariția simptomatologiei, au fost randomizați după cunoașterea anatomiei coronariene. Pacienții cu STEMI aflați în primele 12 ore de la apariția simptomatologiei care au fost planificați pentru PCI primară au putut fi randomizați fără a se cunoaște anatomia coronariană. În cazul tuturor pacienților, doza de încărcare a putut fi administrată în orice moment dintre randomizare și până la 1 oră după ce pacientul a părăsit laboratorul de cateterizare.

Pacienții randomizați să li se administreze prasugrel (doză de încărcare de 60 mg urmată de o doză zilnică de 10 mg) sau clopidogrel (doză de încărcare de 300 mg urmată de o doză zilnică de 75 mg) au fost tratați pentru o perioadă mediană de 14,5 luni (cu un maxim de 15 luni și cu o perioadă minimă de urmărire de 6 luni). Pacienților li s-a administrat, de asemenea, AAS (75 mg până la 325 mg o dată pe zi). Utilizarea oricărei tienopiridine în cele 5 zile dinaintea înrolării a constituit un criteriu de excludere. Alte tratamente, de exemplu heparina și inhibitorii GPIIb/IIIa, au fost administrate la decizia medicului curant. Aproximativ 40% dintre pacienți (din fiecare grup de tratament) au fost tratați cu inhibitori GPIIb/IIIa ca tratament de susținere al PCI (nu există informații referitoare la tipul de inhibitor GPIIb/IIIa utilizat). Aproximativ 98% dintre pacienți (din fiecare grup de tratament) au fost tratați cu antitrombotice (heparină, heparină cu greutate moleculară mică, bivalirudin sau alte antitrombotice) direct, ca tratament de susținere al PTCA.

Criteriul de evaluare principal al studiului a fost măsurarea timpului până la apariția decesului de origine cardiacă (CV), infarct miocardic (IM) non-letal sau accident vascular cerebral non-letal. Analiza criteriului final compus pe întreaga populație SCA (cohortă combinată UA/NSTEMI și STEMI) a evidențiat clar superioritatea statistică a prasugrel față de clopidogrel în cadrul cohortei UA/NSTEMI ($p < 0,05$).

Întreaga populație cu SCA

Prasugrelul a demonstrat eficacitate superioară față de clopidogrel în reducerea evenimentelor asociate criteriului de evaluare principal compus, precum și a evenimentelor secundare pre-specificate, incluzând tromboza de stent (vezi Tabelul 3). Beneficiul prasugrel a apărut în primele 3 zile și s-a menținut până la încheierea studiului. Eficacitatea superioară a fost însoțită de o creștere a frecvenței sângerărilor majore (vezi pct. 4.4 și 4.8). Populația de pacienți a fost 92% de origine caucaziană, 26% fiind femei și 39% având vârsta ≥ 65 ani. Beneficiile asociate prasugrel au fost independente de utilizarea altor tratamente cardiovasculare acute sau de lungă durată, inclusiv heparină/heparină cu greutate moleculară mică, bivalirudin, inhibitori GPIIb/IIIa administrați intravenos, medicamente hipolipemiante, beta-blocante și inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei. Eficacitatea prasugrel a fost independentă de doza de AAS (75 mg până la 325 mg o dată pe zi). Utilizarea anticoagulantelor orale, a medicației antiplachetare neprevăzute în studiu, precum și administrarea cronică de AINS nu au fost permise în studiul TRITON. În cadrul întregii populații cu SCA, prasugrel a fost asociat cu o incidență mai mică a decesului de origine CV, IM non-letal sau a accidentelor vasculare cerebrale non-letale față de clopidogrel, indiferent de caracteristicile inițiale, de exemplu vârsta, sexul, greutatea corporală, regiunea geografică, utilizarea inhibitorilor GPIIb/IIIa și tipul de stent. Beneficiul a fost datorat în principal scăderii semnificative a incidenței IM non-letal (vezi Tabelul 3).

Subiecții cu diabet zaharat au avut reduceri semnificative ale evenimentelor asociate criteriului de evaluare final principal și a tuturor evenimentelor secundare compuse.

Beneficiul observat pentru prasugrel în cazul pacienților cu vârsta ≥ 75 ani a fost mai mic decât în cazul celor < 75 ani. Pacienții ≥ 75 ani au avut un risc crescut de sângerare, inclusiv sângerare letală (vezi pct. 4.2, 4.4 și 4.8). În cazul pacienților ≥ 75 ani la care beneficiul tratamentului cu prasugrel a fost mai evident i-a inclus pe cei cu diabet zaharat, STEMI, cei cu risc mai mare de tromboză de stent sau de evenimente recurente.

Pacienții cu istoric de AIT sau de accident vascular cerebral ischemic cu mai mult de 3 luni înaintea tratamentului cu prasugrel nu au avut nicio reducere a evenimentelor asociate criteriului de evaluare final principal compus.

Tabelul 3: TRITON-Analiza primară, pacienți cu evenimente asociate

Evenimente asociate	Prasugrel + AAS	Clopidogrel +AAS	Risc relativ (RR) (95% ÎI)	Valoarea p
Toate SCA	(N = 6 813) %	(N = 6 795) %		
Evenimente asociate criteriului de evaluare principal compus Deces de origine cardiovasculară (CV), IM non letal, sau accident vascular cerebral non-letal	9,4	11,5	0,812 (0,732, 0,902)	< 0,001
Evenimente individuale asociate criteriului de evaluare principal				
Deces de origine CV	2,0	2,2	0,886 (0,701, 1,118)	0,307
IM non-letal	7,0	9,1	0,757 (0,672, 0,853)	< 0,001
Accident vascular cerebral non-letal	0,9	0,9	1,016 (0,712, 1,451)	0,930
UA/NSTEMI	(N = 5 044) %	(N = 5 030) %		
Evenimente asociate obiectivului principal compus Deces de origine CV, IM non-letal sau accident vascular cerebral non- letal	9,3	11,2	0,820 (0,726, 0,927)	0,002

Deces de origine CV	1,8	1,8	0,979 (0,732, 1,309)	0,885
IM non-letal	7,1	9,2	0,761 (0,663, 0,873)	< 0,001
Accident vascular cerebral non- letal	0,8	0,8	0,979 (0,633, 1,513)	0,922
STEMI Evenimente asociate criteriului principal compus	(N = 1769) %	(N = 1765) %		
Deces de origine CV, IM non-letal sau accident vascular cerebral non-letal	9,8	12,2	0,793 (0,649, 0,968)	0,019
Deces de origine CV	2,4	3,3	0,738 (0,497, 1,094)	0,129
IM non-letal	6,7	8,8	0,746 (0,588, 0,948)	0,016
Accident vascular cerebral non-letal	1,2	1,1	1,097 (0,590, 2,040)	0,770

În toată populația cu SCA, analiza fiecăruia dintre criteriile finale secundare a evidențiat un beneficiu semnificativ ($p < 0,001$) al prasugrel față de clopidogrel. Acestea au inclus tromboza sigură sau probabilă a stentului la finalul studiului (0,9% față de 1,8%; RR 0,498; ÎI 0,364, 0,683); decesul de origine cardiovasculară, IM non-letal sau revascularizarea ținută de urgență de-a lungul a 30 zile (5,9% față de 7,4%; RR 0,784; ÎI 0,688, 0,894); decesul de orice cauză, IM non-letal sau accidentele vasculare cerebrale non-letale până la încheierea studiului (10,2% față de 12,1%; RR 0,831; ÎI 0,751, 0,919); decesul de origine CV, IM non-letal, accident vascular cerebral non-letal sau respitalizare pentru eveniment ischemic cardiac până la încheierea studiului (11,7% față de 13,8%; RR 0,838; ÎI 0,762, 0,921). Analiza tuturor cauzelor de deces nu a evidențiat diferențe semnificative între prasugrel și clopidogrel în cadrul întregii populații SCA (2,76% față de 2,90%), în cadrul populației UA/STEMI (2,58% față de 2,41%) și în cadrul populației STEMI (3,28% față de 4,31%).

De-a lungul perioadei de urmărire de 15 luni, prasugrel a fost asociat cu o reducere cu 50% a trombozelor de stent. Reducerea trombozelor de stent cu prasugrel a fost observată atât în primele momente cât și după 30 zile, atât pentru stenturile metalice, cât și pentru cele impregnate medicamentos.

Într-o analiză a pacienților ce au supraviețuit unui eveniment ischemic, prasugrel a fost asociat cu o reducere a incidenței evenimentelor asociate criteriului final principal (7,8% pentru prasugrel față de 11,9% pentru clopidogrel).

Deși cu prasugrel frecvența sângerărilor a fost crescută, o analiză a criteriului final compus - decesul de orice cauză, infarctul miocardic non-letal, accidentul vascular cerebral non-letal și hemoragia majoră TIMI non-CABG - a fost în favoarea prasugrel, față de clopidogrel (Risc relativ 0,87%; ÎI 0,79 până la 0,95; $p = 0,004$). În studiul TRITON, la fiecare 1 000 pacienți tratați cu prasugrel au existat mai puțin cu 22 pacienți cu infarct miocardic și mai mult cu 5 pacienți cu hemoragii majore TIMI în legătură cu non-CABG, față de pacienții tratați cu clopidogrel.

Rezultatele unui studiu farmacodinamic/farmacogenomic la 720 pacienți asiatici cu sindrom coronarian acut (SCA) la care s-a efectuat o intervenție PCI a demonstrat un nivel mai ridicat de inhibare plachetară realizat cu prasugrel, în comparație cu clopidogrel, și că o doză de încărcare de 60 mg de prasugrel și o doză de întreținere de 10 mg reprezintă o schemă de tratament adecvată la pacienții asiatici cu greutate de cel puțin 60 kg și vârsta sub 75 de ani (vezi pct. 4.2).

Într-un studiu cu durată de 30 luni (TRILOGY-SCA) efectuat la 9 326 de pacienți cu UA / NSTEMI SCA abordate terapeutic medicamentos, fără revascularizare (atitudine terapeutică în afara indicației), prasugrel nu a redus semnificativ frecvența criteriului final compus de deces CV, IM sau accident vascular cerebral, comparativ cu clopidogrel. Scorul TIMI privind sângerările majore (inclusiv care

pun viața în pericol, letale și ICH) au fost similare la pacienții tratați cu prasugrel și pacienții tratați cu clopidogrel. Pacienții cu vârsta ≥ 75 de ani sau cu greutate sub 60 kg (N = 3 022) au fost randomizați pentru doza de prasugrel 5 mg. Asemănător cazului pacienților < 75 de ani și ≥ 60 kg tratați cu doza de prasugrel 10 mg, nu a existat nicio diferență între prasugrel 5 mg și clopidogrel 75 mg în cadrul rezultatelor CV. Ratele de sângerări majore au fost similare la pacienții tratați cu prasugrel 5 mg și la cei tratați cu clopidogrel 75 mg. Prasugrel 5 mg a dovedit un efect antiagregant plachetar mai mare decât clopidogrel 75 mg. Prasugrel trebuie utilizat cu precauție la pacienții cu vârsta ≥ 75 de ani și la pacienții cu greutate < 60 kg (vezi pct. 4.2, 4.4 și 4.8).

În ziua 30 a studiului (ACCOAST) la 4 033 de pacienți cu NSTEMI cu nivelul troponinei crescut, care au fost programați pentru angiografie coronariană, urmată de PCI în decurs de 2-48 ore de la randomizare, subiecții la care s-a administrat doza de încărcare prasugrel 30 mg, în medie, cu 4 ore înainte de angiografia coronariană, urmată de o doză de încărcare de 30 mg în momentul PCI (N = 2 037) au avut un risc crescut de non - CABG hemoragie peri - procedurală și niciun beneficiu suplimentar, comparativ cu pacienții la care s-a administrat o doză de 60 mg de încărcare în timpul PCI (N = 1 996). În mod specific, prasugrel nu a redus semnificativ frecvența criteriului final compus deces de cauză cardiovasculară (CV), infarct miocardic (IM), accident vascular cerebral, revascularizare de urgență (UR) sau terapie de salvare cu inhibitor de glicoproteina (GP) IIb/IIIa timp de 7 zile de la randomizare la subiecții tratați cu prasugrel înainte de angiografia coronariană, în comparație cu pacienții la care s-a administrat întreaga doză de încărcare de prasugrel la momentul de PCI, iar frecvența criteriului principal de evaluare a siguranței pentru toate sângerările majore ale TIMI (evenimente CABG și non-CABG), timp de 7 zile de la randomizare la toți subiecții tratați a fost semnificativ mai mare la subiecții tratați cu prasugrel înainte de angiografia coronariană, comparativ cu pacienții la care s-a administrat întreaga doză de încărcare de prasugrel în momentul PCI. Prin urmare, la pacienți cu UA/NSTEMI, în cazul în care angiografia coronariană este efectuată în decurs de 48 de ore de la internare, doza de încărcare trebuie să fie administrată la momentul PCI. (Vezi pct. 4.2, 4.4 și 4.8).

Copii și adolescenți

Studiul TADO a testat administrarea prasugrel (N = 171), comparativ cu placebo (N = 170), la pacienți cu vârsta între 2 și sub 18 ani cu siclemie, pentru reducerea episoadelor de ocluzie vasculară, într-un studiu de fază III. Studiul nu a întrunit criteriile de evaluare principale sau secundare. Per total, nu au fost găsite informații noi cu privire la siguranța administrării prasugrel în monoterapie la această grupă de pacienți.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Prasugrel este un precursor de medicament (promedicament) și este metabolizat rapid *in vivo* în metaboliți activi și metaboliți inactivi. Expunerea la metabolitul activ (ASC) are variabilitate moderată până la mică între subiecți (27%) sau la același subiect (19%). Farmacocinetica prasugrel este similară la subiecții sănătoși, la pacienții cu ateroscleroză stabilă și la pacienții la care se efectuează intervenții coronariene percutanate.

Absorbție

Absorbția și metabolizarea prasugrel sunt rapide, concentrația plasmatică maximă (C_{max}) a metabolitului activ atingându-se în aproximativ 30 minute. Expunerea la metabolitul activ (ASC) crește proporțional cu dozele terapeutice. Într-un studiu la subiecți sănătoși, ASC a metabolitului activ nu a fost influențată de mesele bogate în grăsimi, hipercalorice, dar C_{max} a scăzut cu 49% și timpul până la atingerea C_{max} (t_{max}) a crescut de la 0,5 la 1 oră. Administrarea prasugrel în studiul TRITON s-a făcut indiferent de orarul meselor. Ca urmare, prasugrel poate fi administrat indiferent de orarul meselor; totuși, administrarea dozei de încărcare de prasugrel în stare de repaus alimentar poate determina debutul cel mai rapid al acțiunii (vezi pct. 4.2).

Distribuire

Legarea metabolitului activ de albumina serică umană (soluție tamponată 4%) a fost 98%.

Metabolizare

Prasugrel nu este detectat în plasmă după administrarea orală. El este hidrolizat rapid la nivel intestinal într-o tiolactonă, care este apoi convertită în metabolitul activ prin metabolizare într-o singură etapă pe calea citocromului P450, preponderent de către CYP3A4 și CYP2B6 și într-o mai mică măsură de către CYP2C9 și CYP2C19. Metabolitul activ este metabolizat în continuare și transformat prin S-metilare sau conjugare cu cisteină în doi compuși inactivi.

În cazul subiecților sănătoși, al pacienților cu ateroscleroză stabilă și al pacienților cu SCA tratați cu prasugrel nu a existat un efect relevant al variațiilor genetice ale CYP3A5, CYP2B6, CYP2C9 sau CYP2C19 asupra farmacocineticii prasugrel sau asupra efectului său de inhibare a agregării plachetare.

Eliminare

Aproximativ 68% din doza de prasugrel este excretată în urină și 27% în materiile fecale sub forma metabolitelor inactivi. Metabolitul activ are un timp mediu de înjumătățire plasmatică prin eliminare de aproximativ 7,4 ore (interval 2 până la 5 ore).

Farmacocinetica în cadrul grupelor speciale de pacienți

Vârstnici:

Într-un studiu la subiecți sănătoși cu vârsta cuprinsă între 20 și 80 ani, vârsta nu a avut un efect semnificativ asupra farmacocineticii prasugrel sau asupra acțiunii sale de inhibare a agregării plachetare. În studiul clinic de mari dimensiuni de fază 3, expunerea medie estimată (ASC) la metabolitul activ a fost cu 19% mai mare la pacienții vârstnici (≥ 75 ani), comparativ cu subiecții cu vârsta < 75 ani. Prasugrel trebuie utilizat cu precauție la pacienții cu vârsta ≥ 75 ani, din cauza riscului potențial de sângerare la această grupă de pacienți (vezi pct. 4.2 și 4.4). Într-un studiu la subiecți cu ateroscleroză stabilă, valoarea medie a ASC a metabolitului activ la pacienții cu vârsta ≥ 75 de ani care au luat 5 mg prasugrel a fost de aproximativ la jumătate față de pacienții cu vârsta < 65 de ani tratați cu doza de prasugrel 10 mg, iar efectul antiagregant plachetar al dozei de 5 mg a fost redus, dar nu a fost inferior, comparativ cu doza de 10 mg.

Insuficiență hepatică:

Nu sunt necesare ajustări ale dozelor la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară până la moderată (clasa A și B Child Pugh). Farmacocinetica prasugrel și acțiunea sa de inhibare a agregării plachetare au fost similare la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară până la moderată, comparativ cu subiecții sănătoși. Nu au fost studiate farmacocinetica și farmacodinamia prasugrel la pacienții cu insuficiență hepatică severă. Prasugrel nu trebuie utilizat la pacienții cu insuficiență hepatică severă (vezi pct. 4.3).

Insuficiență renală:

Nu sunt necesare ajustări ale dozelor la pacienții cu insuficiență renală, inclusiv la pacienții cu boală renală în stadiu terminal (BRST). Farmacocinetica prasugrel și acțiunea sa de inhibare a agregării plachetare au fost similare la pacienții cu insuficiență renală moderată (RFG $30 < 50$ ml/min/1,73 m²), comparativ cu subiecții sănătoși. Inhibarea agregării plachetare mediată de prasugrel a fost, de asemenea, similară la pacienții cu BRST care necesitau hemodializă, comparativ cu subiecții sănătoși, chiar dacă C_{max} și ASC ale metabolitului activ au scăzut cu 51%, respectiv 42% la pacienții cu BRST.

Greutate corporală:

Expunerea medie (ASC) la metabolitul activ al prasugrel este cu aproximativ 30 până la 40% mai mare la subiecții sănătoși și la pacienții cu greutatea < 60 kg, comparativ cu cei cu greutatea ≥ 60 kg. Prasugrel va fi utilizat cu precauție la pacienții cu greutatea < 60 kg, din cauza riscului potențial de sângerare al acestei grupe de pacienți (vezi pct. 4.4). Într-un studiu efectuat la subiecți cu ateroscleroză stabilă, valoarea medie a ASC a metabolitului activ la pacienții cu greutate < 60 kg tratați cu doza de prasugrel 5 mg a fost cu 38% mai mică decât la pacienții cu greutate ≥ 60 kg kg tratați cu doza de prasugrel 10 mg, iar efectul antiagregant plachetar al dozei de 5 mg a fost similar cu cel indus de doza de 10 mg.

Apartenență etnică:

În studiile de farmacologie clinică, după ajustarea pentru greutatea corporală, ASC a metabolitului activ a fost cu aproximativ 19% mai mare la subiecții de origine chineză, japoneză și coreeană, față de

cei de origine caucaziană, fiind legată predominant de expunerea mai mare în rândul populației asiatice < 60 kg. Nu există diferențe de expunere între subiecții de origine chineză, japoneză sau coreeană. Expunerea în rândul subiecților de origine africană sau hispanică este similară celei observate la subiecții de origine caucaziană. Nu se recomandă ajustări ale dozelor în funcție doar de originea etnică.

Sex:

La subiecții sănătoși și la pacienți, farmacocinetica prasugrel este similară la bărbați și femei.

Copii și adolescenți:

Farmacocinetica și farmacodinamia prasugrel nu au fost evaluate la copii și adolescenți (vezi pct. 4.2).

5.3 Date preclinice de siguranță

Datele non-clinice nu au evidențiat nici un risc special pentru om pe baza studiilor convenționale farmacologice privind evaluarea siguranței, toxicitatea după doze repetate, genotoxicitatea, carcinogenitatea, toxicitatea asupra funcției de reproducere. În studiile non-clinice au fost observate efecte numai la expuneri considerate suficient de mari față de expunerea maximă la om, fapt ce indică o relevanță mică pentru uzul clinic.

Studiile toxicologice asupra dezvoltării embrio-fetale la șobolan și iepure nu au evidențiat existența unor malformații determinate de prasugrel. La o doză foarte mare (> 240 ori mai mare decât doza zilnică de întreținere recomandată la om, calculată în mg/m²) ce a determinat efecte asupra greutății materne și/sau asupra consumului de alimente, a existat o ușoară scădere a greutății puilor (față de lotul de control). În studii pre- și post-natale la șobolan, tratamentul matern cu doze ce au determinat o expunere de până la 240 ori mai mare decât cea determinată de doza zilnică de întreținere recomandată la om (calculată în mg/m²), nu a avut efect asupra dezvoltării generale și reproductive a puilor.

Într-un studiu de expunere la prasugrel cu durata de 2 ani, efectuat la șobolan, cu diferite doze care induc valori de expunere situate într-un interval de 75 ori mai mare față de expunerea determinată de doza terapeutică recomandată la om (pe baza expunerii plasmatice la metaboliții umani activi și principali) nu s-au observat tumori determinate de compusul activ. A existat o incidență crescută a tumorilor (adenoame hepatocelulare) la șoarecii expuși timp de 2 ani la doze mari (> 75 ori expunerea la om), dar aceasta a fost considerată secundară inducției enzimatică determinată de prasugrel. Asocierea specifică dintre tumorile hepatice și inducția enzimatică indusă medicamentos la rozătoare este bine documentată în literatură. Creșterea frecvenței tumorilor hepatice la administrarea prasugrel la șoarece nu este considerată un risc relevant la om.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Nucleu

Celuloză microcristalină

Macrogol 4000

Poloxamer 188

Acid fumaric – *pentru ajustarea pH*

Croscarmeloză sodică

Dioxid de siliciu coloidal hidrofobic

Manitol

Stearat de magneziu

Film

Hipromeloză

Lactoză monohidrat

Dioxid de titan (E171)

Triacetin
Oxid roșu de fer (E172)

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

2 ani

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A nu se păstra la temperaturi peste 25° C.

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de umiditate.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Blistere (OPA-Al-PE+DES/Al-PE): cutie cu 14, 28, 30, 56, 60, 84, 90 și 98 comprimate filmate.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Fără cerințe speciale.

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

16308/2025/01-08

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: Noiembrie 2018

Data ultimei reînnoiri a autorizației: Octombrie 2025

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Octombrie 2025

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe website-ul Agenției Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România: <http://www.anm.ro>.