

**ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Ι**  
**ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

## 1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Prasugrel/Vocate 5 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία.  
Prasugrel/Vocate 10 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία.

## 2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Prasugrel/Vocate

Κάθε δισκίο περιέχει 5 mg πρασουγρέλης.

Κάθε δισκίο περιέχει 10 mg πρασουγρέλης.

Έκδοχο(α) με γνωστή δράση

5mg: Κάθε δισκίο περιέχει 55.69 mg λακτόζη.

10mg: Κάθε δισκίο περιέχει 111.38 mg λακτόζη.

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

## 3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο.

**5 mg:** Τα δισκία είναι κίτρινα, επιμήκη, αμφίκυρτα επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο με το 'F1' χαραγμένο στη μία πλευρά, μεγάλη διάμετρο 10.55±0.25 mm και μικρή διάμετρο 5.35±0.25 mm.

**10 mg:** Τα δισκία είναι πορτοκαλί, επιμήκη, αμφίκυρτα επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο με το 'F2' χαραγμένο στη μία πλευρά, μεγάλη διάμετρο 13.25±0.25 mm και μικρή διάμετρο 6.75±0.25 mm.

## 4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

### 4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Το Prasugrel/Vocate όταν συγχορηγείται με ακετυλοσαλικυλικό οξύ (ΑΣΟ), ενδείκνυται για την πρόληψη των αθηροθρομβωτικών επεισοδίων σε ενήλικες ασθενείς με οξύ στεφανιαίο σύνδρομο (δηλ. ασταθή στηθάγχη, έμφραγμα του μυοκαρδίου χωρίς ανάσπαση του διαστήματος ST {UA/NSTEMI} ή έμφραγμα του μυοκαρδίου με ανάσπαση του διαστήματος ST [STEMI] που υποβάλλονται σε πρωτογενή ή όψιμη διαδερμική στεφανιαία παρέμβαση (PCI).

Για περισσότερες πληροφορίες παρακαλείσθε να ανατρέξετε στην παράγραφο 5.1.

## 4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

### Δοσολογία

#### *Ενήλικες*

Η θεραπεία με Prasugrel/Vocate πρέπει να ξεκινά με μία εφάπαξ δόση φόρτισης 60 mg και μετά να συνεχίζεται με δόση 10 mg μία φορά την ημέρα. Σε ασθενείς με ασταθή στηθάγχη/έμφραγμα του μυοκαρδίου χωρίς ανάσπαση του διαστήματος ST [UA/NSTEMI], οι οποίοι υποβάλλονται σε στεφανιογραφία εντός 48 ωρών από την εισαγωγή τους, η δόση φόρτισης θα πρέπει να χορηγείται μόνο την ώρα της διαδερμικής στεφανιαίας παρέμβασης (PCI) (βλέπε παραγράφους 4.4, 4.8 και 5.1). Οι ασθενείς που λαμβάνουν Prasugrel/Vocate θα πρέπει επίσης να λαμβάνουν ακετυλοσαλικυλικό οξύ (ΑΣΟ) καθημερινά (75 mg έως 325 mg).

Στους ασθενείς με οξύ στεφανιαίο σύνδρομο (ACS) που αντιμετωπίζονται με διαδερμική στεφανιαία παρέμβαση (PCI), η πρόωρη διακοπή των αντιαμοπεταλιακών παραγόντων, περιλαμβανομένου του Prasugrel/Vocate, μπορεί να έχει ως αποτέλεσμα αύξηση του κινδύνου θρόμβωσης, έμφραγμα του μυοκαρδίου ή θάνατο λόγω της υποκείμενης νόσου του ασθενούς. Συνιστάται η συνέχιση της θεραπείας για 12 μήνες, εκτός εάν η διακοπή του Prasugrel/Vocate ενδείκνυται κλινικά (βλέπε παραγράφους 4.4 και 5.1).

#### *Ασθενείς ηλικίας $\geq 75$ ετών*

Γενικά η χρήση του Prasugrel/Vocate δεν συστήνεται σε ασθενείς ηλικίας  $\geq 75$  ετών. Αν μετά από προσεκτική εξατομικευμένη εκτίμηση του λόγου οφέλους/κινδύνου από τον συνταγογραφούντα ιατρό (βλέπε παράγραφο 4.4), η χορήγηση κριθεί αναγκαία σε ασθενείς ηλικίας  $\geq 75$  ετών, τότε μετά τη δόση φόρτισης 60 mg, θα πρέπει να συνταγογραφηθεί μειωμένη δόση συντήρησης των 5 mg. Οι ασθενείς με ηλικία  $\geq 75$  ετών έχουν μεγαλύτερη ευαισθησία για αιμορραγία και υψηλότερη έκθεση στον ενεργό μεταβολίτη της πρασουγρέλης (βλέπε παραγράφους 4.4, 4.8, 5.1 και 5.2).

#### *Ασθενείς με βάρος σώματος $< 60$ kg*

Το Prasugrel/Vocate θα πρέπει να χορηγείται ως εφάπαξ δόση φόρτισης 60 mg και να συνεχίζεται με δόση 5 mg μία φορά την ημέρα. Η δόση συντήρησης των 10 mg δεν συστήνεται. Αυτό οφείλεται στο γεγονός ότι στους ασθενείς με βάρος σώματος  $< 60$  kg η χορήγηση των 10 mg άπαξ ημερησίως έχει ως αποτέλεσμα αυξημένη έκθεση στον ενεργό μεταβολίτη της πρασουγρέλης καθώς και αυξημένο κίνδυνο για αιμορραγία, συγκριτικά με τους ασθενείς με βάρος σώματος  $\geq 60$  kg (βλέπε παραγράφους 4.4, 4.8 και 5.2).

#### *Νεφρική δυσλειτουργία*

Δεν είναι απαραίτητη η προσαρμογή της δόσης σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία περιλαμβανομένων των ασθενών με νεφροπάθεια τελικού σταδίου (βλέπε παράγραφο 5.2). Υπάρχει περιορισμένη θεραπευτική εμπειρία σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία (βλέπε παράγραφο 4.4).

#### *Ηπατική δυσλειτουργία*

Δεν είναι απαραίτητη η προσαρμογή της δόσης σε ασθενείς με ήπια έως μέτρια ηπατική δυσλειτουργία (Child Pugh κατηγορία A και B) (βλέπε παράγραφο 5.2). Υπάρχει περιορισμένη θεραπευτική εμπειρία σε ασθενείς με ήπια και μέτρια ηπατική δυσλειτουργία (βλέπε παράγραφο 4.4). Το Prasugrel/Vocate αντενδείκνυται σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία (Child Pugh κατηγορία C).

#### *Παιδιατρικός πληθυσμός*

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του Prasugrel/Vocate σε παιδιά ηλικίας κάτω των 18 ετών δεν έχει ακόμα τεκμηριωθεί. Υπάρχουν περιορισμένα διαθέσιμα δεδομένα για παιδιά με δρεπανοκυτταρική αναιμία (βλέπε παράγραφο 5.1).

### Τρόπος χορήγησης

Από του στόματος χρήση. Το Prasugrel/Vocate μπορεί να χορηγηθεί με ή χωρίς τη λήψη τροφής. Η χορήγηση της δόσης φόρτισης των 60 mg πρασουγρέλης σε κατάσταση νηστείας μπορεί να παρέχει ταχύτερη έναρξη δράσης (βλέπε παράγραφο 5.2). Μην τεμαχίζετε ή σπάτε το δισκίο.

## 4.3 Αντενδείξεις

Υπερευαισθησία στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοτα, που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.

Ενεργός εσωτερική αιμορραγία.

Ιστορικό αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου ή παροδικού ισχαιμικού επεισοδίου (ΠΠΕ).

Σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία (Child Pugh κατηγορία C).

#### 4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

##### *Κίνδυνος αιμορραγίας*

Στην κλινική δοκιμή φάσης 3 (TRITON), τα βασικά κριτήρια αποκλεισμού ασθενών περιλάμβαναν, τον αυξημένο κίνδυνο για αιμορραγία, την αναιμία, τη θρομβοπενία, το ιστορικό παθολογικών ενδοκρανιακών ευρημάτων. Οι ασθενείς με οξύ στεφανιαίο σύνδρομο που υποβλήθηκαν σε διαδερμική στεφανιαία παρέμβαση (PCI) και έλαβαν θεραπεία με Prasugrel/Vocate και ΑΣΟ παρουσίασαν αυξημένο κίνδυνο μείζονος και ελάσσονος αιμορραγίας σύμφωνα με το σύστημα κατάταξης TIMI. Επομένως, η χρήση του Prasugrel/Vocate σε ασθενείς με αυξημένο κίνδυνο αιμορραγίας θα πρέπει να εξετάζεται μόνο όταν τα οφέλη, όσον αφορά την πρόληψη των ισχαιμικών επεισοδίων, κρίνονται ότι υπερτερούν του κινδύνου σοβαρών αιμορραγιών. Αυτό ισχύει ιδιαίτερα για τους ασθενείς:

- ηλικίας  $\geq 75$  ετών (βλέπε παρακάτω).
- με τάση για αιμορραγία (π.χ. εξαιτίας πρόσφατου τραύματος, πρόσφατης χειρουργικής επέμβασης, πρόσφατης ή επαναλαμβανόμενης αιμορραγίας του γαστρεντερικού συστήματος ή ενεργού πεπτικού έλκους)
- με βάρος σώματος  $< 60$  kg (βλέπε παραγράφους 4.2 και 4.8). Σε αυτούς τους ασθενείς δεν συστήνεται η δόση συντήρησης των 10 mg. Θα πρέπει να χρησιμοποιηθεί η δόση συντήρησης των 5 mg.
- με ταυτόχρονη αγωγή με φαρμακευτικά προϊόντα τα οποία μπορούν να αυξήσουν τον κίνδυνο αιμορραγίας, περιλαμβανομένων των από του στόματος αντιπηκτικών, της κλοπιδογρέλης, των μη στεροειδών αντιφλεγμονωδών φαρμάκων (ΜΣΑΦ) και των ινωδολυτικών.

Σε ασθενείς με ενεργό αιμορραγία στους οποίους απαιτείται αναστροφή των φαρμακολογικών επιδράσεων του Prasugrel/Vocate, η μετάγγιση αιμοπεταλίων ενδεχομένως να είναι απαραίτητη.

Η χρήση του Prasugrel/Vocate σε ασθενείς ηλικίας  $\geq 75$  ετών, γενικά δεν συστήνεται και θα πρέπει να γίνεται μόνο μετά από προσεκτική εξατομικευμένη εκτίμηση του λόγου οφέλους/κινδύνου από τον συνταγογραφούντα ιατρό, ο οποίος πρέπει να υποδηλώνει ότι τα πλεονεκτήματα όσον αφορά την πρόληψη των ισχαιμικών επεισοδίων υπερτερούν του κινδύνου για σοβαρές αιμορραγίες. Στην κλινική δοκιμή φάσης 3, αυτοί οι ασθενείς παρουσίασαν μεγαλύτερο κίνδυνο για αιμορραγία, περιλαμβανομένης και της θανατηφόρου αιμορραγίας, σε σύγκριση με τους ασθενείς ηλικίας  $< 75$  ετών. Εάν συνταγογραφηθεί, θα πρέπει να χορηγηθεί στη χαμηλότερη δόση συντήρησης των 5 mg καθώς δεν συστήνεται η δόση συντήρησης των 10 mg (βλέπε παραγράφους 4.2 και 4.8).

Η θεραπευτική εμπειρία με πρασουγρέλη είναι περιορισμένη σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία (συμπεριλαμβανομένης της νεφροπάθειας τελικού σταδίου (ESRD)) καθώς και σε ασθενείς με μέτρια ηπατική δυσλειτουργία. Οι ασθενείς αυτοί μπορεί να παρουσιάσουν αυξημένο κίνδυνο αιμορραγίας. Για το λόγο αυτό, η πρασουγρέλη θα πρέπει να χορηγείται με προσοχή σ' αυτούς τους ασθενείς.

Οι ασθενείς θα πρέπει να ενημερώνονται, ότι όταν λαμβάνουν πρασουγρέλη (σε συνδυασμό με ακετυλοσαλικυλικό οξύ) ίσως χρειαστούν περισσότερο χρόνο απ' ότι συνήθως προκειμένου να σταματήσει η αιμορραγία και ότι θα πρέπει να αναφέρουν οποιαδήποτε ασυνήθιστη αιμορραγία (σημείο ή διάρκεια) στο γιατρό τους.

##### *Κίνδυνος αιμορραγίας σχετιζόμενος με το χρόνο χορήγησης της δόσης φόρτισης σε ασθενείς με έμφραγμα του μυοκαρδίου χωρίς ανάσπαση του διαστήματος ST [NSTEMI]*

Σε μία κλινική μελέτη με ασθενείς με έμφραγμα του μυοκαρδίου χωρίς ανάσπαση του διαστήματος ST [NSTEMI] (μελέτη ACCOAST), κατά τη διάρκεια της οποίας οι ασθενείς είχαν προγραμματιστεί να υποβληθούν σε στεφανιογραφία εντός 2 έως 48 ωρών από την τυχαιοποίηση, η χορήγηση της δόσης φόρτισης της πρασουγρέλης, κατά μέσο όρο 4 ώρες πριν τη στεφανιογραφία, αύξησε τον κίνδυνο μείζονων και ελάσσονων περι-επεμβατικών αιμορραγιών, σε σύγκριση με τη χορήγηση δόσης φόρτισης πρασουγρέλης την ώρα της PCI. Ως εκ τούτου, σε ασθενείς UA/NSTEMI, στους οποίους η στεφανιογραφία πρόκειται να πραγματοποιηθεί εντός 48 ωρών μετά την εισαγωγή, η δόση φόρτισης πρέπει να χορηγείται την ώρα της PCI

(βλέπε παραγράφους 4.2, 4.8 και 5.1).

#### *Χειρουργική επέμβαση*

Οι ασθενείς πρέπει να συμβουλευούνται έτσι ώστε να ενημερώνουν τους γιατρούς και τους οδοντιάτρους τους ότι λαμβάνουν πρασουγρέλη, πριν από τον προγραμματισμό κάθε χειρουργικής επέμβασης και πριν από τη λήψη κάθε νέου φαρμάκου. Εάν ο ασθενής πρόκειται να υποβληθεί σε προγραμματισμένη χειρουργική επέμβαση για την οποία δεν είναι επιθυμητή η αντιαιμοπεταλιακή δράση, το Prasugrel/Vocate θα πρέπει να διακόπτεται τουλάχιστον για 7 ημέρες πριν από την χειρουργική επέμβαση. Σε ασθενείς που υποβάλλονται σε εγχείρηση αορτοστεφανιαίας παράκαμψης (CABG) μέσα σε 7 ημέρες από τη διακοπή της πρασουγρέλης, μπορεί να παρατηρηθεί αυξημένη συχνότητα (3 φορές) και σοβαρότητα αιμορραγιών (βλέπε παράγραφο 4.8). Τα οφέλη και οι κίνδυνοι της αγωγής με πρασουγρέλη θα πρέπει να εξετάζονται προσεκτικά σε ασθενείς στους οποίους η στεφανιαία ανατομία δεν έχει προσδιορισθεί και υπάρχει πιθανότητα επείγουσας CABG επέμβασης.

#### *Υπερευαισθησία περιλαμβανομένου και του αγγειοιδήματος*

Αντιδράσεις υπερευαισθησίας περιλαμβανομένου και του αγγειοιδήματος έχουν αναφερθεί σε ασθενείς που λαμβάνουν πρασουγρέλη, καθώς και σε ασθενείς με ιστορικό αντίδρασης υπερευαισθησίας στην κλοπιδογρέλη. Συνιστάται παρακολούθηση για σημεία υπερευαισθησίας σε ασθενείς με γνωστή αλλεργία στις θιενοπυριδίνες (βλέπε παράγραφο 4.8).

#### *Θρομβωτική Θρομβοπενική Πορφύρα (TTP)*

Η Θρομβωτική Θρομβοπενική Πορφύρα έχει αναφερθεί με τη χρήση πρασουγρέλης. Η Θρομβωτική Θρομβοπενική Πορφύρα είναι σοβαρή κατάσταση και απαιτεί έγκαιρη αγωγή.

#### *Λακτόζη*

Οι ασθενείς με σπάνια κληρονομικά προβλήματα δυσανεξίας στη γαλακτόζη, έλλειψη λακτάσης Lapp ή κακή απορρόφηση γλυκόζης-γαλακτόζης δεν πρέπει να πάρουν το Prasugrel/Vocate.

## **4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης**

#### *Βαρφαρίνη:*

Η ταυτόχρονη χορήγηση του Prasugrel/Vocate με παράγωγα κουμαρίνης εκτός από τη βαρφαρίνη δεν έχει μελετηθεί. Εξαιτίας της πιθανότητας αυξημένου κινδύνου για αιμορραγία, η βαρφαρίνη (ή άλλα παράγωγα της κουμαρίνης) και η πρασουγρέλη θα πρέπει να συγχορηγούνται με προσοχή (βλέπε παράγραφο 4.4).

#### *Μη Στεροειδή Αντιφλεγμονώδη φάρμακα (ΜΣΑΦ):*

Δεν έχει μελετηθεί η ταυτόχρονη και χρόνια χορήγηση με ΜΣΑΦ. Εξαιτίας της πιθανότητας αυξημένου κινδύνου αιμορραγίας, η χρόνια χρήση ΜΣΑΦ (συμπεριλαμβανομένων και των αναστολέων της κυκλοοξυγενάσης COX-2) και του Prasugrel/Vocate θα πρέπει να γίνεται με προσοχή (βλέπε παράγραφο 4.4).

Το Prasugrel/Vocate μπορεί να χορηγηθεί ταυτόχρονα με φαρμακευτικά προϊόντα που μεταβολίζονται από τα ένζυμα του κυτοχρώματος P450 (συμπεριλαμβανομένων και των στατινών) ή με φαρμακευτικά προϊόντα που είναι επαγωγείς ή αναστολείς των ενζύμων του κυτοχρώματος P450. Το Prasugrel/Vocate μπορεί επίσης να χορηγηθεί ταυτόχρονα με ακετυλοσαλικυλικό οξύ, ηπαρίνη, διγοξίνη και φαρμακευτικά προϊόντα που ανυψώνουν το γαστρικό pH, περιλαμβανομένων και των αναστολέων της αντλίας πρωτονίων και των H<sub>2</sub> αποκλειστών. Αν και δεν έχει μελετηθεί σε ειδικές μελέτες αλληλεπίδρασης, στη φάσης 3 κλινική δοκιμή το Prasugrel/Vocate είχε συγχορηγηθεί με χαμηλού μοριακού βάρους ηπαρίνη, μπιβαλιρουδίνη και με αναστολείς GP IIb/IIIa (δεν υπάρχουν διαθέσιμες πληροφορίες σχετικά με το είδος των αναστολέων GP IIb/IIIa που χρησιμοποιήθηκαν) χωρίς να υπάρχουν αποδείξεις κλινικά σημαντικών ανεπιθύμητων αλληλεπιδράσεων.

#### Επιδράσεις άλλων φαρμακευτικών προϊόντων στο Prasugrel/Vocate

##### *Ακετυλοσαλικυλικό οξύ (ΑΣΟ):*

Το Prasugrel/Vocate πρέπει να χορηγείται ταυτόχρονα με ακετυλοσαλικυλικό οξύ (ΑΣΟ). Παρόλο που η φαρμακοδυναμική αλληλεπίδραση με το ΑΣΟ είναι πιθανή, με αποτέλεσμα την αύξηση του κινδύνου για αιμορραγία, η απόδειξη της αποτελεσματικότητας και της ασφάλειας της πρασουγρέλης προέρχεται από

ασθενείς που λάμβαναν ταυτόχρονα θεραπεία με ΑΣΟ.

#### *Ηπαρίνη:*

Η εφάπαξ ενδόφλεβια δόση της μη κλασματοποιημένης ηπαρίνης (100 U/kg) δεν μετέβαλε σημαντικά την αναστολή της συσσώρευσης των αιμοπεταλίων που προκαλείται από την πρασουγρέλη. Παρομοίως, η πρασουγρέλη δεν μετέβαλε σημαντικά την επίδραση της ηπαρίνης στις μετρήσεις του μηχανισμού της πήξεως του αίματος. Συνεπώς, και τα δύο φαρμακευτικά προϊόντα μπορούν να χορηγηθούν ταυτόχρονα. Είναι πιθανός ο αυξημένος κίνδυνος για αιμορραγία όταν το Prasugrel/Vocate συγχωρηγείται με ηπαρίνη.

#### *Στατίνες:*

Η ατορβαστατίνη (80 mg ημερησίως) δεν μετέβαλε τη φαρμακοκινητική της πρασουγρέλης και την αναστολή της συσσώρευσης των αιμοπεταλίων που προκαλείται από αυτή. Συνεπώς, οι στατίνες που είναι υποστρώματα του CYP3A δεν αναμένεται να έχουν επίδραση στη φαρμακοκινητική της πρασουγρέλης ή στην αναστολή της συσσώρευσης των αιμοπεταλίων.

#### *Φαρμακευτικά προϊόντα που ανυψώνουν το γαστρικό pH:*

Η καθημερινή συγχωρήγηση της ρανιτιδίνης (H<sub>2</sub> αποκλειστή) ή της λανσοπραζόλης (αναστολέα της αντλίας πρωτονίων) δεν μετέβαλε την AUC και T<sub>max</sub> του ενεργού μεταβολίτη της πρασουγρέλης, αλλά μείωσε τη C<sub>max</sub> κατά 14% και 29%, αντίστοιχα. Στην κλινική δοκιμή φάσης 3, το Prasugrel/Vocate χορηγήθηκε χωρίς να ληφθεί υπόψη η συγχωρήγηση με τον αναστολέα της αντλίας πρωτονίων ή τον H<sub>2</sub> αποκλειστή. Η χορήγηση της δόσης φόρτισης των 60 mg πρασουγρέλης χωρίς ταυτόχρονη χορήγηση αναστολέων της αντλίας πρωτονίων μπορεί να παρέχει ταχύτερη έναρξη δράσης.

#### *Αναστολείς του CYP3A:*

Η κετοконаζόλη (400 mg ημερησίως), ένας εκλεκτικός και ισχυρός αναστολέας του CYP3A4 και του CYP3A5, δεν μετέβαλε την αναστολή της συσσώρευσης των αιμοπεταλίων που προκαλείται από την πρασουγρέλη ή την AUC και T<sub>max</sub> του ενεργού μεταβολίτη της πρασουγρέλης, αλλά μείωσε το C<sub>max</sub> από 34% έως 46%. Συνεπώς, οι αναστολείς του CYP3A όπως αντιμυκητιασικά (κατηγορία αζολών), αναστολείς της πρωτεάσης HIV, κλαριθρομυκίνη, τελιθρομυκίνη, βεραπαμίλη, διλτιαζέμη, ινδιναβίρη, σιπροφλοξασίνη και ο χυμός γκρέιπφρουτ δεν προβλέπεται να έχουν σημαντική επίδραση στη φαρμακοκινητική του ενεργού μεταβολίτη.

#### *Επαγωγείς του κυτοχρώματος P450:*

Η ριφαμπικίνη (600 mg ημερησίως), ένας ισχυρός επαγωγέας του CYP3A και του CYP2B6 και ένας επαγωγέας του CYP2C9, CYP2C19 και του CYP2C8 δεν μετέβαλε σημαντικά τη φαρμακοκινητική της πρασουγρέλης. Επομένως, γνωστοί επαγωγείς CYP3A όπως η ριφαμπικίνη, η καρβαμαζεπίνη και άλλοι επαγωγείς του κυτοχρώματος P450 δεν προβλέπεται να έχουν σημαντική επίδραση στη φαρμακοκινητική του ενεργού μεταβολίτη.

#### Επίδραση του Prasugrel/Vocate σε άλλα φαρμακευτικά προϊόντα

##### *Διγοξίνη:*

Η πρασουγρέλη δεν έχει κλινικά σημαντική επίδραση στη φαρμακοκινητική της διγοξίνης.

##### *Φαρμακευτικά προϊόντα που μεταβολίζονται από το CYP2C9:*

Η πρασουγρέλη δεν ανέστειλε το CYP2C9, καθώς δεν επηρέασε τη φαρμακοκινητική της S- βαρφαρίνης. Λόγω της πιθανότητας αυξημένου κινδύνου για αιμορραγία, η βαρφαρίνη και το Prasugrel/Vocate θα πρέπει να συγχωρηγούνται με προσοχή (βλέπε παράγραφο 4.4).

##### *Φαρμακευτικά προϊόντα που μεταβολίζονται από το CYP2B6:*

Η πρασουγρέλη είναι ασθενής αναστολέας του CYP2B6. Σε υγιή άτομα, η πρασουγρέλη μείωσε την έκθεση στην υδροξυβουπροπιόνη, έναν CYP2B6 μεταβολίτη της βουπροπιόνης, κατά 23%. Η επίδραση αυτή είναι πιθανό να αποτελέσει κλινική ανησυχία μόνο εάν η πρασουγρέλη συγχωρηγείται με φαρμακευτικά προϊόντα για τα οποία το CYP2B6 είναι η μόνη μεταβολική τους οδός και αυτές έχουν περιορισμένο θεραπευτικό εύρος (π.χ. κυκλοφωσφαμίδη, εφαβιρένζη).

## 4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Δεν έχουν διεξαχθεί κλινικές μελέτες σε έγκυες γυναίκες ή γυναίκες που θηλάζουν.

### Κύηση

Μελέτες σε ζώα δεν κατέδειξαν άμεσες επικίνδυνες επιδράσεις στην εγκυμοσύνη, στην ανάπτυξη του εμβρύου/νεογέννητου, στον τοκετό ή στη μεταγεννητική ανάπτυξη (βλέπε παράγραφο 5.3). Επειδή οι μελέτες αναπαραγωγικής ικανότητας σε ζώα δεν είναι πάντα αντίστοιχες της ανθρώπινης ανταπόκρισης, το Prasugrel/Vocate θα πρέπει να χορηγείται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης μόνο εάν το ενδεχόμενο όφελος για τη μητέρα δικαιολογεί τον πιθανό κίνδυνο για το έμβρυο.

### Θηλασμός

Δεν είναι γνωστό εάν η πρασουγρέλη απεκκρίνεται στο μητρικό γάλα. Μελέτες σε ζώα έχουν δείξει ότι η πρασουγρέλη απεκκρίνεται στο μητρικό γάλα. Η χρήση της πρασουγρέλης κατά τη διάρκεια της γαλουχίας δεν συστήνεται.

### Γονιμότητα

Η χορηγούμενη από του στόματος πρασουγρέλη δεν έχει καμία επίδραση στη γονιμότητα των αρσενικών και θηλυκών αρουραίων σε δόσεις που αντιστοιχούν με έκθεση έως και 240 φορές τη συνιστώμενη ανθρώπινη ημερήσια δόση συντήρησης (με βάση mg/m<sup>2</sup>).

## 4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

Η πρασουγρέλη αναμένεται ότι δεν έχει καμία ή έχει ασήμαντη επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων.

## 4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

### Περίληψη του προφίλ ασφάλειας

Η ασφάλεια στους ασθενείς με οξύ στεφανιαίο σύνδρομο που υποβάλλονται σε διαδερμική στεφανιαία παρέμβαση (PCI) αξιολογήθηκε σε μελέτη σύγκρισης με κλοπιδογρέλη (TRITON) κατά την οποία 6.741 ασθενείς έλαβαν θεραπεία με πρασουγρέλη (60 mg δόση φόρτισης και 10 mg εφάπαξ ημερήσια δόση συντήρησης) για μέσο διάστημα 14,5 μηνών (5.802 ασθενείς έλαβαν θεραπεία για περισσότερο από 6 μήνες, 4.136 ασθενείς έλαβαν θεραπεία για περισσότερο από 1 έτος). Το ποσοστό διακοπής του υπό μελέτη φαρμάκου εξαιτίας των ανεπιθύμητων ενεργειών ήταν 7,2% για την πρασουγρέλη και 6,3% για την κλοπιδογρέλη. Από αυτές, η αιμορραγία ήταν η πιο συχνή ανεπιθύμητη ενέργεια και για τα δύο φάρμακα που οδήγησε στη διακοπή του φαρμάκου (2,5% για την πρασουγρέλη και 1,4% για την κλοπιδογρέλη).

### Αιμορραγία

#### *Αιμορραγία μη σχετιζόμενη με Αορτοστεφανιαία Παράκαμψη (CABG)*

Στη μελέτη TRITON, η συχνότητα των ασθενών που εμφάνισαν αιμορραγικό επεισόδιο μη σχετιζόμενο με CABG παρουσιάζεται στον Πίνακα 1. Η συχνότητα εμφάνισης μειζόνων αιμορραγιών βάσει TIMI, μη σχετιζόμενων με CABG περιλαμβανομένων και των απειλητικών για τη ζωή και των θανατηφόρων αιμορραγιών καθώς και των κατά TIMI ελασσόνων αιμορραγιών, ήταν στατιστικά σημαντικά υψηλότερη σε άτομα που έλαβαν θεραπεία με πρασουγρέλη σε σύγκριση με κλοπιδογρέλη σε πληθυσμό με έμφραγμα του μυοκαρδίου χωρίς ανάσπαση του διαστήματος ST [UA/ NSTEMI] καθώς και σε όλους τους ασθενείς με οξύ στεφανιαίο σύνδρομο ACS). Δεν παρατηρήθηκε σημαντική διαφορά στον πληθυσμό με έμφραγμα του μυοκαρδίου με ανάσπαση του διαστήματος ST [STEMI]. Το πιο συχνό σημείο αυθόρμητης αιμορραγίας ήταν ο γαστρεντερικός σωλήνας (ποσοστό 1,7% με την πρασουγρέλη και ποσοστό 1,3% με την κλοπιδογρέλη). Το πιο συχνό σημείο προκληθείσας αιμορραγίας ήταν το σημείο παρακέντησης στην αρτηρία (ποσοστό 1,3% με την πρασουγρέλη και ποσοστό 1,2% με την κλοπιδογρέλη).

### **Πίνακας 1: Συχνότητα εμφάνισης αιμορραγίας“ μη σχετιζόμενης με CABG (% των Ασθενών)**

Επεισόδιο	Όλοι οι Ασθενείς με ACS	Ασθενείς με UA/NSTEMI	Ασθενείς με STEMI
-----------	-------------------------	-----------------------	-------------------

	Πρασουγρέλη <sup>β</sup> +ΑΣΟ (N=6.741)	Κλοπιδογρέλη <sup>β</sup> +ΑΣΟ (N=6.716)	Πρασουγρέλη <sup>β</sup> +ΑΣΟ (N=5.001)	Κλοπιδογρέλη <sup>β</sup> +ΑΣΟ (N=4.980)	Πρασουγρέλη <sup>β</sup> +ΑΣΟ (N=1.740)	Κλοπιδογρέλη <sup>β</sup> +ΑΣΟ (N=1.736)
Μείζον αιμορραγία <sup>α</sup> κατά TIMI	2,2	1,7	2,2	1,6	2,2	2,0
Απειλητική για τη ζωή <sup>δ</sup>	1,3	0,8	1,3	0,8	1,2	1,0
Θανατηφόρα	0,3	0,1	0,3	0,1	0,4	0,1
Συμπτωματική ICH <sup>ε</sup>	0,3	0,3	0,3	0,3	0,2	0,2
Ανάγκη χορήγησης ινοτρόπων	0,3	0,1	0,3	0,1	0,3	0,2
Ανάγκη χειρουργικής επέμβασης	0,3	0,3	0,3	0,3	0,1	0,2
Ανάγκη μετάγγισης (≥ 4 μονάδες)	0,7	0,5	0,6	0,3	0,8	0,8
Ελάσσων αιμορραγία <sup>ε</sup> κατά TIMI	2,4	1,9	2,3	1,6	2,7	2,6

*α Αιμορραγικά περιστατικά βάσει των κριτηρίων της ομάδας μελέτης Θρομβόλυσης στο Έμφραγμα Μυοκαρδίου (TIMI) και τα οποία επιβεβαιώθηκαν από την κεντρική επιτροπή ελέγχου της μελέτης*

*β Άλλες συνήθειες θεραπείες χρησιμοποιήθηκαν καταλλήλως.*

*γ Οποιαδήποτε ενδοκρανιακή αιμορραγία ή οποιαδήποτε κλινικά εμφανής αιμορραγία που σχετίζεται με μείωση της αιμοσφαιρίνης ≥ 5 g/dL.*

*δ Η απειλητική για τη ζωή αιμορραγία εμπεριέχεται στην κατά TIMI μείζον αιμορραγία και περιλαμβάνει τους τύπους που αναφέρονται παραπάνω. Οι ίδιοι ασθενείς μπορεί να έχουν προσμετρηθεί σε περισσότερες από μια σειρές του πίνακα. ε ε ε ε ICH=ενδοκρανιακή αιμορραγία.*

*ζ Κλινικά εμφανής αιμορραγία σχετιζόμενη με πτώση της αιμοσφαιρίνης στα ≥3 g/dL αλλά < 5 g/dL.*

**Ασθενείς ηλικίας ≥75 ετών**

Τα ποσοστά μείζονος ή ελάσσονος αιμορραγίας κατά TIMI, μη σχετιζόμενης με CABG, ήταν τα εξής:

Ηλικία	Πρασουγρέλη 10 mg	Κλοπιδογρέλη 75 mg
≥75 ετών (N=1.785)*	9,0% (1,0% θανατηφόρα)	6,9% (0,1% θανατηφόρα)
< 75 ετών (N=11.672)*	3,8% (0,2% θανατηφόρα)	2,9% (0,1% θανατηφόρα)
< 75 ετών (N=7.180)**	2,0% (0,1% θανατηφόρα) <sup>1</sup>	1,3% (0,1% θανατηφόρα)
	Πρασουγρέλη 5 mg	Κλοπιδογρέλη 75 mg
> 75 ετών (N=2.060)**	2,6% (0,3% θανατηφόρα)	3,0% (0,5% θανατηφόρα)

\* Μελέτη TRITON, σε ασθενείς με οξύ στεφανιαίο σύνδρομο (ACS), που υποβάλλονται σε PCI

\*\* Μελέτη TRILOGY-ACS, σε ασθενείς που δεν υποβάλλονται σε PCI (βλέπε 5.1)

<sup>α</sup> 10 mg πρασουγρέλη, 5 mg πρασουγρέλη αν <60kg

**Ασθενείς βάρους σώματος < 60 kg**

Τα ποσοστά μείζονος ή ελάσσονος αιμορραγίας κατά TIMI και μη σχετιζόμενης με CABG, ήταν τα εξής:

Βάρος σώματος	Πρασουγρέλη 10 mg	Κλοπιδογρέλη 75 mg
< 60 kg (N=664)*	10,1% (0% θανατηφόρα)	6,5% (0,3% θανατηφόρα)
≥ 60 kg (N=12.672)*	4,2% (0,3% θανατηφόρα)	3,3% (0,1% θανατηφόρα)
≥ 60 kg (N=7.845)**	2,2% (0,2% θανατηφόρα) <sup>^</sup>	1,6% (0,2% θανατηφόρα)
	Πρασουγρέλη 5 mg	Κλοπιδογρέλη 75 mg
< 60 kg (N=1.391)**	1,4% (0,1% θανατηφόρα)	2,2% (0,3% θανατηφόρα)

\* Μελέτη TRITON, σε ασθενείς με οξύ στεφανιαίο σύνδρομο (ACS), που υποβάλλονται σε PCI



*\*\* Μελέτη TRILOGY-ACS, σε ασθενείς που δεν υποβάλλονται σε PCI (βλέπε 5.1)*

*<sup>a</sup> 10 mg πρασουγρέλη, 5 mg πρασουγρέλη αν < 60kg*

#### Ασθενείς βάρους σώματά >60 kg και ηλικίας <75 ετών

Σε ασθενείς με βάρος σώματος  $\geq 60$  kg και ηλικίας < 75 ετών, τα ποσοστά μείζονος ή ελάσσονος αιμορραγίας κατά TIMI, μη σχετιζόμενης με CABG ήταν 3,6% για την πρασουγρέλη και 2,8% για την κλοπιδογρέλη. Τα ποσοστά θανατηφόρας αιμορραγίας ήταν 0,2% για την πρασουγρέλη και 0,1% για την κλοπιδογρέλη.

#### Αιμορραγία σχετιζόμενη με Αορτοστεφανιαία Παράκαμψη CABG

Στην κλινική δοκιμή φάσης 3.437 ασθενείς υποβλήθηκαν σε CABG κατά τη διάρκεια της μελέτης. Σε αυτούς τους ασθενείς, το ποσοστό μείζονος ή ελάσσονος αιμορραγίας κατά TIMI, σχετιζόμενης με CABG ήταν 14,1% για την ομάδα της πρασουγρέλης και 4,5% για την ομάδα της κλοπιδογρέλης. Στους ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με πρασουγρέλη, ο αυξημένος κίνδυνος αιμορραγικών επεισοδίων παρέμεινε έως και 7 ημέρες από την πιο πρόσφατη δόση του υπό μελέτη φαρμάκου. Στους ασθενείς που έλαβαν τη θειενοπυριδίνη τους εντός 3 ημερών πριν από τη CABG, οι συχνότητες της κατά TIMI μείζονος ή ελάσσονος αιμορραγίας ήταν 26,7% (12 από τους 45 ασθενείς) στην ομάδα θεραπείας με πρασουγρέλη σε σύγκριση με το 5% (3 από τους 60 ασθενείς) στην ομάδα θεραπείας με κλοπιδογρέλη. Στους ασθενείς που έλαβαν την τελευταία δόση της θειενοπυριδίνης τους εντός 4 έως 7 ημερών πριν την CABG, οι συχνότητες μειώθηκαν σε 11,3% (9 από τους 80 ασθενείς) στην ομάδα θεραπείας με πρασουγρέλη και σε 3,4% (3 από τους 89 ασθενείς) στην ομάδα θεραπείας με κλοπιδογρέλη. Μετά από 7 ημέρες από την διακοπή του φαρμάκου, τα ποσοστά αιμορραγίας σχετιζόμενης με CABG που παρατηρήθηκαν ήταν παρόμοια μεταξύ των ομάδων θεραπείας (βλέπε παράγραφο 4.4).

Κίνδυνος αιμορραγίας σχετιζόμενος με το χρόνο χορήγησης της δόσης φόρτισης σε ασθενείς με έμφραγμα του μυοκαρδίου χωρίς ανάσπαση του διαστήματος ST [NSTEMI]

Σε μία κλινική μελέτη με ασθενείς με έμφραγμα του μυοκαρδίου χωρίς ανάσπαση του διαστήματος ST [NSTEMI] (μελέτη ACCOAST), κατά τη διάρκεια της οποίας οι ασθενείς είχε προγραμματιστεί να υποβληθούν σε στεφανιογραφία εντός 2 έως 48 ωρών από την τυχαιοποίηση, οι ασθενείς που έλαβαν δόση φόρτισης 30 mg πρασουγρέλης, κατά μέσο όρο 4 ώρες πριν τη στεφανιογραφία ακολουθούμενη από μία δόση φόρτισης 30 mg πρασουγρέλης την ώρα της PCI, είχαν αυξημένο κίνδυνο μη σχετιζόμενων με CABG περι-επεμβατικών αιμορραγιών, χωρίς επιπλέον όφελος, συγκριτικά με τους ασθενείς που έλαβαν μία δόση φόρτισης 60 mg την ώρα της PCI (βλέπε παραγράφους 4.2 και 4.4).

Τα ποσοστά των μη σχετιζόμενων με CABG αιμορραγιών κατά TIMI, κατά τη διάρκεια 7 ημερών, στους ασθενείς ήταν τα ακόλουθα:

Ανεπιθύμητη Ενέργεια	Πρασουγρέλη πριν τη στεφανιογραφία <sup>α</sup> (N=2037) %	Πρασουγρέλη την ώρα της PCI <sup>α</sup> (N=1996) %
Μείζον αιμορραγία <sup>β</sup> κατά TIMI	1,3	0,5
Απειλητική για τη ζωή <sup>γ</sup>	0,8	0,2
Θανατηφόρα	0,1	0,0
Συμπτωματική ICH <sup>δ</sup>	0,0	0,0
Ανάγκη χορήγησης ινοτρόπων	0,3	0,2
Ανάγκη χειρουργικής επέμβασης	0,4	0,1
Ανάγκη μετάγγισης (≥ 4 μονάδες)	0,3	0,1
Ελάσσων αιμορραγία <sup>ε</sup> κατά TIMI	1,7	0,6

<sup>α</sup> Χρησιμοποιήθηκαν και άλλες συνήθειες θεραπείες, όπου απαιτείτο. Το πρωτόκολλο της κλινικής μελέτης προέβλεπε τη χορήγηση ασπιρίνης και μιας δόσης συντήρησης πρασουγρέλης ημερησίως, για όλους τους ασθενείς.

<sup>β</sup> Οποιαδήποτε ενδοκρανιακή αιμορραγία ή οποιαδήποτε κλινικά εμφανής αιμορραγία, σχετιζόμενη με πτώση της αιμοσφαιρίνης κατά  $\geq 5$  g/dl.

<sup>γ</sup> Η απειλητική για τη ζωή αιμορραγία αποτελεί υποκατηγορία της μείζονος αιμορραγίας κατά TIMI και περιλαμβάνει τους τύπους αιμορραγίας που αναγράφονται ακριβώς από κάτω. Ασθενείς ενδέχεται να έχουν ενταχθεί σε περισσότερες από μία σειρές.

<sup>δ</sup> ICN=ενδοκρανιακή αιμορραγία.

<sup>ε</sup> Κλινικά εμφανής αιμορραγία σχετιζόμενη με πτώση της αιμοσφαιρίνης από  $\geq 3$  g/dl έως  $< 5$  g/dl.

### Περίληψη των ανεπιθύμητων ενεργειών σε μορφή πίνακα

Στον Πίνακα 2 συνοψίζονται οι αιμορραγικές και μη-αιμορραγικές ανεπιθύμητες ενέργειες που παρουσιάστηκαν στη μελέτη TRITON ή που αναφέρθηκαν αυθόρμητα και ταξινομούνται με βάση τη συχνότητα και την κατηγορία του οργανικού συστήματος. Οι συχνότητες προσδιορίζονται ως εξής:

Πολύ συχνές ( $\geq 1/10$ ), συχνές ( $\geq 1/100$  έως  $< 1/10$ ), όχι συχνές ( $\geq 1/1.000$  έως  $< 1/100$ ), σπάνιες ( $\geq 1/10.000$  έως  $< 1/1.000$ ), πολύ σπάνιες ( $< 1/10.000$ ), μη γνωστές (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα).

**Πίνακας 2: Αιμορραγικές και Μη-αιμορραγικές ανεπιθύμητες ενέργειες**

Κατηγορία/ Οργανικό Σύστημα	Συχνές	Όχι Συχνές	Σπάνιες	Μη γνωστές
Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος	Αναιμία		Θρομβοπενία	Θρομβωτική θρομβοπενική πορφύρα (TTP) - βλέπε παράγραφο 4.4.
Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος		Υπερευαισθησία περιλαμβανομένου και του αγγειοιδήματος		
Οφθαλμικές διαταραχές		Αιμορραγία του οφθαλμού		
Αγγειακές Διαταραχές	Αιμάτωμα			
Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωράκιου	Επίσταξη	Αιμόπτυση		
Διαταραχές του γαστρεντερικού	Γαστρεντερική αιμορραγία	Οπισθοπεριτοναϊκή αιμορραγία Αιμορραγία του ορθού Αιματοχεσία Ουλορραγία		
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού	Εξάνθημα Εκχύμωση			
Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών	Αιματουρία			
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης	Αιμάτωμα αγγείου στη θέση παρακέντησης Αιμορραγία στη θέση της παρακέντησης			
Κακώσεις, δηλητηριάσεις και επιπλοκές θεραπευτικών χειρισμών	Μώλωπας	Αιμορραγία μετά από επέμβαση	Υποδόριο αιμάτωμα	

Σε ασθενείς με ή χωρίς ιστορικό ΠΠΕ ή αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου, η συχνότητα εμφάνισης αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου στην κλινική δοκιμή φάσης 3, παρουσιάζεται κατωτέρω (βλέπε παράγραφο 4.4):

Ιστορικό ΠΠΕ ή αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο	Πρασουγρέλη	Κλοπιδογρέλη
Ναι (N=518)	6,5% (2,3% ICH*)	1,2% (0% ICH*)
Όχι (N=13.090)	0,9% (0,2% ICH*)	1,0% (0,3% ICH*)

\* ICH= ενδοκρανιακή αιμορραγία.

#### **Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών**

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπεται τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες του τομέα της υγειονομικής περίθαλψης να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες στον Εθνικό Οργανισμό Φαρμάκων, Μεσογείων 284, GR-15562 Χολαργός, Αθήνα, Τηλ: + 30 21 32040380/337, Φαξ: + 30 21 06549585, Ιστότοπος: <http://www.eof.gr>.

#### **4.9 Υπερδοσολογία**

Η υπερδοσολογία με Prasugrel/Vocate μπορεί να προκαλέσει παράταση του χρόνου ροής αίματος και επακόλουθες αιμορραγικές επιπλοκές. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα στοιχεία για την αναστροφή της φαρμακολογικής δράσης της πρασουγρέλης. Ωστόσο, εάν απαιτείται άμεση διόρθωση του παρατεταμένου χρόνου ροής, μετάγγιση αιμοπεταλίων και/ή άλλα αιματολογικά προϊόντα μπορούν να ληφθούν υπόψη.

### **5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ**

#### **5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες**

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Αναστολείς συσσώρευσης αιμοπεταλίων εκτός ηπαρίνης, κωδικός ATC: B01AC22.

#### **Μηχανισμός δράσης/ Φαρμακοδυναμικές επιδράσεις**

Η πρασουγρέλη είναι αναστολέας της ενεργοποίησης και της συσσώρευσης των αιμοπεταλίων μέσω της μη-αναστρέψιμης πρόσδεσης του ενεργού μεταβολίτη της στην κλάση P2Y<sub>12</sub> των υποδοχέων της δισφωσφορικής αδενοσίνης (ADP) των αιμοπεταλίων. Καθώς τα αιμοπετάλια συμμετέχουν στην έναρξη και/ή στην εξέλιξη των θρομβωτικών επιπλοκών της αθηροσκληρωτικής νόσου, η αναστολή της λειτουργίας των αιμοπεταλίων μπορεί να έχει ως αποτέλεσμα τη μείωση του ποσοστού των καρδιαγγειακών επιπλοκών όπως ο θάνατος, το έμφραγμα του μυοκαρδίου ή το αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο.

Μετά από δόση φόρτισης 60 mg πρασουγρέλης, η αναστολή της προκαλούμενης από την ADP συσσώρευσης των αιμοπεταλίων παρατηρείται στα 15 λεπτά με 5 μM ADP και στα 30 λεπτά με 20 μM ADP. Η μέγιστη αναστολή που προκαλεί η πρασουγρέλη στην προκαλούμενη από την ADP συσσώρευση των αιμοπεταλίων είναι 83% με 5 μM ADP και 79% με 20 μM ADP, ενώ και στις δύο περιπτώσεις 89% των υγιών ατόμων και ασθενών με σταθερή αθηροσκλήρωση πέτυχαν τουλάχιστον 50% αναστολή της συσσώρευσης των αιμοπεταλίων μέσα σε 1 ώρα. Η αναστολή της συσσώρευσης των αιμοπεταλίων από την πρασουγρέλη, παρουσιάζει χαμηλή μεταβλητότητα μεταξύ διαφορετικών ατόμων (9%) και για το ίδιο άτομο (12%) τόσο με τα 5 μM ADP όσο και με τα 20 μM ADP. Η μέση σταθερή κατάσταση αναστολής της συσσώρευσης των αιμοπεταλίων ήταν 74% και 69% αντίστοιχα για τα 5 μM ADP και τα 20 μM ADP, και πραγματοποιήθηκε μετά από 3 έως 5 ημέρες από τη χορήγηση δόσης συντήρησης των 10 mg πρασουγρέλης μετά από μια δόση φόρτισης 60 mg. Περισσότεροι από 98% των ατόμων είχαν ≥ 20% αναστολή της συσσώρευσης των αιμοπεταλίων κατά τη διάρκεια της θεραπείας με δόση συντήρησης.

Η συσσώρευση των αιμοπεταλίων σταδιακά επανήλθε στις τιμές αναφοράς μετά από θεραπεία σε 7 έως 9 ημέρες μετά τη χορήγηση εφάπαξ δόσης φόρτισης των 60 mg πρασουγγρέλης και σε 5 ημέρες μετά τη διακοπή της δόσης συντήρησης σε σταθερή κατάσταση.

Αεδομένα μετάβασης θεραπείας: Μετά τη χορήγηση 75 mg κλοπιδογρέλης εφάπαξ ημερησίως για 10 ημέρες, 40 υγιή άτομα άλλαξαν θεραπεία σε πρασουγγρέλη 10 mg εφάπαξ ημερησίως με ή χωρίς τη χορήγηση μιας δόσης φόρτισης των 60 mg. Παρόμοια ή μεγαλύτερη αναστολή της συσσώρευσης των αιμοπεταλίων παρατηρήθηκε με την πρασουγγρέλη. Η απευθείας αλλαγή της θεραπείας με δόση φόρτισης 60 mg πρασουγγρέλης είχε ως αποτέλεσμα την ταχύτερη έναρξη της μεγαλύτερης δυνατής αναστολής των αιμοπεταλίων. Μετά τη χορήγηση δόσης φόρτισης 900 mg κλοπιδογρέλης (με ΑΣΟ), 56 άτομα με οξύ στεφανιαίο σύνδρομο έλαβαν θεραπεία 14 ημερών, είτε με 10 mg πρασουγγρέλης εφάπαξ ημερησίως ή με κλοπιδογρέλη 150 mg εφάπαξ ημερησίως και στη συνέχεια άλλαξαν θεραπεία είτε σε 150 mg κλοπιδογρέλης ή σε 10 mg πρασουγγρέλης για επιπλέον 14 ημέρες. Παρατηρήθηκε μεγαλύτερη αναστολή της συσσώρευσης των αιμοπεταλίων στους ασθενείς που άλλαξαν θεραπεία σε 10 mg πρασουγγρέλης σε σύγκριση με εκείνους που έλαβαν θεραπεία με 150 mg κλοπιδογρέλης. Σε μια μελέτη 276 ασθενών με οξύ στεφανιαίο σύνδρομο, που υποβλήθηκαν σε PCI, η αλλαγή από μια αρχική δόση φόρτισης 600 mg κλοπιδογρέλης ή εικονικού φαρμάκου (placebo), που χορηγήθηκε κατά την εισαγωγή τους στο νοσοκομείο πριν τη στεφανιογραφία, σε 60 mg δόση φόρτισης πρασουγγρέλης, που χορηγήθηκε κατά τη διαδερμική στεφανιαία παρέμβαση, είχε ως αποτέλεσμα παρόμοια αυξημένη αναστολή της συσσώρευσης των αιμοπεταλίων για τις 72 ώρες διάρκειας της μελέτης.

### Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια

#### Οξύ Στεφανιαίο Σύνδρομο(ACS )

Η μελέτη φάσης 3 TRITON συνέκρινε την πρασουγγρέλη με την κλοπιδογρέλη, και τα δύο υπό συγχορήγηση με ΑΣΟ και με άλλη εγκεκριμένη θεραπεία. Η TRITON ήταν μια μελέτη 13.608 ασθενών, διεθνής πολυκεντρική, τυχαιοποιημένη, διπλή-τυφλή, με 2 παράλληλες ομάδες. Οι ασθενείς είχαν οξύ στεφανιαίο σύνδρομο με μετρίου έως υψηλού κινδύνου ασταθή στηθάγχη, χωρίς ανάσπαση του διαστήματος ST [NSTEMI] ή με ανάσπαση του διαστήματος ST [STEMI] και αντιμετωπίστηκαν με διαδερμική στεφανιαία παρέμβαση.

Οι ασθενείς με UA/STEMI εντός 72 ωρών από την εμφάνιση των συμπτωμάτων ή ασθενείς με STEMI μεταξύ 12 ωρών έως 14 ημερών από την εμφάνιση των συμπτωμάτων, τυχαιοποιήθηκαν μετά από καθορισμό της στεφανιαίας ανατομίας τους. Οι ασθενείς με STEMI εντός 12 ωρών από την εμφάνιση των συμπτωμάτων και με προγραμματισμένη πρωτογενή διαδερμική στεφανιαία παρέμβαση μπορεί να τυχαιοποιήθηκαν χωρίς γνώση της στεφανιαίας ανατομίας τους. Σε όλους τους ασθενείς, η δόση φόρτισης μπορούσε να χορηγηθεί οποιαδήποτε στιγμή μεταξύ της τυχαιοποίησης και 1 ώρα μετά την αποχώρηση του ασθενούς από το αιμοδυναμικό εργαστήριο.

Οι ασθενείς που τυχαιοποιήθηκαν σε πρασουγγρέλη (60 mg δόση φόρτισης ακολουθούμενη από εφάπαξ καθημερινή δόση 10 mg) ή κλοπιδογρέλη (300 mg δόση φόρτισης ακολουθούμενη από εφάπαξ καθημερινή δόση 75 mg) έλαβαν θεραπεία για μέσο διάστημα 14,5 μηνών (μέγιστο διάστημα 15 μηνών με ελάχιστο διάστημα παρακολούθησης 6 μηνών). Οι ασθενείς επίσης έλαβαν ΑΣΟ (75 mg έως 325 mg εφάπαξ ημερησίως). Η χρήση οποιασδήποτε θειονουριδίνης εντός 5 ημερών πριν από την εγγραφή στη μελέτη ήταν κριτήριο αποκλεισμού. Άλλες θεραπείες, όπως η ηπαρίνη και οι GΠΙb/IIIa αναστολείς, χορηγήθηκαν κατά την κρίση του γιατρού. Περίπου 40% των ασθενών (σε κάθε ομάδα θεραπείας) έλαβαν GΠΙb/IIIa αναστολείς κατά την διαδερμική στεφανιαία παρέμβαση (δεν υπάρχουν διαθέσιμες πληροφορίες όσον αφορά το είδος των αναστολέων GΠΙb/IIIa που χρησιμοποιήθηκαν). Περίπου το 98% των ασθενών (σε κάθε ομάδα θεραπείας) έλαβαν αντιθρομβωτικά (ηπαρίνη, χαμηλού μοριακού βάρους ηπαρίνη, μπιβαλιρουδίνη ή άλλο παράγοντα) για την υποστήριξη της διαδερμικής στεφανιαίας παρέμβασης.

Ο πρωταρχικός στόχος της δοκιμής ήταν η μέτρηση του χρόνου έως τον πρώτο καρδιαγγειακό θάνατο, το μη θανατηφόρο έμφραγμα του μυοκαρδίου (MI) ή το μη θανατηφόρο αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο. Η ανάλυση του συνολικού τελικού σημείου σε όλο τον πληθυσμό με Οξύ Στεφανιαίο Σύνδρομο (άθροισμα των UA/NSTEMI και STEMI) είχε σχεδιαστεί έτσι ώστε να δείξει τη στατιστική υπεροχή της πρασουγρέλης έναντι της κλοπιδογρέλης στην ομάδα ασθενών UA/NSTEMI ( $p < 0,005$ ).

#### Όλος ο πληθυσμός με Οξύ Στεφανιαίο Σύνδρομο:

Το Prasugrel/Vocate έδειξε μεγαλύτερη αποτελεσματικότητα σε σύγκριση με την κλοπιδογρέλη στη μείωση της εμφάνισης πρωταρχικών εκβάσεων καθώς επίσης και τους δευτερεύοντες προκαθορισμένους στόχους, περιλαμβανομένης και της θρόμβωσης του στεντ (ενδοστεφανιαία πρόθεση) (βλέπε Πίνακα 3). Το όφελος της πρασουγρέλης ήταν εμφανές μέσα στις 3 πρώτες ημέρες και παρέμεινε μέχρι το τέλος της μελέτης. Η μεγαλύτερη αποτελεσματικότητα συνοδεύτηκε από αύξηση της μείζονος αιμορραγίας (βλέπε παραγράφους 4.4 και 4.8). Ο πληθυσμός των ασθενών ήταν 92% Καυκάσιοι, 26% γυναίκες και 39% ηλικίας  $\geq 65$  ετών. Τα οφέλη που σχετίζονται με την πρασουγρέλη ήταν ανεξάρτητα από τη χρήση άλλων βραχυχρόνιων και μακροχρόνιων καρδιαγγειακών θεραπειών, περιλαμβανομένης της ηπαρίνης/χαμηλού μοριακού βάρους ηπαρίνη, της μπιβαλιρουδίνης, των ενδοφλέβιων αναστολέων της GPIIb/IIIa, των φαρμακευτικών προϊόντων για τη μείωση των λιπιδίων, των  $\beta$ -αποκλειστών και των αναστολέων του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγιοτενσίνης. Η αποτελεσματικότητα της πρασουγρέλης ήταν ανεξάρτητη της δόσης του ΑΣΟ (75 mg έως 325 mg εφάπαξ ημερησίως). Η χορήγηση από του στόματος αντιπηκτικών, αντιαιμοπεταλιακών φαρμάκων άλλων από αυτά της μελέτης και η χρόνια χρήση ΜΣΑΦ δεν ήταν επιτρεπτή στη μελέτη TRITON. Σε όλο τον πληθυσμό με οξύ στεφανιαίο σύνδρομο, η πρασουγρέλη σχετίστηκε με μικρότερη συχνότητα καρδιαγγειακού θανάτου, μη θανατηφόρου εμφράγματος του μυοκαρδίου (MI) ή μη θανατηφόρου αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου σε σύγκριση με την κλοπιδογρέλη ανεξάρτητα από τα αρχικά χαρακτηριστικά όπως η ηλικία, το φύλο, το σωματικό βάρος, η γεωγραφική περιοχή, η χρήση των αναστολέων GPIIb/IIIa και ο τύπος του στεντ. Το όφελος ήταν κυρίως λόγω της σημαντικής μείωσης του μη θανατηφόρου εμφράγματος του μυοκαρδίου (MI) (βλέπε Πίνακα 3). Τα άτομα με διαβήτη είχαν σημαντικές μειώσεις στο πρωταρχικό και σε όλα τα δευτερεύοντα συνολικά τελικά σημεία.

Το όφελος που παρατηρήθηκε από την πρασουγρέλη σε ασθενείς ηλικίας  $\geq 75$  ετών ήταν μικρότερο από αυτό που παρατηρήθηκε στους ασθενείς ηλικίας  $< 75$  ετών. Ασθενείς ηλικίας  $\geq 75$  ετών είχαν αυξημένο κίνδυνο αιμορραγίας, περιλαμβανομένης της θανατηφόρας (βλέπε παραγράφους 4.2, 4.4 και 4.8). Ασθενείς  $\geq 75$  ετών στους οποίους το όφελος με την πρασουγρέλη ήταν πιο εμφανές περιλάμβαναν τους ασθενείς με διαβήτη, STEMI, υψηλότερο κίνδυνο για θρόμβωση του στεντ ή υποτροπιάζοντα συμβάντα.

Οι ασθενείς με ιστορικό ΠΠΕ ή με ιστορικό ισχαιμικού αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου περισσότερο από 3 μήνες πριν από τη θεραπεία με πρασουγρέλη δεν παρουσίασαν μείωση στο πρωταρχικό συνολικό τελικό σημείο.

**Πίνακας 3: Ασθενείς και Εκβάσεις στην πρωταρχική ανάλυση της μελέτης TRITON**

Εκβάσεις	Πρασουργρέλη + ΑΣΟ	Κλοπιδογρέλη +ΑΣΟ	Λόγος Κινδύνου (Hazard Ratio HR) (95% CI)	τιμή p
<b>Σε όλο τον πληθυσμό με Οξύ Στεφανιαίο Σύνδρομο</b>	(N=6.813) %	(N=6.795) %	0,812 (0,732, 0,902)	< 0,001
<b>Συνολικό Ποσοστό Εμφάνισης Πρωταρχικών Εκβάσεων</b> Καρδιαγγειακός (CV) θάνατος, μη θανατηφόρο έμφραγμα του μυοκαρδίου (MI), ή μη θανατηφόρο αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο	9,4	11,5		
<b>Ποσοστό Εμφάνισης Πρωταρχικών Εκβάσεων ανά περίπτωση</b>				
Καρδιαγγειακός θάνατος	2,0	2,2	0,886 (0,701, 1,118)	0,307
Μη θανατηφόρο MI	7,0	9,1	0,757 (0,672, 0,853)	< 0,001
Μη θανατηφόρο αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο	0,9	0,9	1,016 (0,712, 1,451)	0,930
<b>Σε ασθενείς με UA/NSTEMI Συνολικό Ποσοστό Εμφάνισης Πρωταρχικών Εκβάσεων</b>	(N= 5.044) %	(N=5.030) %		
Καρδιαγγειακός (CV) θάνατος, μη θανατηφόρο MI, ή μη θανατηφόρο αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο	9,3	11,2	0,820 (0,726, 0,927)	0,002
Καρδιαγγειακός θάνατος	1,8	1,8	0,979 (0,732, 1,309)	0,885
Μη θανατηφόρο MI	7,1	9,2	0,761 (0,663, 0,873)	< 0,001
Μη θανατηφόρο αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο	0,8	0,8	0,979 (0,633, 1,513)	0,922
<b>Σε ασθενείς με STEMI Συνολικό Ποσοστό Εμφάνισης Πρωταρχικών Εκβάσεων</b>	(N= 1.769) %	(N=1.765) %		
Καρδιαγγειακός (CV) θάνατος, μη θανατηφόρο MI, ή μη θανατηφόρο αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο	9,8	12,2	0,793 (0,649, 0,968)	0,019
Καρδιαγγειακός θάνατος	2,4	3,3	0,738 (0,497, 1,094)	0,129
Μη θανατηφόρο MI	6,7	8,8	0,746 (0,588, 0,948)	0,016
Μη θανατηφόρο αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο	1,2	1,1	1,097 (0,590, 2,040)	0,770

Στο συνολικό πληθυσμό ACS, η ανάλυση καθενός από τα δευτερεύοντα τελικά σημεία έδειξε σημαντικό όφελος ( $p < 0,001$ ) υπέρ της πρασουργρέλης έναντι της κλοπιδογρέλης. Αυτά περιελάμβαναν επιβεβαιωμένη ή πιθανή θρόμβωση του στεντ στο τέλος της μελέτης (0,9% έναντι 1,8%, HR 0,498, CI 0,364, 0,683), καρδιαγγειακό θάνατο, μη θανατηφόρο έμφραγμα του μυοκαρδίου (MI) ή επείγουσα επέμβαση επαναγγείωσης του αγγείου στόχου μέσα σε 30 ημέρες (5,9% έναντι 7,4%, HR 0,784, CI 0,688, 0,894), όλες οι αιτίες θανάτου, το μη θανατηφόρο έμφραγμα του μυοκαρδίου (MI) ή το μη θανατηφόρο αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο μέχρι το τέλος της μελέτης (10,2 % έναντι 12,1%, HR 0,831, CI 0,751, 0,919), καρδιαγγειακός θάνατος, μη θανατηφόρο έμφραγμα του μυοκαρδίου (MI), μη θανατηφόρο αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο ή επανανοσηλεία για ισχαιμικά καρδιακά επεισόδια μέχρι το τέλος της μελέτης (11,7% έναντι 13,8%, HR 0,838, CI 0,762, 0,921). Ανάλυση όλων των θανάτων κάθε αιτίας δεν έδειξε σημαντική διαφορά μεταξύ της πρασουργρέλης και της κλοπιδογρέλης στο συνολικό πληθυσμό με ACS (2,76% έναντι 2,90%), στον πληθυσμό με UA/NSTEMI (2,58% έναντι 2,41%) και στον πληθυσμό με STEMI (3,28% έναντι 4,31%).

Η χορήγηση της πρασουργρέλης σχετίστηκε με 50% μείωση της θρόμβωσης εξαιτίας του στεντ καθόλη τη διάρκεια της περιόδου παρατήρησης των 15 μηνών. Η μείωση της θρόμβωσης του στεντ με τη χορήγηση του Prasugrel/Vocate παρατηρήθηκε και νωρίτερα και μετά τις 30 ημέρες και για τα στεντ γυμνού μετάλλου και για τα φαρμακοεκλύοντα στεντ.

Σε μία ανάλυση ασθενών που επιβίωσαν μετά από ισχαιμικό επεισόδιο, η πρασουγρέλη σχετίστηκε με ελάττωση του επιπολασμού επακόλουθων πρωταρχικών τελικών σημείων (7,8% για την πρασουγρέλη έναντι 11,9% για την κλοπιδογρέλη).

Παρόλο που η αιμορραγία αυξήθηκε με την πρασουγρέλη, η ανάλυση των συνολικών τελικών σημείων θανάτου από κάθε αιτία, μη θανατηφόρου εμφράγματος του μυοκαρδίου, μη θανατηφόρου αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου και της μη σχετιζόμενης με CABG κατά TIMI μείζονος αιμορραγίας, ευνόησε το Prasugrel/Vocate σε σύγκριση με την κλοπιδογρέλη (λόγος κινδύνου HR 0,87, 95% CI, 0,79 έως 0,95,  $p=0,004$ ). Στη μελέτη TRITON, για κάθε 1.000 ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με Prasugrel/Vocate, υπήρχαν 22 λιγότεροι ασθενείς με έμφραγμα του μυοκαρδίου και 5 περισσότεροι ασθενείς με μη σχετιζόμενη με CABG, κατά TIMI μείζον αιμορραγία σε σύγκριση με τους ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με κλοπιδογρέλη.

Τα αποτελέσματα μιας φαρμακοδυναμικής/φαρμακογονιδιοματικής μελέτης σε 720 Ασιάτες ασθενείς με Οξύ Στεφανιαίο Σύνδρομο που υποβλήθηκαν σε Διαδερμική Στεφανιαία Παρέμβαση (PCI) έδειξαν ότι η χορήγηση της πρασουγρέλης πέτυχε υψηλότερα επίπεδα αναστολής των αιμοπεταλίων σε σύγκριση με τη χορήγηση της κλοπιδογρέλης και ότι η δόση φόρτισης 60 mg πρασουγρέλης/10 mg δόση συντήρησης είναι το κατάλληλο δοσολογικό σχήμα σε Ασιάτες ασθενείς που ζυγίζουν τουλάχιστον 60 kg και είναι ηλικίας μικρότερης των 75 ετών (βλέπε ενότητα 4.2).

Σε μια μελέτη διάρκειας 30 μηνών (TRILOGY-ACS), σε 9326 ασθενείς με UA/NSTEMI ACS, που αντιμετωπίστηκαν ιατρικώς χωρίς επαναγγείωση (μη εγκεκριμένη ένδειξη), η πρασουγρέλη δεν μείωσε σημαντικά τη συχνότητα του συνδυαστικού τελικού σημείου της μελέτης που αφορά στον καρδιαγγειακό θάνατο, το έμφραγμα του μυοκαρδίου ή το αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο, σε σύγκριση με την κλοπιδογρέλη. Τα ποσοστά TIMI μείζονος αιμορραγίας (συμπεριλαμβανομένων της απειλητικής για τη ζωή, της θανατηφόρας και της ενδοκρανιακής αιμορραγίας), ήταν παρόμοια στους ασθενείς υπό πρασουγρέλη και κλοπιδογρέλη. Ασθενείς  $\geq 75$  ετών ή όσοι είχαν βάρος σώματος  $< 60$  kg ( $N=3.022$ ), τυχαιοποιήθηκαν σε 5 mg πρασουγρέλης. Όπως και για τους ασθενείς  $< 75$  ετών και  $> 60$  kg, που έλαβαν 10 mg πρασουγρέλης, δεν παρατηρήθηκε διαφορά στις καρδιαγγειακές εκβάσεις, μεταξύ της ομάδας των 5 mg πρασουγρέλης και αυτής των 75 mg κλοπιδογρέλης. Τα ποσοστά μείζονος αιμορραγίας ήταν παρόμοια στους ασθενείς που έλαβαν 5 mg πρασουγρέλη και στους ασθενείς που έλαβαν 75 mg κλοπιδογρέλη. Η πρασουγρέλη 5 mg παρείχε μεγαλύτερη αντιαιμοπεταλιακή δράση έναντι της κλοπιδογρέλης 75 mg. Η πρασουγρέλη θα πρέπει να χορηγείται με προσοχή σε ασθενείς  $\geq 75$  ετών και ασθενείς με σωματικό βάρος  $< 60$  kg (βλέπε παραγράφους 4.2, 4.4 και 4.8).

Σε μία μελέτη (ACCOAST) διάρκειας 30 ημερών, 4033 ασθενών με NSTEMI και αυξημένα επίπεδα τροπονίνης, οι οποίοι είχαν προγραμματιστεί να υποβληθούν σε στεφανιογραφία ακολουθούμενη από PCI εντός 2 έως 48 ωρών μετά την τυχαιοποίηση, οι ασθενείς που έλαβαν δόση φόρτισης 30 mg πρασουγρέλης, κατά μέσο όρο 4 ώρες πριν τη στεφανιογραφία, ακολουθούμενη από μία δόση φόρτισης 30 mg πρασουγρέλης την ώρα της PCI ( $n=2037$ ) είχαν αυξημένο κίνδυνο μη σχετιζόμενων με CABG περι-επεμβατικών αιμορραγιών, χωρίς επιπλέον όφελος, συγκριτικά με τους ασθενείς που έλαβαν δόση φόρτισης 60 mg την ώρα της PCI ( $n=1996$ ). Ειδικότερα, η πρασουγρέλη δεν μείωσε σημαντικά τη συχνότητα του συνδυαστικού καταληκτικού σημείου που αφορά στον καρδιαγγειακό θάνατο (CV), το έμφραγμα του μυοκαρδίου (MI), το αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο, την επείγουσα επαναγγείωση (UR) ή τη θεραπεία διάσωσης με αναστολείς γλυκοπρωτεΐνης IIb/IIIa σε διάστημα 7 ημερών από την τυχαιοποίηση, σε ασθενείς που έλαβαν πρασουγρέλη πριν τη στεφανιογραφία, συγκριτικά με τους ασθενείς που έλαβαν την πλήρη δόση φόρτισης της πρασουγρέλης την ώρα της PCI. Επιπλέον, το ποσοστό των κύριων στόχων ασφάλειας για όλες τις μείζονες αιμορραγίες κατά TIMI (CABG και μη-CABG σχετιζόμενα περιστατικά), σε διάστημα 7 ημερών από την τυχαιοποίηση, σε όλους τους ασθενείς, ήταν σημαντικά υψηλότερο στους ασθενείς που έλαβαν πρασουγρέλη πριν τη στεφανιογραφία έναντι ασθενών που έλαβαν την πλήρη δόση φόρτισης πρασουγρέλης την ώρα της PCI. Ως εκ τούτου, σε ασθενείς με UA/NSTEMI που υποβάλλονται σε στεφανιογραφία εντός 48 ωρών μετά την εισαγωγή, η δόση φόρτισης πρέπει να χορηγείται την ώρα της PCI (βλέπε παραγράφους 4.2, 4.4 και 4.8).



### Παιδιατρικός πληθυσμός

Η μελέτη TADO δοκίμασε τη χρήση της πρασουγρέλης (n = 171) έναντι του εικονικού φαρμάκου (n = 170) σε ασθενείς, ηλικίας 2 έως κάτω των 18 ετών με δρεπανοκυτταρική αναιμία, για τη μείωση της αγγειο-αποφρακτικής κρίσης σε μία μελέτη φάσης III. Η μελέτη δεν πέτυχε την εκπλήρωση κανενός από τα πρωτογενή ή δευτερογενή καταληκτικά σημεία. Συνολικά, δεν βρέθηκαν νέα δεδομένα ασφαλείας για την πρασουγρέλη ως μονοθεραπεία σε αυτόν τον πληθυσμό ασθενών.

## **5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες**

Η πρασουγρέλη είναι ένα προφάρμακο και μεταβολίζεται ταχέως *in vivo* σε έναν ενεργό μεταβολίτη και ανενεργούς μεταβολίτες. Η έκθεση (AUC) του ενεργού μεταβολίτη έχει μέτρια έως χαμηλή μεταβλητότητα τόσο μεταξύ διαφορετικών ατόμων (27%) όσο και στα ίδια άτομα (19%). Οι φαρμακοκινητικές ιδιότητες της πρασουγρέλης είναι παρόμοιες σε υγιή άτομα, σε ασθενείς με σταθερή αθηροσκλήρωση και σε ασθενείς που υποβάλλονται σε διαδερμική στεφανιαία παρέμβαση.

### Απορρόφηση

Η απορρόφηση και ο μεταβολισμός της πρασουγρέλης γίνεται ταχέως, με τη μέγιστη συγκέντρωση πλάσματος ( $C_{max}$ ) του ενεργού μεταβολίτη να επιτυγχάνεται σε περίπου 30 λεπτά. Η έκθεση (AUC) του ενεργού μεταβολίτη αυξάνεται έναντι του θεραπευτικού δοσολογικού εύρους με αναλογικό τρόπο. Σε μία μελέτη με υγιή άτομα, η AUC του ενεργού μεταβολίτη έμεινε ανεπηρέαστη από ένα γεύμα με υψηλά λιπαρά και θερμίδες, αλλά η  $C_{max}$  μειώθηκε κατά 49% και ο χρόνος επίτευξης της  $C_{max}$  ( $T_{max}$ ) αυξήθηκε από 0,5 σε 1,5 ώρες. Η πρασουγρέλη χορηγήθηκε ανεξάρτητα από τη λήψη τροφής στη μελέτη TRITON. Επομένως, Η πρασουγρέλη μπορεί να χορηγηθεί ανεξάρτητα από τη λήψη τροφής. Παρόλα αυτά, η χορήγηση της δόσης φόρτισης της πρασουγρέλης σε κατάσταση νηστείας μπορεί να παρέχει ταχύτερη έναρξη δράσης (βλέπε παράγραφο 4.2).

### Κατανομή

Η σύνδεση του ενεργού μεταβολίτη στην ανθρώπινη λευκωματίνη ορού (4% ρυθμιστικό διάλυμα) ήταν 98%.

### Βιομετασχηματισμός

Η πρασουγρέλη δεν εντοπίζεται στο πλάσμα μετά την από του στόματος χορήγηση. Υδρολύεται ταχύτατα στο έντερο σε θειολακτόνη, η οποία στη συνέχεια μετατρέπεται στον ενεργό μεταβολίτη σε ένα στάδιο με το μεταβολισμό της στο κυτόχρωμα P450, κυρίως από το CYP3A4 και το CYP2B6 και σε μικρότερο βαθμό από το CYP2C9 και το CYP2C19. Ο ενεργός μεταβολίτης μεταβολίζεται περαιτέρω σε δύο ανενεργές ενώσεις μέσω S-μεθυλίωσης ή σύζευξης με κυστεΐνη.

Σε υγιή άτομα, ασθενείς με σταθερή αθηροσκλήρωση και ασθενείς με ACS, που λαμβάνουν πρασουγρέλη, η γενετική διαφοροποίηση των CYP3A5, CYP2B6, CYP2C9 ή CYP2C19 δεν είχε καμία σχετική επίδραση στην φαρμακοκινητική της πρασουγρέλης ή στην αναστολή της συσσώρευσης των αιμοπεταλίων.

### Αποβολή

Περίπου το 68% της δόσης της πρασουγρέλης απεκκρίνεται στα ούρα και το 27% απεκκρίνεται μέσω των κοπράνων, ως ανενεργοί μεταβολίτες. Ο ενεργός μεταβολίτης έχει χρόνο ημιζωής περίπου 7,4 ώρες (με εύρος 2 έως 15 ώρες).

## Φαρμακοκινητικές σε Ειδικούς Πληθυσμούς

### *Ηλικιωμένοι:*

Σε μία μελέτη με υγιή άτομα ηλικίας 20 έως 80 ετών, η ηλικία δεν είχε σημαντική επίδραση στη φαρμακοκινητική της πρασουγγρέλης ή στην αναστολή της συσσώρευσης των αιμοπεταλίων. Στη μεγάλη φάση 3 κλινική δοκιμή, η μέση εκτιμώμενη έκθεση (AUC) του ενεργού μεταβολίτη ήταν 19% υψηλότερη στους πολύ ηλικιωμένους ασθενείς (ηλικίας  $\geq 75$  ετών) σε σύγκριση με ασθενείς ηλικίας  $< 75$  ετών. Η πρασουγγρέλη θα πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή στους ασθενείς ηλικίας  $\geq 75$  ετών λόγω του πιθανού κινδύνου αιμορραγίας σε αυτό τον πληθυσμό (βλέπε παράγραφο 4.4). Σε μία μελέτη ατόμων με σταθεροποιημένη αρτηριοσκληρυνση, η μέση AUC του ενεργού μεταβολίτη, σε ασθενείς  $\geq 75$  ετών που έλαβαν 5 mg πρασουγγρέλης, ήταν περίπου η μισή αυτής που παρατηρήθηκε στους ασθενείς  $< 65$  ετών που έλαβαν 10 mg πρασουγγρέλης και η αντιαιμοπεταλιακή δράση των 5 mg ήταν μειωμένη αλλά όχι κατώτερη αυτής των 10 mg.

### *Ηπατική δυσλειτουργία:*

Δεν απαιτείται ρύθμιση της δόσης στους ασθενείς με ήπια έως μέτρια ηπατική δυσλειτουργία (Child Pugh κατηγορίας A και B). Οι φαρμακοκινητικές ιδιότητες της πρασουγγρέλης και της προκαλούμενης αναστολής στη συσσώρευση των αιμοπεταλίων, ήταν παρόμοιες σε άτομα με ήπια έως μέτρια ηπατική δυσλειτουργία σε σύγκριση με υγιή άτομα.

Οι φαρμακοκινητικές και φαρμακοδυναμικές ιδιότητες της πρασουγγρέλης στους ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία δεν έχουν μελετηθεί. Η πρασουγγρέλη δεν πρέπει να χρησιμοποιείται σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία (βλέπε παράγραφο 4.3).

### *Νεφρική δυσλειτουργία:*

Δεν απαιτείται ρύθμιση της δόσης στους ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία, περιλαμβανομένων των ασθενών με νεφροπάθεια τελικού σταδίου (ESRD). Οι φαρμακοκινητικές ιδιότητες της πρασουγγρέλης και της προκαλούμενης αναστολής στη συσσώρευση των αιμοπεταλίων, είναι παρόμοιες στους ασθενείς με μέτρια νεφρική δυσλειτουργία (GFR  $30 < 50$  ml/min/1,73m<sup>2</sup>) και στα υγιή άτομα. Η προκαλούμενη από την πρασουγγρέλη αναστολή της συσσώρευσης των αιμοπεταλίων ήταν επίσης παρόμοια σε ασθενείς με ESRD οι οποίοι ήταν υπό αιμοδιύλιση σε σύγκριση με υγιή άτομα, παρόλο που η C<sub>max</sub> και η AUC του ενεργού μεταβολίτη μειώθηκε κατά 51% και 42% αντίστοιχα, στους ασθενείς με ESRD.

### *Σωματικό βάρος:*

Η μέση έκθεση (AUC) του ενεργού μεταβολίτη της πρασουγγρέλης είναι περίπου 30 με 40% υψηλότερη σε υγιή άτομα και σε ασθενείς με σωματικό βάρος  $< 60$  kg σε σύγκριση με εκείνους που είχαν βάρος σώματος  $\geq 60$  kg. Η πρασουγγρέλη θα πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε ασθενείς με βάρος σώματος  $< 60$  kg λόγω του πιθανού κινδύνου αιμορραγίας σε αυτό τον πληθυσμό (βλέπε παράγραφο 4.4). Σε μία μελέτη ατόμων με σταθεροποιημένη αρτηριοσκληρυνση, η μέση AUC του ενεργού μεταβολίτη, σε ασθενείς  $< 60$  kg που έλαβαν 5 mg πρασουγγρέλης, ήταν 38% χαμηλότερη από αυτή των ασθενών  $\geq 60$  kg που έλαβαν 10 mg πρασουγγρέλης και η αντιαιμοπεταλιακή δράση των 5 mg ήταν παρόμοια αυτής των 10 mg.

### *Εθνικότητα:*

Σε μελέτες κλινικής φαρμακολογίας, μετά από προσαρμογές για το σωματικό βάρος, η AUC του ενεργού μεταβολίτη ήταν περίπου 19% υψηλότερη στους Κινέζους, Ιάπωνες και Κορεάτες σε σύγκριση με τους Καυκάσιους, που κατά κύριο λόγο σχετίζονται με την υψηλότερη έκθεση στους Ασιάτες με βάρος σώματος  $< 60$  kg. Δεν υπάρχει διαφορά στην έκθεση μεταξύ των Κινέζων, Ιαπώνων και Κορεατών. Η έκθεση σε άτομα Αφρικανικής και Λατινικής καταγωγής είναι συγκρίσιμη με αυτή των Καυκασίων. Δεν συστήνεται προσαρμογή της δόσης με μόνο κριτήριο την εθνικότητα.

### *Φύλο:*

Οι φαρμακοκινητικές ιδιότητες της πρασουγγρέλης σε υγιή άτομα και σε ασθενείς, είναι παρόμοιες σε άνδρες και γυναίκες.

*Παιδιατρικός πληθυσμός:*

Οι φαρμακοκινητικές και φαρμακοδυναμικές ιδιότητες της πρασουγρέλης δεν έχουν αξιολογηθεί στον παιδιατρικό πληθυσμό (βλέπε παράγραφο 4.2).

### **5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια**

Τα μη κλινικά δεδομένα δεν αποκαλύπτουν ιδιαίτερο κίνδυνο για τον άνθρωπο με βάση τις συμβατικές μελέτες φαρμακολογικής ασφάλειας, τοξικότητας επαναλαμβανόμενων δόσεων, γονοτοξικότητας, ενδεχόμενης καρκινογόνου δράσης ή τοξικότητας στην αναπαραγωγική ικανότητα. Στις μη κλινικές μελέτες παρατηρήθηκαν επιδράσεις μόνο σε εκθέσεις που θεωρήθηκαν αρκετά πάνω από το ανώτατο όριο της ανθρώπινης έκθεσης και που καταδεικνύουν μικρή σχετικότητα στη κλινική χρήση.

Οι τοξικολογικές μελέτες για την ανάπτυξη των εμβρύων/νεογέννητων, σε αρουραίους και κουνέλια δεν έδειξε σημεία δυσπλασιών εξαιτίας της πρασουγρέλης. Σε πολύ μεγάλη δόση (> 240 φορές τη συνιστώμενη καθημερινή ανθρώπινη δόση συντήρησης με βάση την αναλογία mg/m<sup>2</sup>) η οποία προκάλεσε επιδράσεις στο βάρος σώματος της μητέρας και/ή στην κατανάλωση τροφής, υπήρξε μία μικρή μείωση στο βάρος σώματος των απογόνων (σε σύγκριση με αυτούς που δεν έλαβαν φάρμακο). Σε μελέτες προ- και μετα- γεννητικής ανάπτυξης σε αρουραίους, η θεραπεία που λάμβαναν οι μητέρες δεν είχε καμία επίδραση στην συμπεριφορά ή στην αναπαραγωγική ανάπτυξη των απογόνων σε δόσεις με έκθεση μέχρι και 240 φορές τη συνιστώμενη καθημερινή ανθρώπινη δόση συντήρησης (με βάση την αναλογία mg/m<sup>2</sup>).

Σε μία μελέτη σε αρουραίους διάρκειας 2 ετών, δεν παρατηρήθηκαν όγκοι σχετιζόμενοι με το φάρμακο, με έκθεση στην πρασουγρέλη που κυμαινόταν από 75 φορές και άνω τη συνιστώμενη θεραπευτική έκθεση στους ανθρώπους (με βάση την έκθεση του πλάσματος στον ενεργό και στους κυριότερους κυκλοφορούντες ανθρώπινους μεταβολίτες). Υπήρξε αυξημένη συχνότητα εμφάνισης όγκων (ηπατοκυτταρικό αδένωμα) σε ποντίκια που εκτίθονταν για 2 χρόνια σε υψηλές δόσεις (>75 φορές την ανθρώπινη έκθεση), αλλά αυτό θεωρήθηκε δευτερεύουσα δράση ενζυμικής ενεργοποίησης που προκλήθηκε από την πρασουγρέλη. Ο συσχετισμός των τρωκτικών με όγκους του ήπατος και της ενζυμικής ενεργοποίησης που προκαλείται από φάρμακα είναι καλά τεκμηριωμένη στη βιβλιογραφία. Η αύξηση των όγκων του ήπατος με τη χορήγηση της πρασουγρέλης σε ποντίκια δεν θεωρείται ως κίνδυνος σχετικός με τον άνθρωπο.

## **6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ**

### **6.1 Κατάλογος εκδόχων**

Prasugrel/Vocate 10mg:

Crospovidone (Type A),

Lactose monohydrate,

Croscarmellose sodium,

Cellulose Microcrystalline,

Sucrose stearate (Type III),

Opadry II 32K230012 Orange (Hypromellose, Lactose monohydrate, Titanium dioxide, Triacetin, Talc Yellow iron oxide, Red iron oxide)

Prasugrel/Vocate 5mg:

Crospovidone (Type A),

Lactose monohydrate,

Croscarmellose sodium,

Cellulose Microcrystalline,

Sucrose stearate (Type III),

Opadry II 32K220036 Yellow (Hypromellose, Lactose monohydrate, Titanium dioxide, Triacetin, Talc, Yellow iron oxide)

## **6.2 Ασυμβατότητες**

Δεν εφαρμόζεται.

## **6.3 Διάρκεια ζωής**

*Prasugrel/Vocate 10 mg:*  
3 χρόνια.

*Prasugrel/Vocate 5 mg:*  
3 χρόνια.

## **6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά την φύλαξη του προϊόντος**

Το φαρμακευτικό αυτό προϊόν δεν απαιτεί ιδιαίτερες συνθήκες θερμοκρασίας για την φύλαξή του.

## **6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη**

Κυψέλες αλουμινίου σε συσκευασίες των 14, 28, 30x1, 56, 84, 90x1, 98 και 30 επικαλυμμένων με λεπτό υμένιο δισκίων. Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

## **6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης**

Καμία ειδική υποχρέωση.

## **7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

VOCATE Φαρμακευτική Α.Ε.  
Γούναρη 150  
166 74 Γλυφάδα  
Αθήνα

## **8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

## **9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ**

## **10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ**