

**I LISA**  
**RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE**

## 1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Efient 10 mg õhukese polümeerikattega tabletid  
Efient 5 mg õhukese polümeerikattega tabletid.

## 2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

*Efient 10 mg:*

Üks tablett sisaldab 10 mg prasugreeli (vesinikkloriidina).

Teadaolevat toimet omav abiaine

Üks tablett sisaldab 2,1 mg laktoosmonohüdraati.

*Efient 5 mg:*

Üks tablett sisaldab 5 mg prasugreeli (vesinikkloriidina).

Teadaolevat toimet omav abiaine

Üks tablett sisaldab 2,7 mg laktoosmonohüdraati.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

## 3. RAVIMVORM

Õhukese polümeerikattega tablett (tablett).

*Efient 10 mg:*

Beež ja topeelnoole-kujuline tablett, ühel poolel on pimetrükk "10 MG" ja teisel poolel "4759".

*Efient 5 mg:*

Kollane ja topeelnoole-kujuline tablett, ühel poolel on pimetrükk "5 MG" ja teisel poolel "4760".

## 4. KLIINILISED ANDMED

### 4.1 Näidustused

Manustatuna koos atsetüülsalitsüülhappega (ASH), on Efient näidustatud aterotrombootiliste nähtude ärahoidmiseks ägeda koronaarsündroomiga täiskasvanud patsientidel (nt ebastabiilne stenokardia, ST-segmendi elevatsioonita kulgev müokardiinfarkt [UA/NSTEMI] või ST-segmendi elevatsiooniga müokardiinfarkt [STEMI]) kellele teostatakse primaarne või edasilükatud perkutaanne koronaarne interventsioon (PCI).

Lisainformatsiooni saamiseks vaadake palun lõik 5.1.

## 4.2 Annustamine ja manustamisviis

### Annustamine

#### *Täiskasvanud*

Efient -ravi tuleb alustada ühekordse löökannusega 60 mg ja seejärel jätkata annusega 10 mg üks kord päevas. ST-segmendi elevatsioonita kulgeva müokardiinfarktiga (UA/NSTEMI) patsientidele, kellel koronaarangiograafia viiakse läbi 48 tunni jooksul pärast hospitaliseerimist, tohib löökannuse manustada ainult PCI ajal (vt lõigud 4.4, 4.8 ja 5.1). Efient'i võtavad patsiendid peavad jätkama ka ASH igapäevast võtmist (75...325 mg).

Ägeda koronaarsündroomiga (ACS) patsientidel, kellel viiakse läbi perkutaanne koronaarne interventsioon, tekitab igasuguse trombotsüütide agregatsioonivastase ravi, k.a Efient-ravi, enneaegne ärajätmine patsiendi olemasoleva haiguse tõttu suurenenud tromboosi-, müokardiinfarkti- või surmaohtu. Juhul kui Efient'i ärajätmine ei ole just kliiniliselt näidustatud, on ravi soovitatav jätkata kuni 12 kuud (vt lõik 4.4 ja 5.1).

#### *≥ 75-aastased patsiendid*

Efient'i kasutamine ≥ 75-aastastel patsientidel ei ole üldiselt soovitatav ning seda tohib teha ainult pärast raviarsti poolset hoolikat individuaalset kasu/riski suhte hindamist (vt lõik 4.4).

Kui Efient'i määratakse sellele vanusegrupile, tuleb ravimit manustada kõigepealt ühekordse löökannusena 60 mg ja seejärel jätkata väikseima säilitusannusega 5 mg. ≥ 75-aastastel patsientidel esineb suurem tundlikkus verejooksudele ja prasugreeli aktiivse metaboliidi suurem ekspositsioon (vt lõigud 4.4, 4.8 ja 5.2).

#### *Patsiendid kehakaaluga < 60 kg*

Efient'i tuleb manustada ühekordse löökannusena 60 mg ja seejärel jätkata väikseima säilitusannusega 5 mg üks kord päevas. Säilitusannust 10 mg ei soovitata kasutada. See on seletatav prasugreeli aktiivse metaboliidi suurema ekspositsiooniga ja suurenenud verejooksu riskiga < 60 kg kaaluvatel patsientidel, kui neile manustada 10 mg üks kord päevas, võrreldes patsientidega, kelle kehakaal on ≥ 60 kg (vt lõigud 4.4, 4.8 ja 5.2).

#### *Neerupuudulikkus*

Neerupuudulikkusega patsientidel ei ole vaja annust kohandada, k.a lõppstaadiumis neerupuudulikkusega haiged (vt lõik 5.2). Neerupuudulikkusega patsientidega on terapeutilise kasutuse kogemused piiratud (vt lõik 4.4).

#### *Maksapuudulikkus*

Kerge kuni mõõduka maksapuudulikkusega (Child Pugh klass A ja B) patsientidel ei ole vaja annust kohandada (vt lõik 5.2). Kerge kuni mõõduka maksapuudulikkusega patsientidega on terapeutilise kasutuse kogemused piiratud (vt lõik 4.4). Raske maksapuudulikkusega (Child Pugh klass C) patsientidele on Efient vastunäidustatud.

#### *Lapsed*

Efient'i ohutus ja efektiivsus ei ole alla 18-aastastel lastel tõestatud. Sirprakulise aneemiaga laste kohta on saadaval piiratud andmed (vt lõik 5.1).

### Manustamisviis

Suukaudne. Efient'i võib võtta koos toiduga. Prasugreeli 60 mg löökannuse manustamine tühja kõhuga tagab toime kiirema alguse (vt lõik 5.2). Ärge purustage ega murdke tabletti katki.

### 4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainetes suhtes. Äge patoloogiline verejooks.

Anamneesis insult või transitoorne isheemiline atakk (TIA).

Raske maksapuudulikkus (Child Pugh klass C).

### 4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

#### *Verejooksurisk*

III faasi kliinilises uuringus (TRITON) kuulusid uuringust väljajätmise võtmekriteeriumite hulka suurenenud veritsusrisk, aneemia, trombotsütopeenia; anamneesis patoloogilised intrakraniaalsed leiud. Ägeda koronaarsündroomiga perkutaansele koronaarsele interventsioonile minevatel patsientidel, keda raviti Efient'i ja ASH-ga, esines suurenenud risk suuremateks ja väiksemateks verejooksudeks, vastavalt TIMI klassifikatsiooni süsteemile. Seetõttu tuleb Efient'i kasutamist suurenenud verejooksuriskiga patsientidel kaaluda ainult juhul, kui isheemiliste episoodide preventioonist saadav kasu kaalub tugevalt üles raske verejooksu riski. Eriti tuleb antud asjaolu kaaluda järgmiste patsientide puhul:

- $\geq 75$ -aastased (vt allpool).
- patsiendid, kellel on kalduvus verejooksudele (nt hiljutise trauma tõttu, hiljuti toimunud operatsiooni tõttu, hiljutine või taastekkene seedetrakti verejooks või äge peptiline haavandtõbi).
- kehakaal  $< 60$  kg (vt lõigud 4.2 ja 4.8). Nendele patsientidele ei ole 10 mg säilitusannus soovitatav. Tuleb kasutada 5 mg säilitusannust.
- samaaegne verejooksu riski suurendavate ravimite kasutamine, k.a suukaudsed antikoagulandid, klopidogreel, mitte-steroidsed põletikuvastased ained (MSPVA) ja fibrinolüütikumid.

Aktiivse veritsusega patsientidele, kelle puhul on vajalik Efient'i farmakoloogiliste toimete tagasipöördumine, võib olla näidustatud trombotsüütide manustamine.

Efient'i kasutamine  $\geq 75$ -aastastel patsientidel ei ole üldiselt soovitatav ning seda võib kaaluda juhul, kui raviarsti poolt hoolikalt läbi viidud kasu/riski suhte analüüs näitab, et isheemiliste episoodide preventioonist saadav kasu kaalub tugevalt üles raske verejooksu riski.

III faasi kliinilises uuringus olid need patsiendid võrreldes  $< 75$ -aastaste patsientidega suure verejooksu, k.a surmaga lõppevate verejooksude riskiga.

Kui ravimit neile määratakse, tuleb kasutada väikseimat, 5 mg säilitusannust. 10 mg säilitusannust kasutada ei soovitata (vt lõigud 4.2 ja 4.8).

Neerufunktsioonihäirega (k.a lõpp-staadiumi neerupuudulikkus, ESRD) ja mõõduka maksafunktsiooni häirega patsientidel on prasugreeli kasutamise kogemus piiratud. Nendel patsientidel võib verejooksu risk olla suurem. Seetõttu tuleb prasugreeli nendel patsientidel kasutada ettevaatusega.

Patsiente tuleb informeerida sellest, et prasugreelravi ajal (kombinatsioonis ASH-ga) võib verejooksu peatumine võtta kauem aega kui tavaliselt ning et nad peavad kõigist ebatavalistest (lokalisatsioon või kestvus) veritsustest arstile teatama.

#### *NSTEMI löökannuse ajastamisega seotud verejooksu risk*

NSTEMI patsientidega läbi viidud kliinilises uuringus (ACCOAST-uuring), kus patsiendid, kes suunati 2...48 tundi pärast randomiseerimist koronaarangiograafia, said prasugreeli löökannuse keskmiselt 4 tundi enne koronaarangiograafiat, olid suurema riskiga nii suuremate kui väiksemate protseduuriaegsete verejooksude osas võrreldes prasugreeli löökannuse manustamisega PCI ajal. Seetõttu tuleb ST-segmendi elevatsioonita kulgeva müokardiinfarktiga (UA/NSTEMIMI) patsientidele, kellel koronaarangiograafia viiakse läbi 48 tunni jooksul pärast hospitaliseerimist, manustada löökannus PCI ajal (vt lõigud 4.2, 4.8 ja 5.1).

#### *Operatsioonid*

Patsiendid peavad informeerima arste ja hambaarste enne mistahes kirurgilist protseduuri või mõne uue ravimi lisamist raviskeemi, et nad kasutavad prasugreeli. Kui patsiendile tehakse mingi kirurgiline protseduur, kus trombotsüütide agregatsiooni vastane toime ei ole soovitatav, tuleb Efient vähemalt 7 päeva enne operatsiooni ära jätta. Veritsemisageduse (kolmekordne) ja raskuse suurenemist võib esineda koronaararteri šunteerimise (CABG) operatsioonile minevatel patsientidel 7 päeva jooksul pärast prasugreeli ärajätmist (vt lõik 4.8). Prasugreeli kasusid ja riske tuleb hoolikalt kaaluda patsientidel, kellel südame pärgarterite anatoomia ei ole kindlaks tehtud ja kellel on võimalik teha erakorralist koronaararteri šunteerimist (CABG).

#### *Ülitundlikkusreaktsioonid, sh angioödeem*

Prasugreeli saavatel patsientidel on täheldatud ülitundlikkusreaktsioonide, sh angioödeemi teket, kusjuures ka anamneesis klopidoogreelile ülitundlikel patsientidel. Tienopüridiinidele teadaoleva ülitundlikkusega patsiente on soovitatav ülitundlikkusreaktsioonide nähtude suhtes jälgida (vt lõik 4.8.).

#### *Trombootiline trombotsütopeeniline purpur (TTP)*

Prasugreeli kasutamisega seoses on teatatud TTP tekkest. TTP on tõsine seisund ja nõuab kohest ravi.

#### *Laktoos ja naatrium*

Harvaesineva päriliku galaktoositalumatusega, täieliku laktaasipuudulikkusega või glükoos-galaktoosi malabsorptsiooniga patsiendid ei tohi seda ravimit kasutada.

Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi tableti kohta, see tähendab põhimõtteliselt "naatriumivaba".

#### *Morfiin ja teised opioidid*

Prasugreeli ja morfiini koosmanustamisel on täheldatud prasugreeli efektiivsuse vähenemist (vt lõik 4.5).

### **4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed**

#### *Varfariin:*

Efient'i manustamist koos teiste kumariini derivaatide kui varfariiniga ei ole uuritud. Võimaliku verejooksude riski tõusu tõttu tuleb varfariini (või teisi kumariini derivaate) ja prasugreeli kooskasutamisel olla ettevaatlik (vt lõik 4.4).

#### *Mitte-steroidsed põletikuvastased ained (MSPVA):*

Samaaegset manustamist krooniliselt kasutatavate MSPVA-tega ei ole uuritud. Võimaliku verejooksude riski tõusu tõttu tuleb krooniliselt kasutatavate MSPVA-te (k.a COX-2 inhibiitorid) ja prasugreeli kooskasutamisel olla ettevaatlik (vt lõik 4.4).

Efient'i võib manustada koos ravimitega, mis metaboliseeruvad ensüüm tsütokroom P450 vahendusel (k.a statiinid), või ravimitega, mis on tsütokroom P450 ensüümsüsteemi indutseerijad või inhibiitorid. Efient'i võib manustada ka koos ASH, hepariini, digoksiini ja mao pH sisaldust suurendavate ravimitega, k.a prootonpumba inhibiitorid ja H<sub>2</sub> blokaatorid. Kuigi seda spetsiifilistes koostoime uuringutes ei ole uuritud, on Efient'i III faasi kliinilises uuringus manustatud koos madalmolekulaarse hepariini, bivalirudiini ja glükoproteiin IIb/IIIa inhibiitoritega (kasutatud glükoproteiin IIb/IIIa inhibiitori tüübi kohta andmeid ei ole) ilma oluliste kliiniliste kõrvaltoimete ilmnemiseta.

#### Teiste ravimite toime Efient'ile:

##### *Atsetüülsalitsüülhape:*

Efient'i kasutatakse soovitatavalt koos atsetüülsalitsüülhappega (ASH). Kuigi farmakodünaamiline koostoime ASH-ga võib tekitada suurema veritsusohu, on efektiivsuse ja ohutuse andmed saadud patsientidelt, kes kasutavad prasugreeli koos ASH-ga.

##### *Hepariin:*

Fraktsioneerimata hepariini (100 ühikut/kg) ühekordne intravenoosne boolusannus ei mõjuta märkimisväärselt prasugreeli-poolt vahendatud trombotsüütide agregatsiooni inhibeerimist. Samamoodi ei mõjuta ka prasugreel oluliselt hepariini toimet koagulatsiooni parameetritele. Seega võib neid ravimeid koos kasutada. Efient'i manustamisel koos hepariiniga on võimalik suurenenud verejooksu riski teke.

##### *Statiinid:*

Atorvastatiin (80 mg päevas) ei mõjuta prasugreeli farmakokineetikat ega tema trombotsüütide agregatsiooni inhibeerivat toimet. Seetõttu statiinid, mis on CYP3A substraatideks, eeldatavasti ei oma toimet prasugreeli farmakokineetikale ega mõjuta tema trombotsüütide agregatsiooni inhibeerivat toimet.

##### *Ravimid, mis suurendavad maohappe pH taset:*

Igapäevane manustamine koos ranitidiini (H<sub>2</sub> blokaator) või lansoprasooliga (prootonpumba inhibiitor) ei muutnud prasugreeli aktiivse metaboliidi AUC ja T<sub>max</sub> väärtust, kuid langetas C<sub>max</sub> vastavalt 14 % ja 29 % võrra. III faasi kliinilises uuringus manustati Efient'i ilma prootonpumba inhibiitorite või H<sub>2</sub> blokaatoritega koosmanustamisele tähelepanu pööramata. Prasugreeli 60 mg löökannuse manustamisel ilma prootonpumba inhibiitorite samaaegse manustamiseta võib esineda toime kiirem algus.

##### *CYP3A inhibiitorid:*

Ketokonasool (400 mg päevas), mis on selektiivne ja tugevatoimeline CYP3A4 ja CYP3A5 inhibiitor, ei mõjuta prasugreeli-poolt vahendatud trombotsüütide agregatsiooni inhibeerimist ega prasugreeli aktiivse metaboliidi AUC ja T<sub>max</sub> väärtust, kuid langetas C<sub>max</sub> 34...46 % võrra. Seega CYP3A inhibiitorid nagu asoolsed seentevastased ained, HIV proteaasi inhibiitorid, klaritromütsiin, telitromütsiin, verapamiil, diltiaseem, indinaviir, tsiprofloksatsiin ja greibimahl, ei oma eeldatavasti aktiivse metaboliidi farmakokineetikale olulist toimet.

##### *Tsütokroom P450 indutseerijad:*

Rifampitsiin (600 mg päevas), mis on tugev CYP3A ja CYP2B6, ning CYP2C9, CYP2C19 ja CYP2C8 indutseerija, ei muutnud oluliselt prasugreeli farmakokineetikat. Seetõttu võib eeldada, et tuntud CYP3A indutseerijad nagu rifampitsiin, karbamasepiin ja teised tsütokroom P450 ensüümsüsteemi indutseerijad ei oma aktiivse metaboliidi farmakokineetikale olulist toimet.

*Morfiin ja teised opioidid:*

Morfiiniga ravitud ägeda koronaarsündroomiga patsientidel on täheldatud suukaudsete P2Y12 inhibiitorite (sealhulgas prasugreeli ja selle aktiivse metaboliidi) ekspositsiooni vähenemist ja hilisemat saabumist. See koostoime võib olla seotud seedetrakti peristaltika vähenemisega ja kehtib ka teiste opioidide puhul. Koostoime kliiniline tähtsus on teadmata, kuid andmed näitavad, et prasugreeli ja morfiini koosmanustamisel võib väheneda prasugreeli efektiivsus. Ägeda koronaarsündroomiga patsientidel, kellel ei saa vältida morfiini kasutamist ja kiire P2Y12 inhibeerimine on ülioluline, võib kaaluda parenteraalse P2Y12 inhibiitori kasutamist.

Efient'i toime teistele ravimitele:

*Digoksiin:*

Prasugreelil puudub kliiniliselt oluline toime digoksiini farmakokineetikale.

*CYP2C9 kaudu metaboliseeruvad ravimid:*

Prasugreel ei inhibeeri CYP2C9, nagu ta ei mõjuta ka S-varfariini farmakokineetikat. Verejooksu suurenenud riski tõttu, tuleb varfariini ja Efient'i samaaegsel kasutamisel olla ettevaatlik (vt lõik 4.4).

*CYP2B6 kaudu metaboliseeruvad ravimid:*

Prasugreel on nõrk CYP2B6 inhibiitor. Tervetel isikutel langetas prasugreel bupropiooni CYP2B6-vahendatud metaboliidi hüdroksübupropiooni sisaldust 23 % võrra. Sellel toimel on tõenäoliselt kliiniline tähtsus ainult siis, kui prasugreeli manustatakse koos ravimitega, millel CYP2B6 on ainus metaboolne rada ning millel on kitsas terapeutiline laius (nt tsüklofosfamid, efavirenz).

#### **4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine**

Kliinilisi uuringuid rasedate või rinnaga toitvate naistega ei ole läbi viidud.

Rasedus

Loomkatsed ei näita otsest kahjulikku toimet rasedusele, embrüo/loote arengule, sünnitusele või postnataalsele arengule (vt lõik 5.3). Kuna loomkatsete tulemuste järgi ei saa alati otsustada vastava reaktsiooni üle inimesel, tohib Efient'i raseduse ajal kasutada ainult juhul, kui ravist saadav kasu emale kaalub üles kaasuda võivad riskid lootele.

Imetamine

Ei ole teada, kas prasugreel eritub inimese rinnapiima. Loomkatsed on näidanud, et prasugreel eritub rinnapiima. Prasugreeli ei soovitata rinnaga toitmise ajal kasutada.

Fertiilsus

Prasugreel manustatuna suukaudsete tilkadena (lähtudes mg/m<sup>2</sup>) annuses, mis ületab 240-kordselt inimese ööpäevase säilitusannuse, ei avalda isaste ja emaste rottide fertiilsusele toimet.

#### **4.7 Toime reaktsioonikiirusele**

Prasugreel eeldatavasti ei oma märkimisväärset toimet autojuhtimise ja masinate käsitsemise võimele.

## 4.8 Kõrvaltoimed

### *Ohutusprofili kokkuvõte*

Ohutust hinnati perkutaanset koronaarset interventsiooni (PCI-le) läbitegevatel ägeda koronaartõvega patsientidel ühes klopidooreeliga-kontrollitud kliinilises uuringus (TRITON), kus 6741 patsienti said keskmiselt 14,5 kuu jooksul (5802 patsienti said ravi üle 6 kuu, 4136 patsienti said ravi üle 1 aasta) prasugreeli (löökanus 60 mg ja säilitusannus 10 mg üks kord ööpäevas). Uuritav ravim oli kõrvaltoimete tõttu ravi katkestamise põhjuseks 7,2 % prasugreeli grupis ja 6,3 % klopidooreeli grupis. Nendest oli mõlemas grupis kõige sagedamini esinevaks kõrvaltoimeks verejooks, mis põhjustas uuritava ravimi kasutamise katkestamise (2,5 % prasugreeli ja 1,4 % klopidooreeli rühmas).

### Verejooks

#### *Mitte-koronaararteri šunteerimisega (CABG) seotud verejooksud*

TRITON-uuringus esinenud mitte-koronaararteri šunteerimisega (CABG) seotud verejooksud on esitatud tabelis 1.

Mitte-koronaararteri šunteerimisega seotud TIMI suurte verejooksude, k.a eluohtlikud ja surmaga lõppenud verejooksud, aga ka TIMI väiksemate verejooksude esinemissagedused olid prasugreeliga ravitud patsientidel võrreldes klopidooreeliga ravitutega statistiliselt oluliselt kõrgemad nii UA/NSTEMI kui kõikide ägedate koronaarsündroomiga patsientide populatsioonis. STEMI populatsioonis märkimisväärseid erinevusi ei olnud. Kõige sagedasem spontaanse verejooksu koht oli seedetrakt (1,7 % prasugreeli grupis ja 1,3 % klopidooreeli grupis); kõige sagedasem provotseeritud verejooksu koht oli arteri punktsiooni koht (1,3 % prasugreeli grupis ja 1,2 % klopidooreeli grupis).



**Tabel 1: Mitte-CABG seotud verejooksude juhud<sup>a</sup> (patsientide %)**

sündmus	Kõik ACS		UA/NSTEMI		STEMI	
	Prasugreel <sup>b</sup> +ASH (N=6741)	Klopidogreel <sup>b</sup> +ASH (N=6716)	Prasugreel <sup>b</sup> +ASH (N=5001)	Klopidogreel <sup>b</sup> +ASH (N=4980)	Prasugreel <sup>b</sup> +ASH (N=1740)	Klopidogreel <sup>b</sup> +ASH (N=1736)
TIMI suured verejooksud <sup>c</sup>	2,2	1,7	2,2	1,6	2,2	2,0
Eluohtlikud <sup>d</sup>	1,3	0,8	1,3	0,8	1,2	1,0
Surmaga lõppevad	0,3	0,1	0,3	0,1	0,4	0,1
Sümptomaatiline ICH <sup>e</sup>	0,3	0,3	0,3	0,3	0,2	0,2
Nõuab inotroope	0,3	0,1	0,3	0,1	0,3	0,2
Nõuab kirurgilist sekkumist	0,3	0,3	0,3	0,3	0,1	0,2
Nõuab vereülekannet (≥ 4 ühikut)	0,7	0,5	0,6	0,3	0,8	0,8
TIMI väikesed verejooksud <sup>f</sup>	2,4	1,9	2,3	1,6	2,7	2,6

<sup>a</sup> tsentraalselt määratletud juhtumid, defineerituna Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) uuringu grupi kriteeriumite järgi.

<sup>b</sup> teised vajadusel kasutatud standardsed ravid

<sup>c</sup> mistahes intrakraniaalne verejooks või mistahes kliiniliselt ilmne verejooks, mis on seotud hemoglobiini sisalduse langusega  $\geq 5$  g/dl.

<sup>d</sup> eluohtlik verejooks TIMI suurte verejooksude alagrupist ning sisaldab allpool viidatud verejooksu tüüpe. Patsiente võib grupeerida rohkem kui ühte gruppi.

<sup>e</sup> ICH=intrakraniaalne hemorraagia.

<sup>f</sup> kliiniliselt silmnähtav verejooks, mis on seotud hemoglobiini sisalduse langusega  $\geq 3$  g/dl, kuid  $< 5$  g/dl.

### ≥ 75-aastased patsiendid

CABG-ga mitte seotud TIMI suurte ja väikeste verejooksude esinemissagedused:

Vanus	Prasugreel <b>10 mg</b>	Klopidogreel 75 mg
≥ 75-aastased (N=1785)*	9,0 % (1,0 % fataalsed)	6,9 % (0,1 % fataalsed)
< 75-aastased (N=11672)*	3,8 % (0,2 % fataalsed)	2,9 % (0,1 % fataalsed)
< 75-aastased (N7180)**	20% (0,1% fataalsed) <sup>a</sup>	1,3% (0,1% fataalsed)
	Prasugreel <b>5 mg</b>	Klopidogreel 75 mg
≥ 75-aastased (N=2060)**	2,6% (0,3% fataalsed)	3,0% (0,5% fataalsed)

\*TRITON-uuring PCI-d läbitegevate ACS patsientidega

\*\*TRILOGY-ACS-uuring PCI-d mitte läbitegevate patsientidega (vt lõik 5.1):

<sup>a</sup> 10 mg prasugreeli; 5 mg prasugreeli, kui < 60 kg

### < 60 kg kehakaaluga patsiendid

CABG-ga mitte seotud TIMI suurte ja väikeste verejooksude esinemissagedused:

Kehakaal	Prasugreel <b>10 mg</b>	Klopidogreel 75 mg
< 60 kg (N=664)*	10,1 % (0 % fataalsed)	6,5 % (0,3 % fataalsed)
≥ 60 kg (N=12672)*	4,2 % (0,3 % fataalsed)	3,3 % (0,1 % fataalsed)
≥ 60 kg (N=7845)**	2,2% (0,2% fataalsed) <sup>a</sup>	1,6% (0,2% fataalsed)
	Prasugreel <b>5 mg</b>	Klopidogreel 75 mg
< 60 kg (N=1391)**	1,4% (0,1% fataalsed)	2,2% (0,3% fataalsed)

\*TRITON-uuring PCI-d läbitegevate ACS patsientidega

\*\*TRILOGY-ACS-uuring PCI-d mitte läbitegevate patsientidega (vt lõik 5.1):

<sup>a</sup> 10 mg prasugreeli; 5 mg prasugreeli, kui ≥ 75-aastased

### Patsiendid kehakaaluga ≥ 60 kg ja vanuses < 75 aastat

Patsientidel kehakaaluga ≥ 60 kg ja vanuses < 75 aastat olid mitte-CABG-ga seotud TIMI suured ja väikesed verejooksud esinemusega 3,6 % prasugreeli ja 2,8 % klopidogreeli rühmas; surmaga lõppevate verejooksude esinemus oli prasugreeli grupis 0,2 % ja klopidogreeli grupis 0,1 %.

### Koronaararteri šunteerimisega (CABG) seotud verejooksud

III faasi kliinilises uuringus tegid 437 patsienti uuringu jooksul läbi CABG. Nendest patsientidest oli CABG-ga seotud TIMI suurte ja väikeste verejooksude esinemissagedus prasugreeli grupis 14,1 % ja klopidogreeli grupis 4,5 %. Suurim verejooksu juhtumite esinemise risk prasugreeliga ravitud patsientide grupis püsis kuni 7 päeva pärast uuringuravimi viimase annuse võtmist. Patsiendid, kes said oma tienopüridiini annuse 3 päeva jooksul enne CABG, oli TIMI suurte ja väikeste verejooksude esinemissagedus prasugreeli grupis 26,7 % (12-l patsiendil 45-st) võrreldes 5,0 % (3-l patsiendil 60-st) klopidogreeli grupis. Patsientide seas, kes said oma tienopüridiini viimase annuse 4...7 päeva enne CABG oli esinemissagedus prasugreeli grupis langenud 11,3 %-le (ühelsal patsiendil 80-st) ja klopidogreeli grupis 3,4 %-le (kolmel patsiendil 89-st). Üle 7 päeva pärast ravimi võtmise katkestamist täheldati, et CABG-ga seotud verejooksude esinemissagedused olid mõlemas ravigrupis sarnased (vt lõik 4.4).

### NSTEMI löökannuse ajastamisega seotud verejooksu risk

NSTEMI patsientidega läbi viidud kliinilises uuringus (ACCOAST-uuring), kus patsiendid, kes suunati 2...48 tundi pärast randomiseerimist koronaarangiograafiaale, said prasugreeli löökannuse 30 mg keskmiselt 4 tundi enne koronaarangiograafiat, millele järgnes 30 mg-ne löökannus PCI ajal, olid suurema verejooksude tekke riskiga mitte-CABG-ga seotud protseduuriaegsetele verejooksudele ning puudusid täiendavad eelised võrreldes nende patsientidega, kes said PCI ajal 60 mg-se löökannuse (vt lõigud 4.2 ja 4.4). Mitte-CABG-ga seotud TIMI verejooksude esinemus oli patsientidel 7 päeva jooksul järgmine:

<b>Kõrvaltoime</b>	<b>Prasugreel enne koronaarset angiograafiat<sup>a</sup> (N=2037) %</b>	<b>Prasugreel PCI ajal<sup>a</sup> (N=1996) %</b>
TIMI suured verejooksud <sup>b</sup>	1,3	0,5
Eluohtlikud <sup>c</sup>	0,8	0,2
Surmaga lõppevad	0,1	0,0
Sümptomaatiline ICH <sup>d</sup>	0,0	0,0
Nõuab inotroope	0,3	0,2
Nõuab kirurgilist sekkumist	0,4	0,1
Nõuab vereülekannet (≥ 4 ühikut)	0,3	0,1
TIMI väikesed verejooksud <sup>e</sup>	1,7	0,6

<sup>a</sup> teised vajadusel kasutatud standardsed ravid. Kliinilise uuringu protokoll nägi ette kõikidele patsientidele manustada aspiriini ja päevane säilitusannus prasugreeli.

<sup>b</sup> mistahes intrakraniaalne verejooks või mistahes kliiniliselt ilmne verejooks, mis on seotud hemoglobiinisalduse langusega ≥ 5 g/dl.

<sup>c</sup> eluohtlik verejooks TIMI suurte verejooksude alagrupist ning sisaldab allpool viidatud verejooksu tüüpe. Patsiente võib rühmitada rohkem kui ühte rühma.

<sup>d</sup> ICH=intrakraniaalne hemorraagia.

<sup>e</sup> kliiniliselt ilmne verejooks, mis on seotud hemoglobiinisalduse langusega ≥ 3 g/dl, kuid < 5 g/dl.

### ***Kõrvaltoimete tabelkokkuvõte***

Tabelis 2 on kokku võetud TRITON-uuringus esinenud hemorraagilised ja mitte-hemorraagilised kõrvaltoimed, või need, mis saadi spontaansetest teadetest, mis on klassifitseeritud esinemissageduse ja organsüsteemide järgi. Esinemissagedused on defineeritud järgmiselt:

Väga sage ( $\geq 1/10$ ); sage ( $\geq 1/100$  kuni  $< 1/10$ ); aeg-ajalt ( $\geq 1/1000$  kuni  $< 1/100$ ); harv ( $\geq 1/10000$  kuni  $< 1/1000$ ); väga harv ( $< 1/10000$ ); teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel).

**Tabel 2: Hemorraagilised ja mitte-hemorraagilised kõrvaltoimed**

<b>Organsüsteemi klass</b>	<b>Sage</b>	<b>Aeg-ajalt</b>	<b>Harv</b>	<b>Teadmata</b>
<i>Vere ja lümfisüsteemi häired</i>	Aneemia		Trombotsütopeenia	Trombootiline trombotsütopeeniline purpur (TTP) –vt lõik 4.4
<i>Immuunsüsteemi häired</i>		Ülitundlikkus, sh angioödeem		
<i>Silmakahjustused</i>		Silma hemorraagia		
<i>Vaskulaarsed häired</i>	Hematoom			
<i>Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired</i>	Epistaksis	Hemoptüüs		
<i>Seedetraktihäired</i>	Seedetrakti verejooks	Retroperitoneaalne verejooks Rektaalne verejooks Pärasoole verejooks Igemete veritsus		
<i>Naha- ja nahaaluskoekahjustused</i>	Nahalööve Ekhümoos			
<i>Neerude ja kuseteede häired</i>	Hematuuria			
<i>Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid</i>	Hematoom veresoone punkteerimise kohas Punktsioonikooha verejooks			
<i>Vigastused, mürgistused ja protseduuri komplikatsioonid</i>	Kontusioon	Protseduurijärgne hemorraagia	Subkutaanne hematoom	

Patsientidel anamneesis TIA-ga või ilma selleta või insuldiga, oli III faasi kliinilises uuringus insultide esinemissagedus järgmine (vt lõik 4.4):

Anamneesis TIA või insult	Prasugreel	Klopidogreel
Jah (N=518)	6,5 % (2,3 % ICH*)	1,2 % (0 % ICH*)
Ei (N=13090)	0,9 % (0,2 % ICH*)	1,0 % (0,3 % ICH*)

\* ICH=intrakraniaalne hemorraagia.

#### Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada riikliku teavitamissüsteemi (vt [V lisa](#)), kaudu.

### 4.9 Üleannustamine

Efient'i üleannus võib pikendada veritsusaega ja tekitada sellele järgnevalt vastavaid verejooksuga kulgevaid komplikatsioone. Prasugreeli farmakoloogilise toime antagonismi kohta andmeid ei ole, kuid kui vajatakse kiiresti pikenenud veritsusaja korrigeerimist, võib kaaluda trombotsüütide massi ja/või teiste verepreparaatide manustamist.

## 5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

### 5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline grupp: Trombotsüütide agregatsiooni inhibiitorid, välja arvatud hepariin. ATC-kood: B01AC22

#### Toimemehhanism/Farmakodünaamilised toimed

Prasugreel on trombotsüütide aktivatsiooni ja agregatsiooni inhibiitor läbi tema aktiivse metaboliidi pöördumatu seondumise trombotsüütide adenosüüdinükleotüüdi (ADP) retseptorite P2Y<sub>12</sub> klassiga. Kuna trombotsüüdid osalevad ateroskleroosiga seotud trombootiliste komplikatsioonide vallandumises ja/või arengus, võib trombotsüütide funktsiooni inhibeerimine põhjustada kardiovaskulaarsete juhtumite nagu surmad, müokardiinfarkt või insult, arvu languse.

Pärast prasugreeli 60 mg löökannuse manustamist tekib ADP poolt indutseeritud trombotsüütide agregatsiooni inhibeerimine 15 minuti jooksul 5 µM ADP ja 30 minuti jooksul 20 µM ADP. Maksimaalne prasugreeli poolt tekitatud ADP-indutseeritud trombotsüütide agregatsiooni pärssimine oli 5 µM ADP-ga 83 % ja 20 µM ADP-ga 79 %, mõlemal juhul saavutati 89 %-l tervetest isikutest ja stabiilse ateroskleroosiga patsientidest 1 tunniga 50 %-ne trombotsüütide agregatsiooni pärssimine. Prasugreeli poolt vahendatud trombotsüütide agregatsiooni pärssimisel on madal inter- ja individuaalne varieeruvus (vastavalt 9 % ja 12 %) nii 5 µM kui 20 µM ADP-ga. Trombotsüütide agregatsiooni keskmine tasakaalu inhibeerimine oli 5 µM ADP puhul 74 % ja 20 µM ADP puhul 69 %, ning see saavutati prasugreeli 10 mg annuse 3...5-päevase manustamise järel, sellele eelnes 60 mg löökannuse manustamine.

Enam kui 98 % isikutest oli säilitusannuse ajal trombotsüütide agregatsiooni pärssimine ≥ 20 %.

Trombotsüütide agregatsioon taastub ravi järgselt järk-järgult algväärtusele 7...9 päeva jooksul pärast prasugreeli 60 mg löökannuse manustamist ja 5 päevaga pärast tasakaalukontsentratsioonil oleva säilitusannuse ärajätmist.

Üle viimine: Pärast 10-päevast klopidoogreeli manustamist annuses 75 mg üks kord päevas, viidi 40 tervet vabatahtlikku ilma või koos 60 mg löökannusega üle 10 mg prasugreelile üks kord päevas. Prasugreeli korral täheldati sarnast või suuremat trombotsüütide agregatsiooni inhibeerimist. Üle viimine kohe 60 mg löökannusele tagab kiirema toime trombotsüütide ulatuslikumaks inhibeerimiseks. Klopidoogreeli 900 mg löökannuse manustamise järgselt (koos ASH-ga), raviti 56 ägeda koronaarsündroomiga isikut 14 päeva jooksul kas 10 mg prasugreeliga (üks kord päevas) või 150 mg klopidoogreeliga (üks kord päevas) ning seejärel vahetati järgnevas 14 päevaks kas 150 mg klopidoogreelile või 10 mg prasugreelile.

Trombotsüütide agregatsiooni suuremat inhibeerimist täheldati patsientidel, kes viidi 10 mg prasugreelile võrreldes nendega, kes viidi 150 mg klopidoogreelile. Uuringus 276 ägeda koronaarsündroomiga patsiendiga, kellele teostati perkutaanne koronaarne interventsioon, asendati patsientidel klopidoogreel 600 mg löökannus või platseebo, mida manustati hospitaliseerimisest alates, angiograafiaeelselt prasugreeli 60 mg löökannusega, mida manustati perkutaanse koronaarse interventsiooni protseduuri ajal, mis põhjustas sarnase trombotsüütide agregatsiooni suurenenud inhibeerimise 72 tunnise kestvusega uuringus.

#### Kliiniline efektiivsus ja ohutus

##### Äge koronaarsündroom (ACS)

III faasi TRITON uuringus võrreldi Efiect'i (prasugreeli) klopidoogreeliga, mõlemad manustati koos ASH ja teiste standard-raviviisidega. TRITON-uuring, mis hõlmas 13608 patsienti, oli multikeskeline rahvusvaheline, randomiseeritud, topeltpime paralleelgrupiga uuring. Patsientidel oli äge koronaarsündroom - mööduka kuni kõrge riskiga UA, NSTEMI või STEMI ning neile tehti perkutaanse koronaarse interventsiooni protseduur.

Vastavalt koronarograafia tulemustele randomiseeriti UA/NSTEMI patsiendid 72 tunni jooksul pärast sümptomite ilmnemist või STEMI patsiendid 12 tunni kuni 14 päeva jooksul pärast sümptomite ilmnemist.

STEMI-ga patsiente, kellele planeeritakse esmane perkutaanne koronairinterventsioon võib randomiseerida 12 tunni jooksul pärast sümptomite ilmnemist ka ilma eelneva koronarograafiata. Kõikidele patsientidele võib löökannuse manustada mistahes ajahetkel vahemikus randomiseerimisest kuni 1 tunnini pärast patsiendi lahkumist kateteriseerimisruumist.

Patsiente, kes randomiseeriti prasugreelile (60 mg löökannus, millele järgnevalt võeti edasi 10 mg üks kord päevas) või klopidoogreelile (300 mg löökannus, millele järgnevalt võeti edasi 75 mg üks kord päevas) raviti keskmiselt 14,5 kuud (maksimaalselt 15 kuud ja minimaalselt 6 kuud). Patsiendid said ka atsetüülsalitsüülhapet (75...325 mg üks kord päevas). Mistahes tienopüridiini kasutamine 5 päeva jooksul enne grupeerimist oli uuringust väljajätmise kriteeriumiks. Teisi ravimeid, nt hepariini ja glükoproteiin IIb/IIIa inhibiitoreid manustati raviarsti äranägemisel. Ligikaudu 40 % patsientidest (igas ravigrupis) sai perkutaanse koronaarse interventsiooni läbiviimise toetamiseks glükoproteiin IIb/IIIa inhibiitoreid (kasutatud glükoproteiin IIb/IIIa inhibiitorite tüübi kohta andmeid ei ole). Ligikaudu 98 % patsientidest (igas ravigrupis) sai otse perkutaanse koronaarse interventsiooni läbiviimise ajal selle toetamiseks antitrombiine (hepariini, madalmolekulaarseid hepariine, bivalirudiini või teisi aineid).

Uuringu esmaseks tulemusnäitajaks oli aeg esimese kardiovaskulaarse (KV) surma, mitte-fataalse müokardiinfarkti või mitte-fataalse insuldi tekkeni. Liit-tulemusnäitajate analüüsis kõikides ägedate koronaarsündroomidega patsientide populatsioonis (kombineeritud UA/NSTEMI ja STEMI kohort) oli kontingent, kes näitas UA/NSTEMI kohordis ( $p < 0,05$ ) prasugreeli paremust võrdluses prasugreel vs klopido greel.

Kõikide ägedate koronaarsündroomidega patsientide populatsioon:

Efient näitas klopido greeliga võrreldes enamväljendunud toimet esmaste liit-tulemusnäitajate languse suhtes, aga samuti ka eelmääratletud sekundaarsete tulemusnäitajate suhtes, k.a stendi tromboos (vt tabel 3).

Prasugreeli soodne toime ilmnes esimese 3 päevaga ja kestis kuni uuringu lõpuni. Soodsa toimega kaasnes suuremate verejooksude suurenemine (vt lõik 4.4 ja 4.8). Patsientide populatsioonist 92 % moodustasid isikud europiidest rassist, 26 % olid naissoost ja 39 %  $\geq 65$ -aastased. Prasugreeliga seotud soodne toime esines sõltumata teistest akuutselt või krooniliselt kasutatavatest kardiovaskulaarsetest ravidest, k.a hepariin/madalmolekulaarne hepariin, bivalirudiin, intravenoossed glükoproteiin IIb/IIIa inhibiitorid, lipiidide sisaldust langetavad ravimid, beeta-adrenoblokaatorid ja angiotensiini konverteeriva ensüümi inhibiitorid. Prasugreeli efektiivsus ei sõltunud ASH annusest (75...325 mg üks kord päevas). Suukaudsete antikoagulantide, uuringusse mittekuuluvate antitrombootiliste ravimite ja MSPVA-te krooniline kasutamine ei olnud TRITON-uuringus lubatud. Kõikide ägedate koronaarsündroomiga patsientide populatsioonis seostati prasugreeli võrreldes klopido greeliga kardiovaskulaarsete surmade, mitte-fataalse müokardiinfarkti või mitte-fataalse insuldi madalama esinemissagedusega, mis ei sõltunud sellistest põhiparameetritest nagu vanus, sugu, kehakaal, geograafiline asukoht, glükoproteiin IIb/IIIa inhibiitorite kasutamine ja stendi tüüp. Soodne toime väljendus eeskätt mitte-fataalsete müokardiinfarktide esinemise märkimisväärses languses (vt tabel 3). Diabeediga isikutel oli primaarses ja kõikides sekundaarsetes liit-tulemusnäitajates märkimisväärne langus.

$\geq 75$ -aastastel patsientidel täheldatud prasugreeli raviedukus oli väiksem kui  $< 75$ -aastastel täheldatu. Selles vanusegrupis patsientidel esines suurem veritsuse, sh ka surmava verituse oht (vt lõik 4.2, 4.4 ja 4.8).  $\geq 75$ -aastaste patsientide seas, kellel prasugreeli toime oli kõige nähtavam, olid diabeetikud, STEMI patsiendid, patsiendid kõrgema stendi tromboosi riskiga või korduvate kardiovaskulaarsete sündmustega.

3 kuu jooksul enne prasugreel ravi anamneesis TIA-ga või isheemilise insuldiga patsientidel ei olnud esmastes liit-tulemusnäitajates langust.

**Tabel 3: TRITON uuringu patsientide esmase analüüsi tulemusnäitajad**

	Prasugreel + ASH	Klopi- dogreel +ASH	Riskisuhe (HR) (95 % CI)	p- väär- tus
<b>Tulemusnäitajad</b>				
<b>Kõik ägedad koronaarsündroomid (ACS)</b>	<b>(N=6813)</b> %	<b>(N=6795)</b> %		
<b>Esmased liit-tulemusnäitajad</b> Kardiovaskulaarne (KV) surm, mitte fataalne MI, või mitte-fataalne insult	9,4	11,5	0,812 (0,732, 0,902)	< 0,001
<b>Esmased individuaalsed tulemusnäitajad</b>				
Kv surm	2,0	2,2	0,886 (0,701, 1,118)	0,307
Mitte fataalne MI	7,0	9,1	0,757 (0,672, 0,853)	< 0,001
Mitte-fataalne insult	0,9	0,9	1,016 (0,712, 1,451)	0,930
<b>UA/NSTEMI</b>	<b>(N=5044)</b> %	<b>(N=5030)</b> %		
<b>Esmased liit-tulemusnäitajad</b> KV surm, mitte-fataalne MI või mitte- fataalne insult	9,3	11,2	0,820 (0,726, 0,927)	0,002
KV surm	1,8	1,8	0,979 (0,732,1,309)	0,885
mitte-fataalne MI	7,1	9,2	0,761 (0,663,0,873)	< 0,001
mitte-fataalne insult	0,8	0,8	0,979 (0,633,1,513)	0,922
<b>STEMI</b>	<b>(N=1769)</b> %	<b>(N=1765)</b> %		
<b>Esmased liit-tulemusnäitajad</b> KV surm, mitte-fataalne MI või mitte- fataalne insult	9,8	12,2	0,793 (0,649, 0,968)	0,019
KV surm	2,4	3,3	0,738 (0,497,1,094)	0,129
mitte-fataalne MI	6,7	8,8	0,746 (0,588,0,948)	0,016
mitte-fataalne insult	1,2	1,1	1,097 (0,590,2,040)	0,770

Kõikide ägeda koronaarsündroomiga patsientide populatsioonis näitas iga sekundaarse tulemusnäitaja analüüs võrreldes klopidogreeliga prasugreeli märkimisväärset paremust ( $p < 0,001$ ). Siia kuulusid kindlad või tõenäolised stendi tromboosid uuringu lõpus (0,9 % vs 1,8 %; HR 0,498; CI 0,364, 0,683); KV surmad, mitte-fataalsed müokardiinfarktid või kiire sihtveresoonte revaskularisatsiooni vajadus 30 päeva jooksul (5,9 % vs 7,4 %; HR 0,784; CI 0,688,0,894); mistahes põhjustel surmad, mitte-fataalsed müokardiinfarktid või mitte-fataalsed insuldid uuringu lõpus (10,2 % vs 12,1 %; HR 0,831; CI 0,751, 0,919); KV surmad, mitte-fataalsed müokardiinfarktid, mitte-fataalsed insuldid või rehospitaliseerimine kardiale isheemia tõttu uuringu lõpus (11,7 % vs 13,8 %; HR 0,838; CI 0,762, 0,921). Kõikide surma põhjustajate analüüsimisel ei esinenud prasugreeli ja klopidogreeli vahel märkimisväärset erinevust kogu ACS populatsioonis (2,76 % vs. 2,90 %), UA/STEMI populatsioonis (2,58 % vs. 2,41 %) ja STEMI populatsioonis (3,28 % vs. 4,31 %).



Prasugreeli seostati 50 % stendi tromboosi esinemuse langusega 15 järeljälgimise kuu jooksul. Stendi tromboosi esinemuse langust Efient-ravi foonil täheldati nii varases perioodis kui ka 30 päeva järgselt nii tavalise metall-stendi kui ravimit eraldava stendi puhul.

Isheemilise episoodi üle elanud patsientide analüüsis seostati prasugreeli episoodile järgnevate primaarsete tulemusnäitajate esinemise vähenemisega (7,8 % prasugreeli rühmas vs 11,9 % klopidogreeli rühmas).

Kuigi prasugreeli korral täheldati verejooksu suurenemist, näitas mistahes põhjustel surmade, mitte-fataalse müokardiinfarkti, mitte-fataalse insuldi ja CABG-ga mitte seotud TIMI suurte hemorraagiatega liit-tulemusnäitajate analüüs võrreldes klopidogreeliga Efient'i suhtes paremat tulemust (riskisuhe 0,87; 95 % CI, 0,79...0,95; p=0,004).

Klopidogreeliga ravitud patsientidega võrreldes oli TRITON-uuringus iga 1000 EFIENT'iga ravitud patsiendi kohta vähem kui 22 patsienti, kellel oli müokardiinfarkt ja enam kui 5 patsienti, kellel esines CABG-ga mitte seotud TIMI suuri hemorraagiaid.

Farmakodünaamilise/farmakogenoomilise uuringu tulemused, kus osalesid perkutaanse koronaarse interventsiooni (PCI) läbi teinud ägeda koronaarsündroomiga (ACS) Aasia patsiendid, näitasid, et võrreldes klopidogreeliga saavutatakse prasugreeliga trombotsüütide pärssimise kõrgemad tulemused ning prasugreeli löökannus 60 mg/10 mg säilitusannus on vähemalt 60 kg kaaluvatele ja alla 75-aastastele asiaatidele sobiv annustamisrežiim (vt lõik 4.2)

30 kuud kestnud uuringus (TRILOGY-ACS) 9326 UA/NSTEMI ACS patsiendiga, keda kliinilises käsitluses ei revaskulariseeritud (kinnitamata näidustus), ei vähendanud prasugreel liit-tulemusnäitajate analüüsis oluliselt kardiovaskulaarsete surmade, müokardi infarkti või insuldi esinemissagedust võrreldes klopidogreeliga. TIMI suured verejooksud (sh eluohtlikud, fataalsed ja ICH) olid prasugreeli ja klopidogreeliga ravitudel sarnased.  $\geq 75$ -aastased või kehakaaluga alla 60 kg patsiendid (N=3022) randomiseeriti saama 5 mg prasugreeli. Nii  $< 75$ -aastastel kui  $\geq 60$  kg kehakaaluga patsientidel, keda raviti 10 mg prasugreeliga, ei olnud kardiovaskulaarses tulemusnäitajas 5 mg prasugreeli ja 75 mg klopidogreeli vahel erinevusi. Suurte verejooksude esinemissagedus oli 5 mg prasugreeli ja 75 mg klopidogreeli saanud patsientidel sarnane. 5 mg prasugreelil oli suurem trombotsüütide agregatsiooni pärssiv toime kui 75 mg klopidogreelil. Prasugreeli tuleb kasutada ettevaatusega  $\geq 75$ -aastastel ning kehakaaluga  $< 60$  kg patsientidel (vt lõigud 4.2, 4.4 ja 4.8).

NSTEMI patsientidega läbi viidud kliinilises uuringus (ACCOAST-uuring), kus patsiendid, kes suunati 2...48 tundi pärast randomiseerimist koronaarangiograafia, said prasugreeli löökannuse 30 mg keskmiselt 4 tundi enne koronaarangiograafiat, millele järgnes 30 mg-ne löökannus PCI ajal, olid suurema verejooksude tekke riskiga mitte-CABG-ga seotud protseduuriaegsetele verejooksudele ning puudusid täiendavad eelised võrreldes nende patsientidega, kes said PCI ajal 60 mg-se löökannuse (vt lõigud 4.2 ja 4.4). Mitte-CABG-ga seotud TIMI verejooksude esinemus oli patsientidel 7 päeva jooksul järgmine:

30-päevases uuringus (ACCOAST) 4033-st patsiendist, kellel esines tõusnud troponiinitasemega NSTEMI ning kellele oli plaanitud koronaarangiograafia ja sellele järgnevalt PCI 2...48 tundi pärast randomiseerimist, täheldati mitte-CABG periprotseduurilise verejooksu riski tõusu ja täiendava kasu puudumist nendel patsientidel, kes said 30 mg prasugreeli löökannuse keskmiselt 4 tundi enne koronaarangiograafiat ja sellele järgnevalt 30 mg löökannuse PCI ajal (n=2037), võrreldes patsientidega, kes said 60 mg löökannuse PCI ajal (n=1996). Patsientidel, kes said kogu löökannuse PCI ajal, ei vähendanud prasugreel olulisel määral liit-tulemusnäitajate, nagu kardiovaskulaarse (CV) surma, müokardiinfarkti, ägeda revaskularisatsiooni (UR) ega glükoproteiin (GP) IIb/IIIa inhibiitori vabanemise esinemissagedust 7-päevase perioodi jooksul randomiseerimisest, võrreldes patsientidega, kes said prasugreeli enne koronaarangiograafiat. Olulise ohutusnäitaja määr kõigi TIMI suurte verejooksude osas (CABG ja mitte-CABG juhud) 7-päevase perioodi jooksul randomiseerimisest oli olulisel määral kõrgem isikutel, kes said prasugreeli enne koronaarangiograafiat võrreldes patsientidega, kes said prasugreeli kogu löökannuse PCI ajal. Seetõttu UA/NSTEMI patsientidel, kellel koronaarangiograafia tehakse 48 tunni jooksul pärast hospitaliseerimist, tuleb manustada löökannus PCI ajal (vt lõigud 4.2, 4.4 ja 4.8).

### Lapsed

TADO uuringus, kus võrreldi platseebo kasutamist (n=170) prasugreeliga (n=171), vaadeldi vasoklusiivse kriisi vähenemist 2...alla 18-aastastel sirprakulise aneemiaga lastel III faasi uuringus. Uuring ei vastanud ühelegi esmase või teisese tulemusnäitaja nõudele. Kokkuvõttes ei tuvastatud mingeid uusi ohutuslaseid leide prasugreeli monoterapiale selles patsientide rühmas.

## **5.2 Farmakokineetilised omadused**

Prasugreel on eelravim ja metaboliseerub *in vivo* kiiresti aktiivseks metaboliidiks ja inaktiivseteks metaboliitideks. Aktiivse metaboliidi ekspositsioonil (AUC) on mõõdukas kuni madal inter- (27 %) ja individuaalne (19 %) varieeruvus. Prasugreeli farmakokineetika on tervetel isikutel, stabiilse ateroskleroosiga patsientidel ja perkutaanse koronaarinterventsiooni patsientidel sarnane.

### Imendumine

Prasugreeli imendumine ja metabolism on kiired, aktiivse metaboliidi maksimaalne kontsentratsioon ( $C_{max}$ ) plasmas tekib ligikaudu 30 minutiga. Aktiivse metaboliidi ekspositsioon (AUC) suureneb proportsionaalselt terapeutilise annuse ulatuses. Uuringus tervete vabatahtlikega ei mõjutanud aktiivse metaboliidi AUC-d ei kõrge ravsasisalduse ega kõrge kalorsusega toit, kuid  $C_{max}$  vähenes 49 % võrra ja aeg  $C_{max}$  ( $T_{max}$ ) saabumiseni pikenes 0,5 tunnilt 1,5 tunnini.

TRITON-uuringus manustati Efient'i toidust sõltumata. Seetõttu võib Efient'i manustada koos toiduga või ilma, kuid prasugreeli löökannuse manustamisel tühja kõhuga on toime algus kiirem (vt lõik 4.2).

### Jaotumine

Aktiivse metaboliidi seondumine inimese seerumi albumiinidega (4 % puhverlahus) oli 98 %.

### Biotransformatsioon

Pärast suukaudset manustamist ei ole prasugreel plasmas määratav. See hüdrolüüsib soolestikus kiiresti tiolaktooniks, mis seejärel konverteeritakse tsütokroom P450 vahendusel üheastmeliselt aktiivseks metaboliidiks, põhiliselt CYP3A4 ja CYP2B6 ja vähemal määral CYP2C9 ja CYP2C19 vahendusel. Aktiivne metaboliit metaboliseeritakse S-metüülimise või tsüsteiiniga konjugatsiooni teel edasi kaheks inaktiivseks ühendiks.

Efient'i saavatel tervetel isikutel, stabiilse ateroskleroosi ja ägeda koronaarsündroomiga patsientidel puudus geneetilistest variatsioonidest tulenev CYP3A5, CYP2B6, CYP2C9 või CYP2C19 isoensüümide asjakohane toime prasugreeli farmakokineetikale või tema trombotsüütide agregatsiooni inhibeerivale toimele.

### Eliminatsioon

Ligikaudu 68 % prasugreeli annusest eritub uriiniga ja 27 % roojaga inaktiivsete metaboliitidena. Aktiivse metaboliidi eliminatsiooni poolväärtusaeg on umbes 7,4 tundi (vahemikus 2...15 tundi).

### Farmakokineetika patsientide erirühmadel:

#### *Eakad:*

Trombotsüütide agregatsiooni inhibeerimises ega prasugreeli farmakokineetikas 20...80-aastaste tervete vabatahtlikega läbi viidud uuringus märkimisväärsed erinevusi ei olnud.

Suures III faasi kliinilises uuringus oli peamise metaboliidi keskmine eeldatav ekspositsioon (AUC) väga eakatel ( $\geq 75$ -aastased) patsientidel 19 % kõrgem kui  $< 75$ -aastastel.

$\geq 75$ -aastastel patsientidel tuleb prasugreeli võimaliku verejooksu riski tõttu selles populatsioonis kasutada ettevaatusega (vt lõigud 4.2 ja 4.4). Uuringus osalenud stabiilse ateroskleroosiga 5 mg prasugreeli saanud  $\geq 75$  aastaste patsientide aktiivse metaboliidi AUC, oli võrreldes 10 mg prasugreeli saanud  $< 65$  aasta vanuste patsientide aktiivse metaboliidi AUC-st ligikaudu pool.

#### *Maksafunktsiooni häire:*

Kerge kuni mõõduka maksafunktsioonihäirega (Child Pugh klass A ja B) patsientidel ei ole annust vaja muuta. Kerge kuni mõõduka maksafunktsioonihäirega patsientidel oli prasugreeli farmakokineetika ja trombotsüütide agregatsiooni inhibeerimise võime sarnane tervete vabatahtlike omaga. Prasugreeli farmakokineetikat ja farmakodünaamikat ei ole raske maksapuudulikkusega patsientidel uuritud. Raske maksapuudulikkusega patsientidel ei tohi prasugreeli kasutada (vt lõik 4.3).

#### *Neerufunktsiooni häire:*

Neerufunktsiooni häirega, k.a lõpp-staadiumis neerupuudulikkusega (ESRD) haigetel ei ole vaja annust muuta.

Mõõduka neerufunktsioonihäirega patsientidel ( $GFR 30- < 50 \text{ ml/min/1,73m}^2$ ) oli prasugreeli farmakokineetika ja trombotsüütide agregatsiooni inhibeerimise võime sarnane tervete vabatahtlike omaga. Prasugreeli poolt vahendatud trombotsüütide agregatsiooni inhibeerimine oli hemodialüüsi saavatel lõpp-staadiumis neerupuudulikkusega haigetel võrreldes tervete isikutega sarnane, kuigi aktiivse metaboliidi  $C_{\text{max}}$  ja AUC langesid ESRD-patsientidel vastavalt 51 % ja 42 % võrra.

#### *Kehakaal:*

Prasugreeli aktiivse metaboliidi keskmine ekspositsioon (AUC) on tervetel isikutel ja patsientidel kehakaaluga < 60 kg ligikaudu 30...40 % kõrgem võrreldes  $\geq 60$  kg kehakaaluga patsientidega. Prasugreeli tuleb patsientidel kehakaaluga < 60 kg kasutada võimaliku verejooksu riski tõttu selles populatsioonis ettevaatusega (vt lõik 4.4). Uuringus osalenud stabiilse ateroskleroosiga patsientidel kehakaaluga < 60 kg, kes said 5 mg prasugreeli, oli aktiivse metaboliidi AUC keskmine väärtus 62%  $\geq 60$  kg kehakaaluga patsientide AUC-st, kes said 10 mg prasugreeli ning 5 mg annuse trombotsüütide efekt oli sarnane 10 mg annusele.

#### *Etnilised iseärasused:*

Kliinilise farmakoloogia uuringutes, pärast annuse kohaldamist vastavalt kehakaalule, oli aktiivse metaboliidi AUC hiinlastel, jaapanlastel ja korealastel võrreldes euroopiidse rassiga ligikaudu 19 % kõrgem, ülekaalukalt kõrge ekspositsioon oli < 60 kg kehakaaluga asiaatidel. Hiinlaste, jaapanlaste ja korealaste vahel ekspositsiooni erinevusi ei olnud. Aafrika ja Hispaania päritolu isikutel on ekspositsioon võrreldav euroopiidse rassi esindajatega. Tuginedes ainult etnilisele päritolule ei ole vaja annustamist muuta.

#### *Sugu:*

Nii tervetel vabatahtlikel kui haigetel nais- ja meessoost isikutel on prasugreeli farmakokineetika sarnane.

#### *Lapsed:*

Pediaatrilisel populatsioonil ei ole prasugreeli farmakokineetikat ja farmakodünaamikat hinnatud (vt lõik 4.2).

### **5.3 Prekliinilised ohutusandmed**

Farmakoloogilise ohutuse, korduvtoksilisuse, genotoksilisuse, kartsinogeensuse ja reproduktsioonitoksilisuse mittekliinilised uuringud ei ole näidanud kahjulikku toimet inimesele.

Mittekliinilistes uuringutes täheldati toimeid vaid soovitatud kliinilistest maksimaalsetest annustest tunduvalt suuremate annuste manustamisel.

Embrüo-loote arengu toksilisuse uuringutes rottide ja küülikutega ei näidatud prasugreeli poolt tekitatavate kaasasündinud väärarengute teket. Väga suurte annuste kasutamisel (> 240 korda üle inimesel soovitatava ööpäevase säilitusannuse (lähtudes mg/m<sup>2</sup>), mis põhjustasid muutusi emasloomade kehakaalus ja/või toitumises, esines järglaste kehakaalu kerget langust (võrreldes kontrolliga). Pre- ja post-nataalsetes rotuuringutes ei põhjustanud emasloomale tehtav ravi järglastele käitumuslikke toimeid ega mõju reproduktiivsuse arengule annustes, mis olid > 240 korda üle inimesel soovitatava ööpäevase säilitusannuse (lähtudes mg/m<sup>2</sup>).

Toimeainega seotud tuumoreid 2-aastases uuringus rottidega, kus prasugreeli ekspositsioon ületas 75 korda inimesel soovitatavat terapeutilist annust (lähtudes inimesel tsirkuleeriva aktiivse ja peamise metaboliidi plasmaekspositsioonist) ei tuvastatud.

Hiirtel esines 2-aastases suurte annustega (> 75 korda suurem inimese ekspositsioonist) läbi viidud uuringus suuremat tuumorite (hepatotsellulaarsed adenoomid) esinemissagedust, kuid seda peeti prasugreeli poolt indutseeritud ensüüm-induktsiooni sekundaarseks toimeks.

Kirjanduses on hästi dokumenteeritud näriliste-spetsiifilist seost maksatuumorite ja ravimi poolt vallandatud ensüümi induktsiooniga. Prasugreeli manustamisel tekkivat maksatuumorite esinemissageduse suurenemist hiirtel ei seostata vastava riskiga inimesel.

## **6. FARMATSEUTILISED ANDMED**

### **6.1 Abiainete loetelu**

Tableti sisu:

Mikrokristalne tselluloos  
Mannitool (E421)  
Kroskarmelloos naatrium  
Hüpromelloos (E464)  
Magneesiumstearaat

Polümeerikate:

Laktoosmonohüdraat  
Hüpromelloos (E464)  
Titaandioksiid (E171)  
Triatsetiin (E1518)  
Punane raudoksiid (E172) (ainult Efient 10 mg)  
Kollane raudoksiid (E172)  
Talk

### **6.2 Sobimatus**

Ei ole kohaldatav.

### **6.3 Kõlblikkusaeg**

*Efient 10 mg:*  
3 aastat.

*Efient 5 mg:*  
2 aastat.

### **6.4 Säilitamise eritingimused**

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi. Hoida originaalpakendis, õhu ja niiskuse eest kaitstult.

### **6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu**

Alumiiniumfoolium blistrid papp-karbis, mis sisaldavad 14, 28, 30, 30 (x1), 56, 84, 90 (x1) või 98 tabletti.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

### **6.6 Erihoiatused ravimi hävitamiseks**

Erinõuded puuduvad.

## **7. MÜÜGILOA HOIDJA**

SUBSTIPHARM  
24 rue Erlanger  
75016 Paris  
Prantsusmaa

## **8. MÜÜGILOA NUMBRID**

Efient 5 mg: EU/1/08/503/001 – 007, 015  
Efient 10 mg: EU/1/08/503/008 – 014, 016

## **9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV**

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 25. veebruar 2009  
Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 13. november 2013

## **10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV**

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel  
<http://www.ema.europa.eu>

## **II LISA**

- A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV(AD) TOOTJA(D)**
- B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD**
- C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED**
- D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD**

**A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV(AD)  
TOOTJA(D)**

Ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava(te) tootja(te) nimi ja aadress

Daiichi Sankyo Europe GmbH  
Luitpoldstrasse 1  
85276 Pfaffenhofen  
Saksamaa

**B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD**

Retseptiravim

**C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED**

- **Perioodilised ohutusaruanded**

Nõuded asjaomase ravimi perioodiliste ohutusaruannete esitamiseks on sätestatud direktiivi 2001/83/EÜ artikli 107c punkti 7 kohaselt liidu kontrollpäevade loetelus (EURD loetelu) ja iga hilisem uuendus avaldatakse Euroopa ravimite veebiportaalis.

**D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD**

- **Riskijuhtimiskava**

Müügiloa hoidja peab nõutavad ravimiohutuse toimingud ja sekkumismeetmed läbi viima vastavalt müügiloa taotluse moodulis 1.8.2 esitatud kokkulepitud riskijuhtimiskavale ja mis tahes järgmistele ajakohastatud riskijuhtimiskavadele.

Ajakohastatud riskijuhtimiskava tuleb esitada:

- Euroopa Raviameti nõudel;
- kui muudetakse riskijuhtimissüsteemi, eriti kui saadakse uut teavet, mis võib oluliselt mõjutada riski/kasu suhet, või kui saavutatakse oluline (ravimiohutuse või riski minimeerimise) eesmärk.



- **Riski minimeerimise lisameetmed**

Kõiki arste, kes võivad olla seotud patsientide ravimisega prasugreeliga, peab MLH varustama õppematerjaliga. Õppematerjali formaat ja levitamise kanalid tuleb kokku leppida vastavate asjaosalistega. Arutelu tulemused ning materjalide sisu tuleb kokku leppida kohaliku kompetentse ametnikuga ning peab olema kättesaadav enne ravimi turule tulekut igas liikmesriigis.

Õppematerjal peab sisaldama järgmist:

- Koopiat SPC-st
- Rõhuga lausetel:
  - Raskeid veritsusjuhte esineb sagedamini  $\geq 75$ -aastastel patsientidel (sh surmavaid veritsusjuhte) või patsientidel kehakaaluga  $< 60$  kg.
  - Prasugreel-ravi ei ole üldiselt soovitatav  $\geq 75$ -aastaste patsientide seas.
  - Juhul, kui raviarsti poolt pärast hoolikalt läbi viidud kasu/riski suhte analüüsi määratakse  $\geq 75$ -aastastele patsientidele prasugreeli-ravi, tuleb peale 60 mg-st löökannust kasutada väikseimat, 5 mg ,säilitusannust.
  - Alla 60 kg kaaluvatel patsientidel tuleb kasutada väikseimat säilitusannust 5 mg.

**III LISA**  
**PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT**

## **A. PAKENDI MÄRGISTUS**

## **VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**

**5 mg õhukese polümeerikattega tablettide karp**

### **1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Efient 5 mg õhukese polümeerikattega tabletid  
prasugreel

### **2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS**

Üks tablett sisaldab 5 mg prasugreeli (vesinikkloriidina)

### **3. ABIAINED**

Sisaldab laktoosi. Lisainformatsiooni vaata pakendi infolehest.

### **4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS**

14 õhukese polümeerikattega tabletti  
28 õhukese polümeerikattega tabletti  
30x1 õhukese polümeerikattega tablett  
56 õhukese polümeerikattega tabletti  
84 õhukese polümeerikattega tabletti  
90x1 õhukese polümeerikattega tablett  
98 õhukese polümeerikattega tabletti  
30 õhukese polümeerikattega tabletti

### **5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE**

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.  
Suukaudne

### **6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS**

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

**7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**

**8. KÕLBLIKKUSAEG**

EXP

**9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED**

Hoida originaalpakendis, õhu ja niiskuse eest kaitstult.

**10. VAJADUSEL ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMI VÕI  
JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT RAVIMPREPARAADILE  
ESITATUD NÕUETELE**

**11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

SUBSTIPHARM  
24 rue Erlanger  
75016 Paris  
Prantsusmaa

**12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)**

EU/1/08/503/001 14 õhukese polümeerikattega tabletti  
EU/1/08/503/002 28 polümeerikattega tabletti  
EU/1/08/503/003 30x1 polümeerikattega tablett  
EU/1/08/503/004 56 polümeerikattega tabletti  
EU/1/08/503/005 84 polümeerikattega tabletti  
EU/1/08/503/006 90x1 polümeerikattega tablett  
EU/1/08/503/007 98 polümeerikattega tabletti  
EU/1/08/503/015 30 polümeerikattega tabletti

**13. PARTII NUMBER**

Lot

**14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**

Retseptiravim.

**15. KASUTUSJUHEND**

**16. INFORMATSIOON BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Efient 5 mg

**17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöökood**

Lisatud on 2D-vöökood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

**18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED**

PC  
SN  
NN

**MINIMAALSED NÕUDED, MIS PEAVAD OLEMA KIRJAS BLISTER- VÕI RIBAPAKENDIL**

**5 mg õhukese polümeerikattega tablettide blister**

**1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Efient 5 mg õhukese polümeerikattega tabletid  
prasugreel

**2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI**

SUBSTIPHARM (logo)

**3. KÕLBLIKUSAEG**

EXP

**4. PARTII NUMBER**

Lot

**5. MUU**

E, T, K, N, R, L, P

## **VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**

**10 mg õhukese polümeerikattega tablettide karp**

### **1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Efient 10 mg õhukese polümeerikattega tabletid  
prasugreel

### **2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS**

Üks tablett sisaldab 10 mg prasugreeli (vesinikkloriidina)

### **3. ABIAINED**

Sisaldab laktoosi. Lisainformatsiooni vaata pakendi infolehest.

### **4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS**

14 õhukese polümeerikattega tabletti  
28 õhukese polümeerikattega tabletti  
30x1 õhukese polümeerikattega tablett  
56 õhukese polümeerikattega tabletti  
84 õhukese polümeerikattega tabletti  
90x1 õhukese polümeerikattega tablett  
98 õhukese polümeerikattega tabletti  
30 õhukese polümeerikattega tabletti

### **5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE**

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.  
Suukaudne

### **6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS**

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.



**7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**

**8. KÕLBLIKKUSAEG**

EXP

**9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED**

Hoida originaalpakendis, õhu ja niiskuse eest kaitstult.

**10. VAJADUSEL ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMI VÕI  
JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT RAVIMPREPARAADILE  
ESITATUD NÕUETELE**

**11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

SUBSTIPHARM  
24 rue Erlanger  
75016 Paris  
Prantsusmaa

**12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)**

EU/1/08/503/008 14 õhukese polümeerikattega tabletti  
EU/1/08/503/009 28 polümeerikattega tabletti  
EU/1/08/503/010 30x1 polümeerikattega tablett  
EU/1/08/503/011 56 polümeerikattega tabletti  
EU/1/08/503/012 84 polümeerikattega tabletti  
EU/1/08/503/013 90x1 polümeerikattega tablett  
EU/1/08/503/014 98 polümeerikattega tabletti  
EU/1/08/503/016 30 polümeerikattega tabletti

**13. PARTII NUMBER**

Lot

**14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**

Retseptiravim.

**15. KASUTUSJUHEND**

**16. INFORMATSIOON BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Efient 10 mg

**17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöökood**

Lisatud on 2D-vöökood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

**18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED**

PC  
SN  
NN

**MINIMAALSED NÕUDED, MIS PEAVAD OLEMA KIRJAS BLISTER- VÕI RIBAPAKENDIL**

**10 mg õhukese polümeerikattega tablettide blister**

**1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Efient 10 mg õhukese polümeerikattega tabletid  
prasugreel

**2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI**

SUBSTIPHARM (logo)

**3. KÕLBLIKKUSAEG**

EXP

**4. PARTII NUMBER**

Lot

**5. MUU**

E, T, K, N, R, L, P

## **B. PAKENDI INFOLEHT**

## **Pakendi infoleht: teave kasutajale**

### **Efient 10 mg õhukese polümeerikattega tabletid**

### **Efient 5 mg õhukese polümeerikattega tabletid**

prasugreel

#### **Enne ravimi võtmist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.**

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti või apteekriga.
- Ravim on välja kirjutatud üksnes teile. Ärge andke seda kellelegi teisele. Ravim võib olla neile kahjulik, isegi kui haigusnähud on sarnased.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

#### **Infolehe sisukord**

1. Mis ravim on Efient ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Efient'i võtmist
3. Kuidas Efient'i võtta
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Efient'i säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

#### **1. Mis ravim on Efient ja milleks seda kasutatakse**

Efient, mis sisaldab toimeainena prasugreeli, kuulub trombotsüütide-vastaste ainete rühma.

Trombotsüüdid on veres ringlevad väga väikesed rakuosakesed. Kui veresoon on kahjustatud, nt seda on lõigatud, kleepuvad trombotsüüdid omavahel kokku, et moodustada vereklomp (tromb). Seega on trombotsüüdid väga tähtsad veritsuse peatamisel. Kui klombid moodustuvad kõvastunud veresoontes, nagu nt arteris, võivad nad olla väga ohtlikud, kuna võivad katkestada verevarustuse, põhjustades südameataki (müokardiinfarkti), rabanduse või surma. Klombid, mis on südant verega varustavates arterites, võivad samuti vähendada verevarustust, põhjustades ebastabiilset stenokardiat (tugevat valu rinnus).

Efient pärsib trombotsüütide kokkukleepumist ja vähendab nii vereklombi moodustumise võimalust.

Teile on välja kirjutatud Efient'i, kuna teil on juba olnud südameatakk või ebastabiilne stenokardia ja teile on sooritatud protseduur blokeerunud südamearterite avamiseks. Teile võib olla paigaldatud ka üks või mitu võrkтору (ehk stenti), et hoida südant verega varustavaid blokeerunud või ahenenud artereid avatuna. Efient vähendab võimalust hilisema südameataki või rabanduse tekkeks või surmaks mõne taolise aterotrombootilise juhtumi tõttu. Teie arst kirjutab teile välja ka atsetüülsalitsüülhapet (nt aspiriini), veel üht hüübimisvastast ainet.

## 2. Mida on vaja teada enne Efient'i võtmist

### Efient'i ei tohi võtta

- kui olete prasugreeli või selle ravimi mis tahes koostisosa(de) (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline. Allergiline reaktsioon võib avalduda lööbe, sügeluse, tursunud näo või huultena või hingeldusena. Kui teiega nii juhtub, pöörduge koheselt arsti poole.
- kui teil on meditsiiniline seisund, mis põhjustab teile veritsusi, nt kõhuõõnes või soolestikus.
- kui teil on kunagi olnud rabandus või möödunud isheemiline atakk (TIA).
- kui teil on raske maksahaigus.

### Hoiatused ja ettevaatusabinõud

#### • Enne Efient'i võtmist:

Rääkige oma arstiga enne Efient'i võtmist.

Öelge oma arstile enne Efient'i võtmist, kui ükskõik milline järgnevatest olukordadest kehtib teie puhul:

- Kui teil on suurenenud risk veritsuste tekkeks, nt:
  - kui te olete 75-aastane või vanem. Teie arst määrab ööpäevaseks annuseks 5 mg, kuna vanemate kui 75-aastaste patsientide puhul on risk veritsuste tekkeks suurenenud.
  - hiljutine raske vigastus
  - hiljutine operatsioon (s.h mõningad hambaravi protseduurid)
  - hiljutine või korduv veritsus kõhuõõnest või soolestikust (nt maohaavand, käärsoole polüübid)
  - kehakaal vähem kui 60 kg. Kui teie kehakaal on väiksem kui 60 kg, määrab arst teie ööpäevaseks Efient'i annuseks 5 mg
  - neeruhaigus või möödunud maksaprobleemid
  - teatud kindlat liiki ravimite võtmine (vt lõik „Muud ravimid ja Efient”)
  - plaaniline operatsioon (s.h mõningad hambaravi protseduurid) järgmise 7 päeva jooksul. Teie arst võib paluda teil suurenenud veritsusriski tõttu ajutiselt Efient'i võtmine lõpetada.
- Kui teil on esinenud allergilisi reaktsioone (ülitundlikkust) peale klopidogreeli või mõne muu hüübimisvastase aine manustamist, palun rääkige sellest oma arstile enne ravi alustamist Efient'iga. Kui te siis võtate Efient'i ning teil tekib allergiline reaktsioon, mille sümptomiteks on lööve, sügelus, paistes nägu, huuled või õhupuudus, peate sellest **viivitamatult** rääkima oma arstile.

#### • Efient'i võtmise ajal:

Te peate viivitamatult rääkima oma arstile, kui teil tekib meditsiiniline seisund, mida nimetatakse trombootiliseks trombotsütopeeniliseks purpuraks (TTP). TTP-ga kaasneb palavik, nahaalused nõelapea suurused punased sinikad koos või ilma seletamatu tohutu väsimusega, segasus, naha või silmade kollasus (kollatõbi) (vt lõik 4 "Võimalikud kõrvaltoimed").

### Lapsed ja noorukid

Efient'i ei kasutata alla 18-aastastel lastel ja noorukitel.

### **Muud ravimid ja Efient**

Teatage oma arstile, kui te võtate või olete hiljuti võtnud või kavatsete võtta mis tahes muid ravimeid, kaasa arvatud ilma retseptita ostetud ravimeid, toidulisandeid ja taimseid preparaate.

On eriti tähtis, et te ütleksite oma arstile, kui teid ravitakse:

- klopidogreeliga (hüübimisvastane aine),
- varfariiniga (hüübimisvastane aine),
- mitte-steroidsete põletikuvastaste ainetega valu ja palaviku vastu (nt ibuprofeen, naprokseen, etorikoksiib).

Koos Efient'iga manustatuna, võivad need ravimid suurendada veritsuste riski.

Öelge oma arstile, kui te saate ravi morfiini või teiste opioididega (kasutatakse tugeva valu raviks).

Võtke Efient'i ravi ajal teisi ravimeid ainult juhul, kui teie arst on teile öelnud, et te seda tohite.

### **Rasedus ja imetamine**

Öelge oma arstile, kui te olete rase või plaanite rasestuda Efient'i ravi ajal. Te tohite Efient'i kasutada ainult pärast arstiga nõupidamist võimalike kasude ja võimalike riskide üle teie sündimata lapsele. Kui te olete rase, imetate või arvate end olevat rase või kavatsete rasestuda, pidage enne selle ravimi kasutamist nõu oma arsti või apteekriga.

### **Autojuhtimine ja masinatega töötamine**

Efient ei mõjuta tõenäoliselt teie võimet juhtida autot ja käsitseda masinaid.

### **Efient sisaldab laktoosi ja naatriumi**

Kui arst on teile öelnud, et te ei talu teatud suhkruid, peate te enne ravimi kasutamist konsulteerima arstiga.

Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi tableti kohta, see tähendab põhimõtteliselt "naatriumivaba".

## **3. Kuidas Efient'i võtta**

Võtke seda ravimit alati täpselt nii nagu arst on teile rääkinud. Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

Tavaline Efient'i annus on 10 mg ööpäevas. Te alustate ravi ühekordse annusega 60 mg.

Kui teie kehakaal on väiksem kui 60 kg või te olete vanem kui 75-aastane, on annus 5 mg Efient'i ööpäevas. Teie arst käsib teil võtta ka atsetüülsalitsüülhapet ja määrab selle täpse annuse (tavaliselt 75...325 mg ööpäevas).

Te võite Efient'i võtta kas koos toiduga või ilma. Võtke annus sisse iga päev umbes samal ajal. Ärge poolitage ega purustage tablette.

On oluline, et te ütleksite oma arstile, hambaarstile ja apteekrile, et te võtate Efient'i.

### **Kui te võtate Efient'i rohkem, kui ette nähtud**

Pöörduge viivitamatult oma arsti poole või haiglasse, kuna võib esineda risk ulatusliku veritsuse tekkeks. Näidake arstile Efient'i pakendit.

### **Kui te unustate Efient'i võtta**

Kui te unustate oma igapäevase plaanilise annuse võtta, võtke Efient'i niipea, kui see teile meenub. Kui te unustate terve ööpäevase annuse, võtke järgmisel päeval Efient'i edasi tavalises koguses. Ärge võtke kahekordset annust, kui annus jäi eelmisel korral võtmata. 14, 28, 56, 84 ja 98-tabletiste pakendisuuruste puhul saate te kontrollida päeva, millal te viimati Efient'i tablette võtsite, vaadates blistrile trükitud kalendrit.

### **Kui te lõpetate Efient'i võtmise**

Ärge lõpetage Efient'i võtmist ilma eelnevalt arstiga konsulteerimata: kui te lõpetate Efient'i võtmise liiga vara, on risk infarkti saada suurem.

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

## **4. Võimalikud kõrvaltoimed**

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

Kui te täheldate endal mõnda järgnevatest seisunditest, pöörduge **koheselt** arsti poole:

- ootamatu tuimus või nõrkus käsivarres, jalas või näos, eriti juhul, kui kaasatud on ainult üks kehapool,
- ootamatu segasus, kõnelemis- või teistest arusaamisraskused,
- ootamatu raskus kõndimisel või tasakaalu või koordineerimise kadu,
- ootamatu pearinglus või teadmata põhjusega äge peavalu.

Kõik ülalnimetatud nähud võivad olla viited insuldile. Insult (rabandus) on aeg-ajalt esinev kõrvaltoime Efient'i võtvatel patsientidel, kellel ei ole eelnevalt olnud rabandust või mööduvat isheemilist atakki (TIA).

Samuti pöörduge koheselt oma arsti poole, kui te märkate mõnda alljärgnevast:

- Palavik ning nahaalused nõelapea suurused punased sinikad koos või ilma seletamatu tohutu väsimusega, segasus, naha või silmade kollasus (kollatõbi) (vt lõik 2 "Mida on vaja teada enne Efient'i võtmist").
- Lööve, sügelus või paistes nägu, huuled, keel või õhupuudus. Need sümptomid võivad olla tõsise allergilise reaktsiooni tunnuseks (vt lõik 2 "Mida on vaja teada enne Efient'i võtmist").

Samuti öelge oma arstile **kohe**, kui märkate mõnda järgnevatest:

- veri uriinis
- veritsus pärakust, veri väljaheites või must väljaheide
- kontrollimatu veritsus, nt haavast



Kõik ülalnimetatud nähud võivad olla märgiks veritsusest, mis on kõige sagedasem Efient'i kõrvaltoime. Kuigi ta esineb aeg-ajalt, võib tõsine veritsus olla eluohtlik.

*Sagedased kõrvaltoimed (võivad esineda kuni 1 inimesel 10st):*

- Veritsus kõhuõõnes või sooltes
- Veritsus nõelatorke kohas
- Ninaverejooksud
- Nahalööve
- Väikesed punased muljumised nahal (ekhümoos)
- Veri uriinis
- Hematoom (veritsus naha all süstekohal või lihases, mis põhjustab turset)
- Madal hemoglobiini sisaldus või punaverelibledede arv (aneemia)
- Sinikad

*Aeg-ajalt ilmnevad kõrvaltoimed (võivad esineda kuni 1 inimesel 100st):*

- Allergiline reaktsioon (lööve, sügelus, paistes huuled/keel, või õhupuudus)
- Spontaanne veritsus silmast, pärakust, igemetest või kõhuõõnest ümber siseorganite
- Operatsioonijärgne verejooks
- Vere kõhimine
- Veri väljaheidetes

*Harvad kõrvaltoimed (võivad esineda kuni 1 inimesel 1000-st):*

- Madal trombotsüütide tase
- Nahaalne hematoom (nahaalne veritsus, mis põhjustab turset).

### **Kõrvaltoimetest teatamine**

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teatada riikliku teavitussüsteemi (vt [V lisa](#)), kaudu. Teatades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

## **5. Kuidas Efient'i säilitada**

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud blistril ja karbil. Kõlblikkusaeg viitab kuu viimasele päevale.

Säilitada originaalpakendis, kaitstuna õhu ja niiskuse eest.

Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni ega olmejäätmete hulka. Küsige oma apteekrilt, kuidas hävitada ära ravimeid, mida te enam ei kasuta. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

## 6. Pakendi sisu ja muu teave

### Mida Efient sisaldab:

- Toimeaine on prasugreel.
- Efient 10 mg: üks tablett sisaldab 10 mg prasugreeli (vesinikkloriidina).
- Efient 5 mg: üks tablett sisaldab 5 mg prasugreeli (vesinikkloriidina).
  
- Abiaine(d) on:

Mikrokristalliline tselluloos, mannitool (E 421), naatriumkroskarmelloos, hüpromelloos (E 464), magneesiumstearaat, laktoosmonohüdraat, titaandioksiid (E 171), triatsetiin (E 1518), punane raudoksiid (E172) (ainult 10 mg tablettides), kollane raudoksiid (E 172) ja talk.

### Kuidas Efient välja näeb ja pakendi sisu

Efient 10 mg: tabletid on beežid ja topeltnoole-kujulised, ühele küljele on sissepressitud „10 MG” ja teisele „4759”.

Efient 5 mg: tabletid on kollased ja topeltnoole-kujulised, ühele küljele on sissepressitud „5 MG” ja teisele „4760”.

Efient on saadaval 14, 28, 30, 30 (x1), 56, 84, 90 (x1) ja 98-tabletistes pakendites.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

### Müügiloa hoidja

SUBSTIPHARM  
24 rue Erlanger  
75016 Paris  
Prantsusmaa

### Tootja

Daiichi Sankyo Europe GmbH  
Luitpoldstrasse 1  
85276 Pfaffenhofen  
Saksamaa

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloa hoidja kohaliku esindaja poole.

### België/Belgique/ Belgien

SUBSTIPHARM  
Tél/Tel: 080077098

### България

Zentiva, k.s  
Тел.: +359 24417136

### Lietuva

SUBSTIPHARM  
Tel: +33 1 43 18 13 00

### Luxembourg/Luxemburg

SUBSTIPHARM  
Tél/Tel: 80024806

**Česká republika**

Zentiva, k.s.

Tel: +420 267 241 111

**Danmark**

Kurantis ApS

Tlf: +45 33 60 89 88

**Deutschland**

SUBSTIPHARM

Tel: 08001801783

**Eesti**

SUBSTIPHARM

Tel: +33 1 43 18 13 00

**Ελλάδα**

ΦΑΡΜΑΣΕΡΒ ΕΛΛΑΣ

Τηλ: +30 210 620 8372

**España**

SUBSTIPHARM

Tel: 900993317

**France**

SUBSTIPHARM

Tél: +33 1 43 18 13 00

**Hrvatska**

SUBSTIPHARM

Tel: +33 1 43 18 13 00

**Ireland**

SUBSTIPHARM

Tel: 1800300170

**Ísland**

Kurantis ApS

Simi: +45 33 60 89 88

**Italia**

SUBSTIPHARM

Tel: 800780088

**Κύπρος**

SUBSTIPHARM

Τηλ: +33 1 43 18 13 00

**Latvija**

SUBSTIPHARM

Tel.: +33 1 43 18 13 00

**Magyarország**

Zentiva Pharma Kft.

Tel: +36 1 299 1058

**Malta**

SUBSTIPHARM

Tel: +33 1 43 18 13 00

**Nederland**

SUBSTIPHARM

Tel: 08000228089

**Norge**

Kurantis ApS

Tlf: +45 33 60 89 88

**Österreich**

SUBSTIPHARM

Tel: 0800298153

**Polska**

Berlin-Chemie/Menarini Polska Sp. z o.o.

Tel: +48 22 566 21 00

**Portugal**

SUBSTIPHARM

Tel: 800833006

**România**

SUBSTIPHARM

Tel: +33 1 43 18 13 00

**Slovenija**

Zentiva, k.s.

Tel: +386 360 00 408

**Slovenská republika**

Zentiva, a.s.

Tel: +421 2 3918 3010

**Suomi/Finland**

Kurantis ApS

Puh./Tel: +45 33 60 89 88

**Sverige**

Kurantis ApS

Tel: +45 33 60 89 88

**United Kingdom (Northern Ireland)**

SUBSTIPHARM

Tel: 1800300170

**Infoleht on viimati uuendatud {KK.AAAA}****Muud teabeallikad**Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: <http://www.ema.europa.eu>.