

PRILOG I.

SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

Efient 10 mg filmom obložene tablete

Efient 5 mg filmom obložene tablete

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Efient 10 mg:

Jedna tableta sadrži 10 mg prasugrela (u obliku prasugrelklorida).

Pomoćna(e) tvar(i) s poznatim učinkom

Jedna tableta sadrži 2,1 mg laktoza hidrata.

Efient 5 mg:

Jedna tableta sadrži 5 mg prasugrela (u obliku prasugrelklorida).

Pomoćna(e) tvar(i) s poznatim učinkom

Jedna tableta sadrži 2,7 mg laktoza hidrata.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Filmom obložena tableta (tableta).

Efient 10 mg:

Bež tablete u obliku dvostruke strelice, s utisnutom oznakom "10 MG" na jednoj i "4759" na drugoj strani.

Efient 5 mg:

Žute tablete u obliku dvostruke strelice, s utisnutom oznakom "5 MG" na jednoj i "4760" na drugoj strani.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Efient je u kombinaciji s acetilsalicilatnom kiselinom (ASK) indiciran za sprečavanje aterotrombotskih događaja u odraslih bolesnika s akutnim koronarnim sindromom (tj. nestabilnom anginom, infarktom miokarda bez elevacije ST-spojnice [engl. *unstable angina, non-ST segment elevation myocardial infarction, UA/NSTEMI*] ili infarktom miokarda s elevacijom ST-spojnice [engl. *ST segment elevation myocardial infarction, STEMI*]) koji su podvrgnuti primarnoj ili odgođenoj perkutanoj koronarnoj intervenciji (engl. *percutaneous coronary intervention, PCI*).

Za dodatne informacije molimo vidjeti dio 5.1.

4.2 Doziranje i način primjene

Doziranje

Odrasli

Liječenje lijekom Efient treba započeti jednokratnom udarnom dozom od 60 mg, a zatim nastaviti s 10 mg jedanput na dan. U bolesnika s UA/NSTEMI, u kojih se koronarna angiografija provodi unutar 48 sati nakon primitka u bolnicu, udarna doza smije se dati samo u vrijeme perkutane koronarne intervencije (vidjeti dijelove 4.4, 4.8 i 5.1). Bolesnici koji uzimaju Efient moraju svakodnevno uzimati i acetilsalicilatnu kiselinu (u dozi od 75 mg do 325 mg).

U bolesnika s akutnim koronarnim sindromom (engl. *acute coronary syndrome*, ACS) podvrgnutih PCI-u, prerani prekid primjene bilo kojeg antitrombotičnog lijeka, uključujući Efient, može povećati rizik od tromboze, infarkta miokarda ili smrti kao komplikacije bolesnikove osnovne bolesti. Preporučuje se liječenje u trajanju do 12 mjeseci osim ako obustava primjene lijeka Efient nije klinički indicirana (vidjeti dijelove 4.4 i 5.1).

Bolesnici u dobi od ≥ 75 godina

Primjena lijeka Efient općenito se ne preporučuje u bolesnika u dobi od ≥ 75 godina. Ako nakon pažljive procjene koristi i rizika u svakog pojedinog bolesnika liječnik propisivač (vidjeti dio 4.4) ipak ocijeni da je primjena ovog lijeka neophodna u bolesnika u dobnoj skupini ≥ 75 godina, tada se nakon udarne doze od 60 mg mora propisati niža doza održavanja od 5 mg. Bolesnici u dobi od ≥ 75 godina skloniji su krvarenju i izloženi su većoj koncentraciji aktivnog metabolita prasugrela (vidjeti dijelove 4.4, 4.8, 5.1 i 5.2).

Bolesnici tjelesne težine < 60 kg

Treba dati jednokratnu udarnu dozu lijeka Efient od 60 mg, a zatim nastaviti liječenje u dozi od 5 mg jedanput na dan. Ne preporučuje se doza održavanja od 10 mg. Razlog tomu je povećana izloženost aktivnom metabolitu prasugrela i povećan rizik od krvarenja nakon primjene doze od 10 mg na dan u bolesnika tjelesne težine < 60 kg u usporedbi s bolesnicima tjelesne težine ≥ 60 kg (vidjeti dijelove 4.4, 4.8 i 5.2).

Oštećenje bubrega

Nije potrebno prilagođavati dozu u bolesnika s oštećenjem bubrega, uključujući i bolesnike u terminalnoj fazi bubrežne bolesti (vidjeti dio 5.2). Terapijsko iskustvo u bolesnika s oštećenjem bubrega je ograničeno (vidjeti dio 4.4).

Oštećenje jetre

Nije potrebno prilagođavati dozu u osoba s blagim do umjerenim oštećenjem jetre (Child-Pugh stadij A i B) (vidjeti dio 5.2). Terapijsko iskustvo u bolesnika s blagim do umjerenim oštećenjem jetre je ograničeno (vidjeti dio 4.4). Efient je kontraindiciran u bolesnika s teškim oštećenjem jetre (Child-Pugh stadij C).

Pedijatrijska populacija

Sigurnost i djelotvornost lijeka Efient u djece mlađe od 18 godina nisu ustanovljene. Dostupni su ograničeni podaci o primjeni u djece s anemijom srpastih stanica (vidjeti dio 5.1).

Način primjene

Za peroralnu primjenu. Efient se može uzimati s hranom ili bez nje. Primjena udarne doze od 60 mg prasugrela natašte može omogućiti najbrži početak djelovanja (vidjeti dio 5.2). Tablete se ne smiju drobiti niti lomiti.

4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

Aktivno patološko krvarenje.

Moždani udar ili tranzitorna ishemijska ataka (TIA) u anamnezi.

Teško oštećenje jetre (Child-Pugh stadij C).

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Rizik od krvarenja

U kliničkom ispitivanju faze III (TRITON) glavni kriteriji za isključenje bili su, između ostalog, povećan rizik od krvarenja, anemija, trombocitopenija te patološki intrakranijalni nalazi u anamnezi. Bolesnici s akutnim koronarnim sindromom podvrgnuti PCI-u koji su bili liječeni lijekom Efient i ASK-om imali su povećan rizik kako od značajnih tako i od manjih krvarenja prema TIMI klasifikaciji. Stoga se primjena lijeka Efient u bolesnika s povećanim rizikom od krvarenja smije razmotriti samo onda kada se procijeni da dobiti u smislu prevencije ishemijskih događaja nadilazi rizik od ozbiljnih krvarenja. To se osobito odnosi na bolesnike:

- u dobi od ≥ 75 godina (vidjeti u nastavku)
- koji su skloni krvarenju (npr. zbog nedavne traume, nedavnog kirurškog zahvata, nedavnog ili opetovanog gastrointestinalnog krvarenja ili aktivnog peptičnog ulkusa)
- tjelesne težine < 60 kg (vidjeti dijelove 4.2 i 4.8). U tih se bolesnika ne preporučuje doza održavanja od 10 mg. Mora se primjenjivati doza održavanja od 5 mg
- koji istodobno primaju lijekove koji mogu povećati rizik od krvarenja, uključujući oralne antikoagulanse, klopidogrel, nesteroidne protuupalne lijekove (NSAIL) i fibrinolitike

U bolesnika s aktivnim krvarenjem u kojih je potrebno antagonizirati farmakološke učinke lijeka Efient možda će biti primjerena transfuzija trombocita.

Primjena lijeka Efient u bolesnika u dobi od ≥ 75 godina općenito se ne preporučuje i smije se provoditi uz oprez tek nakon što liječnik propisivač pažljivo procijeni korist i rizik u pojedinog bolesnika i zaključi da dobiti u smislu prevencije ishemijskih događaja nadilazi rizik od ozbiljnih krvarenja. U faze III kliničkog ispitivanja ti su bolesnici bili izloženi većem riziku od krvarenja, uključujući i ona sa smrtnim ishodom, u usporedbi s bolesnicima mlađima od 75 godina. Ako se lijek propisuje, mora se primjenjivati niža doza održavanja od 5 mg. Doza održavanja od 10 mg se ne preporučuje (vidjeti dijelove 4.2 i 4.8).

Ograničeno je terapijsko iskustvo s prasugrelom u bolesnika s oštećenjem bubrega (uključujući one u terminalnoj fazi bubrežne bolesti) te u bolesnika s umjerenim oštećenjem jetre. Ovi bolesnici mogu imati povećan rizik od krvarenja. Stoga prasugrel u tih bolesnika treba primjenjivati uz oprez.

Bolesnicima treba napomenuti da bi moglo trajati dulje nego obično da se zaustavi krvarenje dok uzimaju prasugrel (u kombinaciji s ASK-om) te da svom liječniku moraju prijaviti svako neuobičajeno krvarenje (mjesto ili trajanje krvarenja).

Rizik od krvarenja povezan s vremenom primjene udarne doze kod NSTEMI

U kliničkom ispitivanju u bolesnika s NSTEMI (ispitivanje ACCOAST), u kojem su bolesnici bili podvrgnuti koronarnoj angiografiji unutar 2 do 48 sati nakon randomizacije, udarna doza prasugrela primijenjena prosječno 4 sata prije koronarne angiografije povećala je rizik od značajnog i manjeg krvarenja tijekom postupka u usporedbi s primjenom udarne doze prasugrela u vrijeme perkutane koronarne intervencije. Stoga se u bolesnika s UA/NSTEMI, u kojih se koronarna angiografija provodi unutar 48 sati nakon primitka u bolnicu, udarna doza mora dati u vrijeme perkutane koronarne intervencije (vidjeti dijelove 4.2, 4.8 i 5.1).

Kirurški zahvat

Bolesnike treba upozoriti da obavijeste liječnika ili stomatologa da uzimaju prasugrel prije planiranja bilo kojeg kirurškog zahvata i prije početka uzimanja bilo kojeg novog lijeka. Ako se kod bolesnika planira elektivni operativni zahvat pri kojem nije poželjan antitrombocitni učinak, primjena lijeka Efient se mora prekinuti najmanje 7 dana prije operacije. U bolesnika koji su podvrgnuti operaciji ugradnje premosnica koronarnih arterija (engl. *coronary artery bypass graft*, CABG) može se povećati učestalost (trostruko) i težina krvarenja unutar 7 dana od prestanka primjene prasugrela (vidjeti dio 4.8). Potrebno je pažljivo procijeniti koristi i rizike liječenja prasugrelom u bolesnika u kojih nije poznata anatomija koronarnog krvožilja, a u kojih postoji mogućnost za hitan CABG.

Preosjetljivost uključujući angioedem

Reakcije preosjetljivosti, uključujući angioedem, prijavljene su u bolesnika koji su primali prasugrel, uključujući i bolesnike koji su ranije imali reakciju preosjetljivosti na klopidoogrel. Preporučuje se nadzor bolesnika s poznatom alergijom na tienopiridine kako bi se uočili znakovi preosjetljivosti (vidjeti dio 4.8).

Trombotična trombocitopenična purpura (TTP)

Kod primjene prasugrela prijavljen je TTP. TTP je ozbiljna bolest koja zahtijeva hitno liječenje.

Laktoza i natrij

Bolesnici s rijetkim nasljednim poremećajem nepodnošenja galaktoze, potpunim nedostatkom laktaze ili malapsorpcijom glukoze i galaktoze ne bi smjeli uzimati ovaj lijek.

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po tableti, tj. zanemarive količine natrija.

Morfin i drugi opioidi

U bolesnika koji su istodobno primali prasugrel i morfin opažena je smanjena djelotvornost prasugrela (vidjeti dio 4.5).

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Varfarin:

Nije ispitivana istodobna primjena lijeka Efient s derivatima kumarina osim varfarina. Zbog mogućeg povećanog rizika od krvarenja, istodobna primjena varfarina (ili drugih derivata kumarina) i prasugrela mora se odvijati uz oprez (vidjeti dio 4.4).

Nesteroidni protuupalni lijekovi (NSAIL):

Nije ispitivana istodobna primjena kod kroničnog liječenja NSAIL-ima. Zbog mogućeg povećanog rizika od krvarenja Efient treba primjenjivati uz oprez u bolesnika koji su na kroničnoj terapiji NSAIL-ima (uključujući COX-2 inhibitore) (vidjeti dio 4.4).

Efient se može primjenjivati istodobno s lijekovima koji se metaboliziraju pomoću enzima citokroma P450 (uključujući statine) kao i s lijekovima koji su induktori ili inhibitori enzima citokroma P450. Efient se također može primjenjivati istodobno s ASK-om, heparinom, digoksinom i lijekovima koji povišuju želučani pH, uključujući i inhibitore protonske pumpe i blokatore H₂-receptora. Iako nisu provedena specifična ispitivanja interakcija, Efient se u fazi III kliničkog ispitivanja primjenjivao s heparinom male molekulske mase, bivalirudinom i inhibitorima GPIIb/IIIa (nema podataka o vrsti GPIIb/IIIa inhibitora) bez znakova klinički značajnih štetnih interakcija.

Učinci drugih lijekova na Efient

Acetilsalicilatna kiselina:

Efient se mora primjenjivati zajedno s acetilsalicilatnom kiselinom (ASK). Iako je moguća farmakodinamička interakcija s ASK-om koja dovodi do povećanog rizika od krvarenja, djelotvornost i sigurnost prasugrela pokazana je u bolesnika istodobno liječenih ASK-om.

Heparin:

Jedna doza nefrakcioniranog heparina (100 U/kg) u obliku intravenske bolusne injekcije nije značajno promijenila prasugrelom posredovanu inhibiciju agregacije trombocita. Isto tako, prasugrel nije značajno promijenio učinak heparina na parametre koagulacije. Stoga je moguća istodobna primjena ovih dvaju lijekova. Moguć je povećan rizik od krvarenja kada se Efient primjenjuje istodobno s heparinom.

Statini:

Atorvastatin (80 mg na dan) nije promijenio farmakokinetiku prasugrela ni njegovu inhibiciju agregacije trombocita. Stoga se ne predviđa da će statini koji su supstrati CYP3A utjecati na farmakokinetiku prasugrela ili na inhibiciju agregacije trombocita ovim lijekom.

Lijekovi koji povisuju želučani pH:

Svakodnevna istodobna primjena ranitidina (blokatora H₂-receptora) odnosno lanzoprazola (inhibitora protonske pumpe) s prasugrelom nije dovela do promjene AUC-a i t_{max} aktivnog metabolita prasugrela, ali je snizila njegov C_{max} za 14% odnosno 29%. U fazi III kliničkog ispitivanja Efient se primjenjivao bez obzira na istodobnu primjenu inhibitora protonske pumpe ili blokatora H₂-receptora. Primjenom udarne doze prasugrela od 60 mg bez istodobne primjene inhibitora protonske pumpe može se postići najbrži početak djelovanja.

Inhibitori CYP3A:

Ketokonazol (400 mg na dan), selektivan i snažan inhibitor CYP3A4 i CYP3A5, nije utjecao na prasugrelom posredovanu inhibiciju agregacije trombocita niti na AUC i t_{max} aktivnog metabolita prasugrela, ali je smanjio njegov C_{max} za 34% do 46%. Stoga se ne predviđa da bi inhibitori CYP3A4 poput azolnih antimikotika, inhibitora HIV proteaze, klaritromicina, telitromicina, verapamila, diltiazema, indinavira, ciprofloksacina ili soka od grejpa imali značajan učinak na farmakokinetiku aktivnog metabolita.

Induktori citokroma P450:

Rifampicin (600 mg na dan), snažan induktor CYP3A i CYP2B6 te induktor CYP2C9, CYP2C19 i CYP2C8, nije značajno promijenio farmakokinetiku prasugrela. Stoga se ne predviđa da bi poznati induktori CYP3A poput rifampicina, karbamazepina te drugi induktori citokroma P450 imali značajan učinak na farmakokinetiku aktivnog metabolita.

Morfin i drugi opioidi:

U bolesnika s akutnim koronarnim sindromom koji se liječe morfinom opažena je odgođena i smanjena izloženost oralnim inhibitorima P2Y₁₂, uključujući prasugrel i njegov aktivni metabolit. Ta bi interakcija mogla biti povezana sa smanjenim gastrointestinalnim motilitetom te bi mogla vrijediti i za druge opioide. Njezin klinički značaj nije poznat, ali podaci ukazuju na moguću smanjenu djelotvornost prasugrela u bolesnika koji istodobno primaju prasugrel i morfin. U bolesnika s akutnim koronarnim sindromom u kojih se primjena morfina ne može prekinuti, a brza inhibicija P2Y₁₂ smatra se presudnom, može se razmotriti uporaba inhibitora P2Y₁₂ za parenteralnu primjenu.

Učinci lijeka Efient na druge lijekove

Digoksin:

Prasugrel nema klinički značajan učinak na farmakokinetiku digoksina.

Lijekovi koji se metaboliziraju putem CYP2C9:

Prasugrel nije inhibirao CYP2C9 jer nije utjecao na farmakokinetiku S-varfarina. Zbog mogućeg povećanog rizika od krvarenja, istodobna primjena varfarina i lijeka Efient mora se odvijati uz oprez (vidjeti dio 4.4).

Lijekovi koji se metaboliziraju putem CYP2B6:

Prasugrel je slab inhibitor CYP2B6. U zdravih je ispitanika prasugrel za 23% smanjio izloženost hidroksibupropionu, metabolitu bupropiona koji se metabolizira putem CYP2B6. Taj će učinak vjerojatno biti od kliničke važnosti samo kada se prasugrel primjenjuje istodobno s lijekovima čiji je jedini metabolički put CYP2B6 i koji imaju uzak terapijski prozor (npr. ciklofosamid, efavirenz).

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Nisu provedena klinička ispitivanja u trudnica i dojilja.

Trudnoća

Ispitivanja na životinjama ne ukazuju na izravne štetne učinke na trudnoću, razvoj embrija i fetusa, okot i postnatalni razvoj (vidjeti dio 5.3). Budući da se iz ispitivanja reprodukcije na životinjama ne može uvijek predvidjeti odgovor u ljudi, Efient se tijekom trudnoće smije primjenjivati samo ako moguća korist za majku opravdava mogući rizik za plod.

Dojenje

Nije poznato izlučuje li se prasugrel u majčino mlijeko u ljudi. Ispitivanja na životinjama pokazala su da se prasugrel izlučuje u mlijeko. Primjena prasugrela tijekom dojenja se ne preporučuje.

Plodnost

Prasugrel nije utjecao na plodnost mužjaka i ženki štakora koji su primali peroralne doze do izloženosti 240 puta veće od one u ljudi uz primjenu preporučene dnevne doze održavanja (na temelju mg/m²).

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Očekuje se da prasugrel ne utječe ili zanemarivo utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

Sigurnost prasugrela u bolesnika s akutnim koronarnim sindromom podvrgnutih PCI-u procijenjena je u jednom ispitivanju kontroliranom klopidogetrelom (TRITON), u kojemu je 6741 bolesnik liječen prasugrelom (udarna doza od 60 mg i doza održavanja od 10 mg jedanput na dan). Medijan trajanja liječenja bio je 14,5 mjeseci (5802 bolesnika liječena su dulje od 6 mjeseci, a 4136 bolesnika dulje od godinu dana). Stopa bolesnika u kojih je zbog nuspojava prekinuta primjena ispitivanog lijeka bila je 7,2% kod primjene prasugrela te 6,3% kod primjene klopidogetrela. Najčešća nuspojava koja je bila razlogom prekida primjene obaju lijekova bilo je krvarenje (2,5% kod primjene prasugrela i 1,4% kod primjene klopidogetrela).

Krvarenje

Krvarenja nevezana uz prenosnice koronarnih arterija (CABG)

Učestalost bolesnika u kojih je u ispitivanju TRITON došlo do krvarenja nevezanog uz CABG prikazana je u Tablici 1. Incidencija značajnih krvarenja (prema TIMI kriterijima) nevezanih uz CABG, uključujući po život opasna i smrtonosna krvarenja, kao i manjih krvarenja (prema TIMI kriterijima) bila je statistički značajno viša u bolesnika liječenih prasugrelom u odnosu na one liječene klopidogetrelom u populaciji bolesnika koji su imali UA/NSTEMI kao i u populaciji svih bolesnika s akutnim koronarnim sindromom. Međutim, u populaciji bolesnika koji su imali STEMI nije zabilježena značajna razlika. Najčešće mjesto spontanog krvarenja bio je gastrointestinalni trakt (stopa od 1,7% kod primjene prasugrela i stopa od 1,3% kod primjene klopidogetrela), a najčešće mjesto izazvanog krvarenja je mjesto punkcije arterije (stopa od 1,3% kod primjene prasugrela i stopa od 1,2% kod primjene klopidogetrela).

Tablica 1: Incidencija krvarenja nevezanih uz CABG^a (% bolesnika)

Događaj	Svi bolesnici s akutnim koronarnim sindromom		UA/NSTEMI		STEMI	
	Prasugrel ^b +ASK (N=6741)	Klopidogrel ^b +ASK (N=6716)	Prasugrel ^b +ASK (N=5001)	Klopidogrel ^b +ASK (N=4980)	Prasugrel ^b +ASK (N=1740)	Klopidogrel ^b +ASK (N=1736)
Značajno krvarenje prema TIMI ^c	2,2	1,7	2,2	1,6	2,2	2,0
životno ugrožavajuće ^d	1,3	0,8	1,3	0,8	1,2	1,0
smrtonosno	0,3	0,1	0,3	0,1	0,4	0,1
simptomatsko IKK ^e	0,3	0,3	0,3	0,3	0,2	0,2
potrebna primjena inotropnih lijekova	0,3	0,1	0,3	0,1	0,3	0,2
potrebna kirurška intervencija	0,3	0,3	0,3	0,3	0,1	0,2
potrebna transfuzija (≥ 4 jedinice)	0,7	0,5	0,6	0,3	0,8	0,8
Manje krvarenje prema TIMI ^f	2,4	1,9	2,3	1,6	2,7	2,6

a Centralno određeni događaji definirani prema kriterijima ispitivačke skupine za trombolizu u infarktu miokarda (engl. Thrombolysis in Myocardial Infarction, TIMI).

b Drugi standardni lijekovi primjenjivali su se po potrebi.

c Svako intrakranijalno krvarenje ili svako klinički zamjetno krvarenje udruženo s padom vrijednosti hemoglobina od ≥ 5 g/dl.

d Životno ugrožavajuće krvarenje je podskupina značajnih krvarenja prema TIMI kriterijima i uključuje oblike krvarenja navedene ispod. Bolesnici mogu biti uključeni u više od jednog retka.

e IKK=intrakranijalno krvarenje

f Klinički zamjetno krvarenje udruženo s padom hemoglobina od ≥ 3 g/dl, ali < 5 g/dl.

Bolesnici u dobi od ≥ 75 godina

Stope značajnih odnosno manjih krvarenja (prema TIMI kriterijima) nevezanih uz CABG:

Dob	Prasugrel 10 mg	Klopidogrel 75 mg
≥ 75 godina (N=1785)*	9,0% (1,0% smrtonosna)	6,9% (0,1% smrtonosna)
< 75 godina (N=11 672)*	3,8% (0,2% smrtonosna)	2,9% (0,1% smrtonosna)
< 75 godina (N=7180)**	2,0% (0,1% smrtonosna) ^a	1,3% (0,1% smrtonosna)
	Prasugrel 5 mg	Klopidogrel 75 mg
≥ 75 godina (N=2060)**	2,6% (0,3% smrtonosna)	3,0% (0,5% smrtonosna)

*Ispitivanje TRITON provedeno u bolesnika s ACS-om koji su podvrgnuti PCI-u

**Ispitivanje TRILOGY-ACS u bolesnika koji nisu podvrgnuti PCI-u (vidjeti dio 5.1):

^a10 mg prasugrela; 5 mg prasugrela ako je tjelesna težina < 60 kg

Bolesnici tjelesne težine < 60 kg

Stope značajnih odnosno manjih krvarenja (prema TIMI kriterijima) nevezanih uz CABG:

Tjelesna težina	Prasugrel 10 mg	Klopidogrel 75 mg
< 60 kg (N=664)*	10,1% (0% smrtonosna)	6,5% (0,3% smrtonosna)
≥ 60 kg (N=12 672)*	4,2% (0,3% smrtonosna)	3,3% (0,1% smrtonosna)
≥ 60 kg (N=7845)**	2,2% (0,2% smrtonosna) ^a	1,6% (0,2% smrtonosna)
	Prasugrel 5 mg	Klopidogrel 75 mg
< 60 kg (N=1391)**	1,4% (0,1% smrtonosna)	2,2% (0,3% smrtonosna)

*Ispitivanje TRITON provedeno u bolesnika s ACS-om koji su podvrgnuti PCI-u

**Ispitivanje TRILOGY-ACS u bolesnika koji nisu podvrgnuti PCI-u (vidjeti dio 5.1):

^a10 mg prasugrela; 5 mg prasugrela ako je dob ≥ 75 godina

Bolesnici tjelesne težine ≥ 60 kg i mlađi od 75 godina

U bolesnika tjelesne težine ≥ 60 kg i mlađih od 75 godina, stopa značajnih ili manjih krvarenja (prema TIMI kriterijima) nevezanih uz CABG iznosila je 3,6% uz prasugrel te 2,8% uz klopidogrel, dok je stopa smrtonosnih krvarenja bila 0,2% uz prasugrel i 0,1% uz klopidogrel.

Krvarenje vezano uz CABG

U fazi III kliničkog ispitivanja je u 437 bolesnika tijekom ispitivanja učinjen CABG. U tih je bolesnika udio značajnih ili manjih krvarenja (prema TIMI kriterijima) vezanih uz CABG bio 14,1% u skupini koja je primala prasugrel te 4,5% u skupini koja je primala klopidogrel. Veći rizik za epizode krvarenja u ispitanika liječenih prasugrelom održao se do najviše 7 dana od posljednje doze ispitivanog lijeka. Među bolesnicima koji su primili tienopiridin unutar 3 dana prije CABG-a, učestalost značajnih ili manjih krvarenja prema TIMI kriterijima iznosila je 26,7% (12 od 45 bolesnika) u skupini koja je primala prasugrel u usporedbi s 5,0% (3 od 60 bolesnika) u skupini koja je primala klopidogrel. Među bolesnicima koji su primili posljednju dozu tienopiridina u roku od 4 do 7 dana prije CABG-a, učestalost se smanjila na 11,3% (9 od 80 bolesnika) u skupini koja je primala prasugrel, odnosno na 3,4% (3 od 89 bolesnika) u skupini koja je primala klopidogrel. Više od 7 dana nakon prekida primjene lijeka su zabilježene stope krvarenja vezanog uz CABG bile podjednake u obje terapijske skupine (vidjeti dio 4.4).

Rizik od krvarenja povezan s vremenom primjene udarne doze kod NSTEMI

U kliničkom ispitivanju u bolesnika s NSTEMI (ispitivanje ACCOAST), u kojem su bolesnici bili podvrgnuti koronarnoj angiografiji unutar 2 do 48 sati nakon randomizacije, bolesnici koji su primili udarnu dozu od 30 mg u prosjeku 4 sata prije koronarne angiografije te zatim udarnu dozu od 30 mg u vrijeme perkutane koronarne intervencije imali su povećan rizik od krvarenja nevezanog za CABG tijekom postupka, a nisu imali nikakve dodatne koristi u odnosu na bolesnike koji su primili udarnu dozu od 60 mg u vrijeme perkutane koronarne intervencije (vidjeti dijelove 4.2 i 4.4). Stope krvarenja nevezanog za CABG prema TIMI kriterijima tijekom 7 dana bile su kako slijedi:

Nuspojava	Prasugrel prije koronarne angiografije ^a (N=2037) %	Prasugrel u vrijeme perkutane koronarne intervencije ^a (N=1996) %
Značajno krvarenje prema TIMI ^b	1,3	0,5
životno ugrožavajuće ^c	0,8	0,2
smrtonosno	0,1	0,0
simptomatsko IKK ^d	0,0	0,0
potrebna primjena inotropnih lijekova	0,3	0,2
potrebna kirurška intervencija	0,4	0,1
potrebna transfuzija (≥ 4 jedinice)	0,3	0,1
Manje krvarenje prema TIMI kriterijima ^e	1,7	0,6

^a Druge standardne terapije primijenjene su po potrebi. Protokolom kliničkog ispitivanja bilo je predviđeno da svi bolesnici primaju aspirin i dnevnu dozu održavanja prasugrela.

^b Svako intrakranijalno krvarenje ili svako klinički zamjetno krvarenje udruženo s padom vrijednosti hemoglobina ≥ 5 g/dl.

^c Krvarenje opasno po život je podskupina značajnih krvarenja prema TIMI kriterijima i obuhvaća oblike krvarenja prikazane uvučeno u sljedećim retcima. Bolesnici mogu biti uključeni u više od jednog retka.

^d IKK=intrakranijalno krvarenje

^e Klinički zamjetno krvarenje udruženo s padom vrijednosti hemoglobina od ≥ 3 g/dl ali < 5 g/dl.

Tablični prikaz nuspojava

U Tablici 2 su sažeto prikazane hemoragijske i nehemoragijske nuspojave u ispitivanju TRITON ili iz spontanijh prijava, klasificirane prema učestalosti i organskim sustavima. Učestalost je definirana kako slijedi:

vrlo često ($\geq 1/10$), često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$), manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$), rijetko ($\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1000$), vrlo rijetko ($< 1/10\ 000$), nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka).

Tablica 2: Hemoragijske i nehemoragijske nuspojave

Organski sustav	Često	Manje često	Rijetko	Nepoznato
Poremećaji krvi i limfnog sustava	anemija		trombocitopenija	trombotična trombocitopenična purpura (TTP) - vidjeti dio 4.4
Poremećaji imunološkog sustava		preosjetljivost uključujući angioedem		
Poremećaji oka		očno krvarenje		
Krvožilni poremećaji	hematom			
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprja	epistaksa	hemoptiza		
Poremećaji probavnog sustava	gastrointestinalno krvarenje	retroperitonealno krvarenje, rektalno krvarenje, hematohezija, krvarenje iz desni		
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	osip ekhimoza			
Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava	hematurija			
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	hematom na mjestu uboda u krvnu žilu, krvarenje na mjestu uboda			
Ozljede, trovanja i proceduralne komplikacije	kontuzija	postproceduralno krvarenje	potkožni hematom	

U bolesnika koji imaju odnosno nemaju TIA-u ili moždani udar u anamnezi, incidencija moždanog udara u fazi III kliničkog ispitivanja bila je kako slijedi (vidjeti dio 4.4):

TIA ili moždani udar u anamnezi	Prasugrel	Klopidogrel
Da (N=518)	6,5% (2,3% IKK*)	1,2% (0% IKK*)
Ne (N=13 090)	0,9% (0,2% IKK*)	1,0% (0,3% IKK*)

* IKK = intrakranijalno krvarenje.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: [navedenog u Dodatku V](#).

4.9 Predoziranje

Predoziranje lijekom Efient može dovesti do produljenja vremena krvarenja i kasnijih komplikacija krvarenja. Nema podataka o reverziji farmakološkog učinka prasugrela, međutim, ako je potrebna brza korekcija produljenog vremena krvarenja, može se razmotriti transfuzija trombocita i/ili drugih krvnih pripravaka.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Inhibitori agregacije trombocita izuzev heparina, ATK oznaka: B01AC22.

Mehanizam djelovanja / Farmakodinamički učinci

Prasugrel inhibira aktivaciju i agregaciju trombocita ireverzibilnim vezivanjem aktivnog metabolita na ADP receptore tipa P2Y₁₂ na trombocitima. Budući da trombociti sudjeluju u nastanku i/ili razvoju trombotičkih komplikacija aterosklerotske bolesti, inhibicija funkcije trombocita može rezultirati smanjenjem stope kardiovaskularnih događaja poput smrti, infarkta miokarda ili moždanog udara.

Po primjeni udarne doze od 60 mg prasugrela inhibicija ADP-om potaknute agregacije trombocita nastupa nakon 15 minuta uz 5 µm ADP-a, a nakon 30 minuta uz 20 µm ADP-a. Maksimalna inhibicija ADP-om potaknute agregacije trombocita prasugrelom iznosi 83% uz 5 µm ADP-a, odnosno 79% uz 20 µm ADP-a. U oba slučaja se u 89% zdravih ispitanika i bolesnika sa stabilnom aterosklerozom postiže najmanje 50%-tna inhibicija agregacije trombocita unutar sat vremena. Prasugrelom posredovana inhibicija agregacije trombocita iskazuje nisku interindividualnu (9%) i intraindividualnu (12%) varijabilnost i uz 5 µm i uz 20 µm ADP-a. Prosječna inhibicija agregacije trombocita u stanju dinamičke ravnoteže iznosila je 74% uz 5 µm ADP-a, odnosno 69% uz 20 µm ADP-a. Stanje dinamičke ravnoteže postignuto je nakon 3-5 dana primjene doze održavanja od 10 mg prasugrela, kojoj je prethodila udarna doza od 60 mg. U više od 98% ispitanika je tijekom primjene doze održavanja postignuta inhibicija agregacije trombocita od $\geq 20\%$.

Agregacija trombocita se nakon liječenja postupno vratila na početne vrijednosti, i to za 7 do 9 dana nakon primjene jednokratne udarne doze prasugrela od 60 mg, odnosno za 5 dana nakon prekida primjene doze održavanja u stanju dinamičke ravnoteže.

Podaci o prebacivanju: Nakon primjene klopidozela u dozi od 75 mg jedanput na dan tijekom 10 dana, 40 zdravih ispitanika prebačeno je na prasugrel u dozi od 10 mg jedanput na dan, s udarnom dozom od 60 mg ili bez nje. Uočena je slična ili jača inhibicija agregacije trombocita uz primjenu prasugrela. Izravnim prebacivanjem na udarnu dozu od 60 mg postignut je najbrži nastup pojačane inhibicije agregacije trombocita. Nakon primjene udarne doze klopidozela od 900 mg (uz ASK), 56 ispitanika s akutnim koronarnim sindromom je 14 dana liječeno ili prasugrelom u dozi od 10 mg jedanput na dan ili klopidozrelom u dozi od 150 mg jedanput na dan, a nakon toga su tijekom sljedećih 14 dana prebačeni na klopidozrel u dozi od 150 mg odnosno prasugrel u dozi od 10 mg. Veća inhibicija agregacije trombocita primijećena je u bolesnika prebačenih na prasugrel u dozi od 10 mg u odnosu na one liječene klopidozrelom u dozi od 150 mg. U ispitivanju u kojem je sudjelovalo 276 bolesnika s ACS-om podvrgnutih PCI-u, prebacivanje s početne udarne doze od 600 mg klopidozrela ili placeba, primijenjene u trenutku primitka u bolnicu prije koronarne angiografije, na udarnu dozu od 60 mg prasugrela, primijenjenu u vrijeme perkutane koronarne intervencije, dovelo je do podjednakog povećanja inhibicije agregacije trombocita tijekom razdoblja od 72 sata, koliko je trajalo ispitivanje.

Klinička djelotvornost i sigurnost

Akutni koronarni sindrom (ACS)

U fazi III ispitivanja pod nazivom TRITON uspoređivao se Efixent (prasugrel) s klopidozrelom, pri čemu su se oba primjenjivala istodobno s ASK-om i drugim standardnim lijekovima. TRITON je bilo multicentrično, međunarodno, randomizirano, dvostruko slijepo ispitivanje s paralelnim skupinama s 13 608 uključenih bolesnika. Bolesnici su bolovali od akutnog koronarnog sindroma (ACS) s umjerenim do visokim rizikom za razvoj nestabilne angine (UA), infarkta miokarda bez elevacije ST-spojnice (NSTEMI) ili infarkta miokarda s elevacijom ST-spojnice (STEMI) i bili su podvrgnuti perkutanoj koronarnoj intervenciji (PCI).

Bolesnici koji su imali UA/NSTEMI randomizirani su unutar 72 sata od pojave simptoma, a oni koji su imali STEMI u razdoblju između 12 sati i 14 dana od pojave simptoma, s tim da je kod svih prethodno utvrđena anatomija koronarnog krvožilja. Bolesnike koji su imali STEMI i u kojih je planiran PCI, moglo se randomizirati unutar 12 sati od pojave simptoma i bez prethodnog određivanja anatomije koronarnih krvnih žila. Svim se bolesnicima udarna doza mogla primijeniti bilo kada u razdoblju od randomizacije do sat vremena nakon što je bolesnik napustio salu za kateterizaciju.

Bolesnici su randomizirani da primaju prasugrel (udarna doza od 60 mg, a zatim 10 mg jedanput na dan) ili klopidogrel (udarna doza od 300 mg, a zatim 75 mg jedanput na dan) te su liječeni tijekom medijana od 14,5 mjeseci (najviše 15 mjeseci uz najmanje 6 mjeseci praćenja nakon liječenja). Bolesnici su primali i ASK (75 mg do 325 mg jedanput na dan). Primjena bilo kojeg tienopiridina unutar 5 dana prije uključanja u ispitivanje bio je kriterij za isključenje. Drugi lijekovi poput heparina ili inhibitora GPIIb/IIIa primjenjivani su u skladu s procjenom liječnika. Približno 40% bolesnika (u svakoj od liječenih skupina) primalo je inhibitore GPIIb/IIIa kao potporu PCI-u (nema podataka o vrsti primijenjenih GPIIb/IIIa inhibitora). Približno 98% bolesnika (u svakoj od liječenih skupina) primalo je antitrombinske lijekove (heparin, heparin male molekulske težine, bivalirudin ili druge lijekove) kao izravnu potporu PCI-u.

Primarna mjera ishoda ovog ispitivanja bilo je vrijeme do prve pojave smrti uzrokovane kardiovaskularnim (KV) događajem, nesmrtonosnog infarkta miokarda (IM) ili nesmrtonosnog moždanog udara. Analiza objedinjenog ishoda u populaciji svih bolesnika s akutnim koronarnim sindromom (združene UA/NSTEMI i STEMI kohorte) ovisila je o dokazivanju statističke superiornosti prasugrela u odnosu na klopidogrel u kohorti bolesnika koji su imali UA/NSTEMI ($p < 0,05$).

Populacija svih bolesnika s ACS-om:

Efient je bio djelotvorniji od klopidogrela u smanjenju broja objedinjenih događaja primarne mjera ishoda kao i unaprijed definiranih događaja koji su činili sekundarne mjere ishoda, uključujući trombozu stenta (vidjeti Tablicu 3). Korist od primjene prasugrela vidjela se već u prva 3 dana i trajala je do kraja ispitivanja. Bolja djelotvornost bila je popraćena povećanjem broja značajnih krvarenja (vidjeti dijelove 4.4 i 4.8). U populaciji bolesnika bilo je 92% bijelaca, 26% žena i 39% osoba u dobi od ≥ 65 godina. Korist od primjene prasugrela bila je neovisna o akutnoj ili dugoročnoj primjeni drugih lijekova za liječenje bolesti srca i krvnih žila, uključujući heparin ili heparin male molekulske težine, bivalirudin, intravensku primjenu inhibitora GPIIb/IIIa, lijekove za snižavanje lipida, blokatore beta adrenergičkih receptora i inhibitore angiotenzin konvertirajućeg enzima. Djelotvornost prasugrela nije ovisila o dozi ASK-a (75-325 mg jedanput na dan). U ispitivanju TRITON nije bila dozvoljena primjena oralnih antikoagulansa, antiagregacijskih lijekova koji nisu bili predmet ispitivanja kao ni kronična primjena NSAID-a. U populaciji svih bolesnika s ACS-om primjena prasugrela je u usporedbi s primjenom klopidogrela bila povezana s nižom incidencijom smrti zbog KV uzroka, nesmrtonosnog IM odnosno nesmrtonosnog moždanog udara, bez obzira na početne karakteristike poput dobi, spola, tjelesne težine, geografske regije, primjene inhibitora GPIIb/IIIa ili vrstu stenta. Korist se primarno temeljila na značajnom smanjenju broja nesmrtonosnih infarkta miokarda (vidjeti Tablicu 3). U ispitanika sa šećernom bolešću uočeno je značajno smanjenje primarne i svih objedinjenih sekundarnih mjera ishoda.

Korist liječenja prasugrelom u bolesnika u dobi od ≥ 75 godina bila je manja od one u bolesnika mlađih od 75 godina. Bolesnici u dobi od ≥ 75 godina imali su povećan rizik od krvarenja, uključujući i ona smrtonosna (vidjeti dijelove 4.2, 4.4 i 4.8). Korist od primjene prasugrela bila je primjetnija u bolesnika u dobi od ≥ 75 godina koji su imali šećernu bolest, STEMI, povećan rizik od tromboze stenta te onih u kojih su se kardiovaskularni događaji ponavljali.

U bolesnika koji su imali TIA-u ili ishemijski moždani udar više od 3 mjeseca prije početka liječenja prasugrelom nije došlo do smanjenja objedinjene primarne mjere ishoda.

Tablica 3: Bolesnici u kojih je nastupio neki događaj uključen u mjeru ishoda u primarnoj analizi ispitivanja TRITON

Događaj uključen u mjeru ishoda	Prasugrel + ASK	Klopidogrel +ASK	Omjer hazarda (HR) (95% CI)	p-vrijednost
Svi bolesnici s akutnim koronarnim sindromom	(N=6813) %	(N=6795) %		
Objedinjeni događaji iz primarne mjere ishoda: smrt zbog kardiovaskularnog (KV) uzroka, nesmrtonosni IM, ili nesmrtonosni moždani udar	9,4	11,5	0,812 (0,732; 0,902)	< 0,001
Pojedinačni događaji iz primarne mjere ishoda				
smrt zbog KV uzroka	2,0	2,2	0,886 (0,701; 1,118)	0,307
nesmrtonosni IM	7,0	9,1	0,757 (0,672; 0,853)	< 0,001
nesmrtonosni moždani udar	0,9	0,9	1,016 (0,712; 1,451)	0,930
UA/NSTEMI	(N=5044) %	(N=5030) %		
Objedinjeni događaji iz primarne mjere ishoda: smrt zbog KV uzroka, nesmrtonosni IM, nesmrtonosni moždani udar	9,3	11,2	0,820 (0,726; 0,927)	0,002
smrt zbog KV uzroka	1,8	1,8	0,979 (0,732; 1/309)	0,885
nesmrtonosni IM	7,1	9,2	0,761 (0,663; 0/873)	< 0,001
nesmrtonosni moždani udar	0,8	0,8	0,979 (0,633; 1/513)	0,922
STEMI	(N=1769) %	(N=1765) %		
Objedinjeni događaji iz primarne mjere ishoda: smrt zbog KV uzroka, nesmrtonosni IM, ili nesmrtonosni moždani udar	9,8	12,2	0,793 (0,649; 0,968)	0,019
smrt zbog KV uzroka	2,4	3,3	0,738 (0,497; 1/094)	0,129
nesmrtonosni IM	6,7	8,8	0,746 (0,588; 0/948)	0,016
nesmrtonosni moždani udar	1,2	1,1	1,097 (0,590; 2/040)	0,770

U populaciji svih bolesnika s ACS-om analiza svake od sekundarnih mjera ishoda pokazala je značajnu korist ($p < 0,001$) od primjene prasugrela u odnosu na klopidogrel. Obuhvaćene su sljedeće sekundarne mjere ishoda: dokazana odnosno vjerojatna tromboza stenta na kraju ispitivanja (0,9% u odnosu na 1,8%; omjer hazarda (engl. *Hazard Ratio*, HR): 0,498; CI: 0,364; 0,683); smrt zbog KV uzroka, nesmrtonosni IM ili hitna revaskularizacija ciljne krvne žile do 30. dana (5,9% u odnosu na 7,4%; HR: 0,784; CI: 0,688; 0,894); smrt zbog bilo kojeg uzroka, nesmrtonosni infarkt miokarda ili nesmrtonosni moždani udar do završetka ispitivanja (10,2% u odnosu na 12,1%; HR: 0,831; CI: 0,751; 0,919); smrt zbog KV uzroka, nesmrtonosni IM, nesmrtonosni moždani udar ili ponovna hospitalizacija zbog srčanog ishemijskog događaja do završetka ispitivanja (11,7% u odnosu na 13,8%; HR: 0,838; CI: 0,762; 0,921). Analiza smrti zbog bilo kojeg uzroka nije pokazala značajnu razliku između prasugrela i klopidogrela u populaciji svih bolesnika s ACS-om (2,76% u odnosu na 2,90%), u populaciji bolesnika koji su imali UA/NSTEMI (2,58% u odnosu na 2,41%) kao ni u populaciji bolesnika koji su imali STEMI (3,28% u odnosu na 4,31%).

Primjena prasugrela bila je povezana s 50%-tnim smanjenjem broja tromboza stenta tijekom razdoblja praćenja od 15 mjeseci. Smanjenje broja tromboza stenta kod primjene lijeka Efient opaženo je i u ranoj fazi liječenja kao nakon više od 30 dana, a odnosilo se kako na čiste metalne tako i na stentove koji izlučuju lijek.

U analizi bolesnika koji su preživjeli ishemijski događaj uočena je povezanost prasugrela sa smanjenjem incidencije naknadnog razvoja događaja obuhvaćenih primarnim ishodom (7,8% kod primjene prasugrela u odnosu na 11,9% kod primjene klopidogrela).

Iako je broj krvarenja bio povećan uz primjenu prasugrela, rezultati analize objedinjenih ishoda koji su uključivali smrt zbog bilo kojeg uzroka, nesmrtonosni infarkt miokarda, nesmrtonosni moždani udar i značajno krvarenje (prema TIMI) nevezano uz CABG govorili su u prilog lijeka Efiect u usporedbi s klopidogetrelom (HR: 0,87; 95% CI: 0,79 do 0,95; p = 0,004). U ispitivanju TRITON je na svakih 1000 bolesnika liječenih lijekom Efiect broj bolesnika s infarktom miokarda bio manji za 22, dok se broj onih sa značajnim krvarenjem (prema TIMI) nevezanim uz CABG povećao za 5 u usporedbi s bolesnicima liječenima klopidogetrelom.

Rezultati farmakodinamičkih/farmakogenomskih ispitivanja provedenih na 720 bolesnika azijskog podrijetla s ACS-om podvrgnutih PCI-u pokazali su da prasugrel dovodi do višeg stupnja inhibicije trombocita nego klopidogetrel te da udarna doza prasugrela od 60 mg i doza održavanja od 10 mg predstavlja primjeren režim doziranja za bolesnike azijskog podrijetla koji imaju najmanje 60 kg i mlađi su od 75 godina (vidjeti dio 4.2).

U 30-mjesečnom ispitivanju (TRILOGY-ACS) s 9326 bolesnika koji su imali UA/NSTEMI ACS liječen bez revaskularizacije (neodobrena indikacija), prasugrel nije značajno smanjio učestalost objedinjene mjere ishoda, koja je uključivala kardiovaskularnu smrt, infarkt miokarda ili moždani udar, u usporedbi s klopidogetrelom. Stope značajnih krvarenja prema TIMI kriterijima (uključujući po život opasna, smrtonosna i intrakranijalna krvarenja) bile su slične u bolesnika liječenih prasugrelom i onih liječenih klopidogetrelom. Bolesnici u dobi od ≥ 75 godina ili oni čija je tjelesna težina manja od 60 kg (N=3022) randomizirani su u skupinu koja je primala prasugrel u dozi od 5 mg. Kao i u bolesnika u dobi od < 75 godina i onih tjelesne težine ≥ 60 kg koji su uzimali dozu prasugrela od 10 mg, nije primijećena razlika između prasugrela u dozi od 5 mg i klopidogetrela u dozi od 75 mg kada su u pitanju kardiovaskularni ishodi. Stope značajnih krvarenja bile su slične u bolesnika liječenih prasugrelom u dozi od 5 mg i onih liječenih klopidogetrelom u dozi od 75 mg. Prasugrel u dozi od 5 mg imao je jači antitrombocitni učinak od klopidogetrela u dozi od 75 mg. Prasugrel treba primjenjivati uz oprez u bolesnika u dobi od ≥ 75 godina te u bolesnika tjelesne težine < 60 kg (vidjeti dijelove 4.2, 4.4 i 4.8).

U 30-dnevnom ispitivanju (ACCOAST) u 4033 bolesnika s NSTEMI i povišenim razinama troponina, koji su bili podvrgnuti koronarnoj angiografiji, a zatim i perkutanoj koronarnoj intervenciji, unutar 2 do 48 sati nakon randomizacije, ispitanici koji su primili udarnu dozu prasugrela od 30 mg u prosjeku 4 sata prije koronarne angiografije te zatim udarnu dozu od 30 mg u vrijeme perkutane koronarne intervencije (n=2037) imali su povećan rizik od krvarenja nevezanog za CABG tijekom postupka, a nisu imali nikakve dodatne koristi u odnosu na bolesnike koji su primili udarnu dozu od 60 mg u vrijeme perkutane koronarne intervencije (n=1996). Konkretno, u ispitanika koji su primili prasugrel prije koronarne angiografije, prasugrel tijekom 7 dana nakon randomizacije nije značajno smanjio učestalost objedinjene mjere ishoda, koja je uključivala kardiovaskularnu smrt, infarkt miokarda, moždani udar, hitnu revaskularizaciju ili hitno liječenje inhibitorom glikoproteina IIb/IIIa, u usporedbi s bolesnicima koji su primili cijelu udarnu dozu prasugrela u vrijeme perkutane koronarne intervencije. Nadalje, stopa ključnog cilja za sigurnost primjene - svih značajnih krvarenja prema TIMI kriterijima (vezanih i nevezanih uz CABG) tijekom 7 dana nakon randomizacije u svih liječenih ispitanika bila je značajno veća u ispitanika koji su primili prasugrel prije koronarne angiografije nego u bolesnika koji su primili cijelu udarnu dozu prasugrela u vrijeme perkutane koronarne intervencije. Stoga se u bolesnika s UA/NSTEMI, u kojih se koronarna angiografija provodi unutar 48 sati nakon primitka u bolnicu, udarna doza mora dati u vrijeme perkutane koronarne intervencije (vidjeti dijelove 4.2, 4.4 i 4.8).

Pedijatrijska populacija

Ispitivanje TADO bilo je ispitivanje faze III u kojem se ispitivala primjena prasugrela (n=171) naspram placeba (n=170) za smanjenje vazookluzivne krize u bolesnika s anemijom srpastih stanica u dobi od 2 do manje od 18 godina. Ispitivanje nije postiglo nijednu od primarnih ni sekundarnih mjera ishoda. Sveukupno nisu utvrđeni novi sigurnosni nalazi za monoterapiju prasugrelom u ovoj populaciji bolesnika.

5.2 Farmakokinetička svojstva

Prasugrel je predlijek i brzo se metabolizira *in vivo* u jedan aktivni i više neaktivnih metabolita. Izloženost aktivnom metabolitu (AUC) pokazuje umjerenu do malu interindividualnu (27%) i intraindividualnu (19%) varijabilnost. Farmakokinetika prasugrela podjednaka je u zdravih ispitanika, bolesnika sa stabilnom aterosklerozom i bolesnika podvrgnutih perkutanoj koronarnoj intervenciji.

Apsorpcija

Apsorpcija i metabolizam prasugrela su brzi, a vršna koncentracija (C_{max}) aktivnog metabolita u plazmi postiže se za otprilike 30 minuta. Izloženost (AUC) aktivnom metabolitu povećava se razmjerno dozi unutar terapijskog raspona. U ispitivanju zdravih ispitanika punomastan, visoko kaloričan obrok nije utjecao na AUC aktivnog metabolita, ali je njegov C_{max} smanjen za 49%, a vrijeme do nastupa C_{max} (t_{max}) produljeno s 0,5 na 1,5 sati. Efient se u ispitivanju TRITON primjenjivao neovisno o obroku. Stoga se Efient može davati neovisno o obroku, no primjena udarne doze prasugrela natašte može omogućiti najbrži nastup djelovanja (vidjeti dio 4.2).

Distribucija

Aktivni metabolit se vezuje za humani serumski albumin (u puferiranoj otopini od 4%) u omjeru od 98%.

Biotransformacija

Prasugrel nije utvrđen u plazmi nakon peroralne primjene. On se u tankom crijevu vrlo brzo hidrolizira u tiolakton, koji se potom u jednom koraku, pomoću citokroma P450 - pretežito CYP3A4 i CYP2B6, a u manjoj mjeri CYP2C9 i CYP2C19 - pretvara u aktivni metabolit. Aktivni metabolit se S-metilacijom ili konjugacijom s cisteinom dalje metabolizira u dva neaktivna spoja.

U zdravih ispitanika, bolesnika sa stabilnom aterosklerozom i bolesnika s ACS-om koji su primali Efient nisu zabilježeni značajni učinci genetskih varijacija na CYP3A5, CYP2B6, CYP2C9 ili CYP2C19 na farmakokinetiku prasugrela odnosno na njegov učinak na inhibiciju agregacije trombocita.

Eliminacija

Približno 68% doze prasugrela izlučuje se mokraćom, a 27% fecesom u obliku neaktivnih metabolita. Približno poluvrijeme eliminacije aktivnog metabolita iz plazme iznosi 7,4 sata (raspon 2-15 sati).

Farmakokinetika u posebnim populacijama

Starije osobe:

U ispitivanju zdravih ispitanika u dobi između 20 i 80 godina dob nije značajno utjecala na farmakokinetiku prasugrela ni njegovu inhibiciju agregacije trombocita. U velikom kliničkom ispitivanju, u fazi III, prosječna procijenjena izloženost (AUC) aktivnom metabolitu bila je 19% veća u vrlo starih bolesnika (≥ 75 godina) u usporedbi s ispitanicima mlađima od 75 godina. Prasugrel treba primjenjivati uz oprez u bolesnika u dobi od ≥ 75 godina zbog mogućeg rizika od krvarenja u ovoj populaciji (vidjeti dijelove 4.2 i 4.4). U ispitivanju u kojem su sudjelovali ispitanici sa stabilnom aterosklerozom, srednja vrijednost AUC-a aktivnog metabolita u bolesnika u dobi od ≥ 75 godina liječenih prasugrelom u dozi od 5 mg bila je približno dvostruko manja nego u bolesnika mlađih od 65 godina liječenih prasugrelom u dozi od 10 mg, dok je antitrombocitni učinak doze od 5 mg bio manji, ali ne i inferioran u odnosu na dozu od 10 mg.

Oštećenje jetre:

Nije potrebno prilagođavati dozu u osoba s blagim do umjerenim oštećenjem jetrene funkcije (Child-Pugh stadij A i B). Farmakokinetika prasugrela i njegova inhibicija agregacije trombocita bile su podjednake u ispitanika s blagim do umjerenim oštećenjem jetre i zdravih ispitanika. Nisu ispitivane farmakokinetika i farmakodinamika prasugrela u bolesnika s teškim oštećenjem jetre. Prasugrel se ne smije primjenjivati u bolesnika s teškim oštećenjem jetre (vidjeti dio 4.3).

Oštećenje bubrega:

Nije potrebno prilagođavati dozu u bolesnika s oštećenjem bubrega, uključujući i bolesnike u terminalnoj fazi bubrežne bolesti. Farmakokinetika prasugrela i njegova inhibicija agregacije trombocita podjednake su u ispitanika s umjerenim oštećenjem bubrega (brzina glomerularne filtracije 30- < 50 ml/min/1,73m²) i zdravih ispitanika. Prasugrelom posredovana inhibicija agregacije trombocita podjednaka je i u bolesnika u terminalnoj fazi bubrežne bolesti kojima je potrebna hemodijaliza u usporedbi sa zdravim ispitanicima, iako je u bolesnika u terminalnoj fazi bubrežne bolesti C_{max} aktivnog metabolita bio 51%, a AUC 42% niži.

Tjelesna težina:

Prosječna izloženost (AUC) aktivnom metabolitu prasugrela je približno 30 do 40% veća u zdravih ispitanika i bolesnika tjelesne težine manje od 60 kg u usporedbi s onima čija je težina ≥ 60 kg. Prasugrel treba primjenjivati uz oprez u bolesnika tjelesne težine manje od 60 kg zbog mogućeg rizika od krvarenja u ovoj populaciji (vidjeti dio 4.4). U ispitivanju u kojem su sudjelovali ispitanici sa stabilnom aterosklerozom, srednja vrijednost AUC-a aktivnog metabolita u bolesnika tjelesne težine < 60 kg koji su uzimali prasugrel u dozi od 5 mg bila je 38% niža nego u bolesnika tjelesne težine ≥ 60 kg koji su uzimali prasugrel u dozi od 10 mg, dok je antitrombotični učinak doze od 5 mg bio podjednak učinku doze od 10 mg.

Etničko podrijetlo:

U kliničkim farmakološkim ispitivanjima je nakon korekcije za tjelesnu težinu AUC aktivnog metabolita bio približno 19% veći u ispitanika kineskog, japanskog i korejskog podrijetla nego u bijelaca, što je uglavnom bilo povezano s većom izloženosti u Azijata tjelesne težine < 60 kg. Nema razlike u izloženosti između kineskih, japanskih i korejskih ispitanika. Izloženost u ispitanika afričkog i latinoameričkog podrijetla podjednaka je kao u bijelaca. Ne preporučuje se prilagođavati dozu samo s obzirom na etničko podrijetlo.

Spol:

U zdravih ispitanika i bolesnika farmakokinetika prasugrela podjednaka je u muškaraca i žena.

Pedijatrijska populacija:

Farmakokinetika i farmakodinamika prasugrela nisu ispitivane u pedijatrijskoj populaciji (vidjeti dio 4.2).

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Neklinički podaci ne ukazuju na poseban rizik za ljude na temelju konvencionalnih ispitivanja sigurnosne farmakologije, toksičnosti ponovljenih doza, genotoksičnosti, kancerogenog potencijala i reproduktivne toksičnosti.

U nekliničkim ispitivanjima zapaženi su učinci samo pri izloženosti dozama koje su znatno veće od maksimalno dozvoljenih u ljudi, što ukazuje na njihov mali značaj za kliničku primjenu.

Toksikološka istraživanja embrio-fetalnog razvoja na štakorima i kunićima nisu ukazala na malformacije povezane s primjenom prasugrela. Pri vrlo visokim dozama (> 240 puta većima od preporučene dnevne doze održavanja u ljudi na temelju mg/m²) koje su imale učinak na maternalnu tjelesnu težinu i/ili unos hrane, opaženo je malo smanjenje tjelesne težine potomaka (u odnosu na kontrolnu skupinu). U istraživanjima prenatalnog i postnatalnog razvoja na štakorima, davanje lijeka majci nije imalo učinka na razvoj ponašanja niti na reproduktivni razvoj potomaka pri dozama koje su dovele do 240 puta veće izloženosti od one koja se postiže u ljudi kod primjene preporučene dnevne doze održavanja (na temelju mg/m²).

U dvogodišnjem istraživanju na štakorima, uz izloženost prasugrelu koja je bila i do 75 puta veća od preporučene terapijske izloženosti u ljudi (na temelju izloženosti aktivnog i glavnih cirkulirajućih metabolita u plazmi), nije uočena pojava tumora povezana s primjenom lijeka. Incidencija tumora (hepatocelularnih adenoma) bila je povećana u miševa koji su dvije godine bili izloženi visokim dozama (> 75 puta veća izloženost nego u ljudi), ali se to smatralo posljedicom enzimske indukcije izazvane prasugrelom. Specifična povezanost tumora jetre i lijekom izazvane indukcije enzima u glodavaca dobro je dokumentirana u literaturi. Povećanje broja tumora jetre uz primjenu prasugrela u miševa ne smatra se relevantnim rizikom za ljude.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

Jezgra tablete:

celuloza, mikrokristalična
manitol (E421)
karmelozanatrij, umrežena
hipromeloza (E464)
magnezijev stearat

Film ovojnica:

laktoza hidrat
hipromeloza (E464)
titanijev dioksid (E171)
triacetin (E1518)
željezov oksid, crveni (E172) {samo Efient 10 mg}
željezov oksid, žuti (E172)
talk

6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3 Rok valjanosti

Efient 10 mg:
3 godine.

Efient 5 mg:
2 godine.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Lijek ne zahtijeva čuvanje na određenoj temperaturi. Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od zraka i vlage.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Blisteri od aluminijske folije u kutijama sa 14, 28, 30, 30 (x1), 56, 84, 90 (x1) i 98 tableta. Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje

Nema posebnih zahtjeva.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

SUBSTIPHARM
24 rue Erlanger
75016 Paris
Francuska

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 25. veljače 2009.
Datum posljednje obnove: 13. studenoga 2013.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove
<http://www.ema.europa.eu>.

PRILOG II.

- A. PROIZVOĐAČ(I) ODGOVORAN(NI) ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET**
- B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU**
- C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**
- D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**

A. PROIZVOĐAČ(I) ODGOVORAN(NI) ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET

Naziv(i) i adresa(e) proizvođača odgovornog(ih) za puštanje serije lijeka u promet

Daiichi Sankyo Europe GmbH
Luitpoldstrasse 1
85276 Pfaffenhofen
Njemačka

B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU

Lijek se izdaje na recept.

C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

- **Periodička izvješća o neškodljivosti lijeka (PSUR-evi)**

Zahtjevi za podnošenje PSUR-eva za ovaj lijek definirani su u referentnom popisu datuma EU (EURD popis) predviđenom člankom 107.c stavkom 7. Direktive 2001/83/EZ i svim sljedećim ažuriranim verzijama objavljenima na europskom internetskom portalu za lijekove.

D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA

- **Plan upravljanja rizikom (RMP)**

Nositelj odobrenja obavljat će dodatne farmakovigilancijske aktivnosti i intervencije, detaljno objašnjene u dogovorenom Planu upravljanja rizikom (RMP), koji se nalazi u Modulu 1.8.2 Odobrenja za stavljanje lijeka u promet, te svim sljedećim dogovorenim ažuriranim verzijama RMP-a.

Ažurirani RMP treba dostaviti:

- na zahtjev Europske agencije za lijekove;
- prilikom svake izmjene sustava za upravljanje rizikom, a naročito kada je ta izmjena rezultat primitka novih informacija koje mogu voditi ka značajnim izmjenama omjera korist/rizik, odnosno kada je izmjena rezultat ostvarenja nekog važnog cilja (u smislu farmakovigilancije ili minimizacije rizika).

- **Dodatne mjere minimizacije rizika**

MAH mora sve liječnike koji bi mogli biti uključeni u liječenje bolesnika prasugrelom opskrbiti edukacijskim materijalom. O formatu i načinu podjele tog materijala treba raspraviti s odgovarajućim stručnim društvima. Rezultati rasprave i po potrebi materijal moraju biti usuglašeni s nacionalnom nadležnim tijelom i moraju biti dostupni prije stavljanja lijeka na tržište u svakoj državi članici.

Edukacijski materijal mora sadržavati:

- Primjerak Sažetka opisa svojstava lijeka
- Mora se naglasiti da:
 - su epizode značajnog krvarenja češće u bolesnika u dobi od ≥ 75 godina (uključujući i smrtonosna krvarenja) te onih tjelesne težine < 60 kg.
 - se liječenje prasugrelom općenito ne preporučuje za bolesnike u dobi od ≥ 75 godina.
 - ako nakon pažljive procjene koristi i rizika u svakog pojedinog bolesnika liječnik propisivač ocijeni da je primjena ovog lijeka neophodna u bolesnika u dobnoj skupini ≥ 75 godina, tada se nakon udarne doze od 60 mg mora propisati niža doza održavanja od 5 mg.
 - bolesnici tjelesne težine < 60 kg moraju primati nižu dozu održavanja od 5 mg.

PRILOG III.
OZNAČIVANJE I UPUTA O LIJEKU

A. OZNAČIVANJE

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

KUTIJA ZA 5 mg FILMOM OBLOŽENE TABLETE

1. NAZIV LIJEKA

Efient 5 mg filmom obložene tablete
prasugrel

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna tableta sadrži 5 mg prasugrela (u obliku prasugrelklorida).

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Sadrži laktozu. Za dodatne informacije pročitati uputu o lijeku.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

14 filmom obloženih tableta
28 filmom obloženih tableta
30x1 filmom obložena tableta
56 filmom obloženih tableta
84 filmom obložene tablete
90x1 filmom obložena tableta
98 filmom obloženih tableta
30 filmom obloženih tableta

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Za primjenu kroz usta.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od zraka i vlage.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO****11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

SUBSTIPHARM
24 rue Erlanger
75016 Paris
Francuska

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/08/503/001 14 filmom obloženih tableta
EU/1/08/503/002 28 filmom obloženih tableta
EU/1/08/503/003 30x1 filmom obložena tableta
EU/1/08/503/004 56 filmom obloženih tableta
EU/1/08/503/005 84 filmom obložene tablete
EU/1/08/503/006 90x1 filmom obložena tableta
EU/1/08/503/007 98 filmom obloženih tableta
EU/1/08/503/015 30 filmom obloženih tableta

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

Lijek se izdaje na recept.

15. UPUTE ZA UPORABU**16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Efient 5 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN

NN

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP

BLISTER ZA 5 mg FILMOM OBLOŽENE TABLETE

1. NAZIV LIJEKA

Efient 5 mg filmom obložene tablete
prasugrel

2. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

SUBSTIPHARM (Logo)

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. DRUGO

<PON, UTO, SRI, ČET, PET, SUB, NED>

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

KUTIJA ZA 10 mg FILMOM OBLOŽENE TABLETE

1. NAZIV LIJEKA

Efient 10 mg filmom obložene tablete
prasugrel

2. NAVOĐENJE DJELATNE/IH TVARI

Jedna tableta sadrži 10 mg prasugrela (u obliku prasugrelklorida).

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Sadrži laktozu. Za dodatne informacije pročitati uputu o lijeku.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

14 filmom obloženih tableta
28 filmom obloženih tableta
30x1 filmom obložena tableta
56 filmom obloženih tableta
84 filmom obložene tablete
90x1 filmom obložena tableta
98 filmom obloženih tableta
30 filmom obloženih tableta

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Za primjenu kroz usta.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od zraka i vlage.

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**11. IME I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

SUBSTIPHARM
24 rue Erlanger
75016 Paris
Francuska

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/08/503/008 14 filmom obloženih tableta
EU/1/08/503/009 28 filmom obloženih tableta
EU/1/08/503/010 30x1 filmom obložena tableta
EU/1/08/503/011 56 filmom obloženih tableta
EU/1/08/503/012 84 filmom obložene tablete
EU/1/08/503/013 90x1 filmom obložena tableta
EU/1/08/503/014 98 filmom obložene tablete
EU/1/08/503/016 30 filmom obložene tablete

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

Lijek se izdaje na recept.

15. UPUTE ZA UPORABU**16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Efient 10 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN

NN

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP

BLISTER ZA 10 mg FILMOM OBLOŽENE TABLETE

1. NAZIV LIJEKA

Efient 10 mg filmom obložene tablete
prasugrel

2. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

SUBSTIPHARM (Logo)

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. DRUGO

<PON, UTO, SRI, ČET, PET, SUB, NED>

B. UPUTA O LIJEKU

Uputa o lijeku: Informacije za korisnika

Efient 10 mg filmom obložene tablete

Efient 5 mg filmom obložene tablete

prasugrel

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete uzimati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku ili ljekarniku.
- Ovaj je lijek propisan samo Vama. Nemojte ga davati drugima. Može im naškoditi, čak i ako su njihovi znakovi bolesti jednaki Vašima.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi

1. Što je Efient i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete uzimati Efient
3. Kako uzimati Efient
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati Efient
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je Efient i za što se koristi

Efient, koji sadrži djelatnu tvar prasugrel, pripada skupini lijekova koji se nazivaju antitrombocitni lijekovi. Trombociti (krvne pločice) su vrlo male stanice koje cirkuliraju u krvi. Kad dođe do oštećenja krvne žile, primjerice ako se porežete, trombociti se nakupljaju i pomažu da se stvori krvni ugrušak (tromb). Zato su trombociti neophodni za zaustavljanje krvarenja. Stvore li se ugrušci unutar otvrdnute krvne žile, primjerice u arteriji, oni mogu biti vrlo opasni jer mogu prekinuti opskrbu krvlju i tako prouzročiti srčani udar (infarkt miokarda), moždani udar ili smrt. Ugrušci u arterijama koje opskrbljuju srce krvlju također mogu smanjiti dotok krvi, uzrokujući nestabilnu anginu (jaku bol u prsištu).

Efient sprečava nakupljanje trombocita te tako smanjuje vjerojatnost nastanka krvnog ugruška.

Liječnik Vam je propisao Efient jer ste već imali srčani udar ili nestabilnu anginu te ste liječeni postupkom kojim se otvaraju začepljene srčane arterije. Možda Vam je ugrađen i jedan ili više stentova, koji osiguravaju da začepljene ili sužene arterije koje opskrbljuju srce krvlju ostanu prohodne. Efient smanjuje vjerojatnost ponovnog srčanog udara, moždanog udara ili smrti kao posljedice nekog od tih aterotrombotskih događaja. Liječnik će Vam propisati i acetilsalicilatnu kiselinu (npr. aspirin) kao drugi antitrombocitni lijek.

2. Što morate znati prije nego počnete uzimati Efient

Nemojte uzimati Efient

- ako ste alergični na prasugrel ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6.). Alergijska reakcija se može prepoznati kao osip, svrbež, oticanje lica, usana ili nedostatak zraka. Ako se to dogodi, **odmah** obavijestite svog liječnika.
- ako bolujete od neke bolesti koja trenutno izaziva krvarenje, kao što je krvarenje iz želuca ili crijeva.
- ako ste ikada imali moždani udar ili tranzitornu ishemijsku ataku (TIA).
- ako bolujete od teške bolesti jetre.

Upozorenja i mjere opreza

• **Prije nego uzmete Efient:**

Obratite se svom liječniku prije nego uzmete Efient.

Morate obavijestiti liječnika prije nego uzmete Efient ako se bilo što od navedenog u nastavku odnosi na Vas:

- Ako imate povećan rizik krvarenja, primjerice:
 - ako imate 75 ili više godina. Liječnik Vam mora propisati dnevnu dozu od 5 mg jer bolesnici stariji od 75 godina imaju povećan rizik od krvarenja.
 - ako ste nedavno imali ozbiljnu ozljedu
 - ako ste nedavno imali operaciju (uključujući i neke stomatološke zahvate)
 - ako ste nedavno krvarili iz želuca ili crijeva ili često imate takva krvarenja (npr. želučani vrijed ili crijevne polipe)
 - ako Vam je tjelesna težina manja od 60 kg. Liječnik Vam mora propisati dnevnu dozu od 5 mg lijeka Efient ako imate manje od 60 kg.
 - ako imate neku bubrežnu bolest ili umjerene tegobe s jetrom
 - ako uzimate određene vrste lijekova (vidjeti 'Drugi lijekovi i Efient' u nastavku)
 - ako imate zakazanu operaciju (uključujući i neke stomatološke zahvate) u sljedećih 7 dana. Vaš liječnik može zatražiti da privremeno prestanete uzimati Efient zbog povećanog rizika od krvarenja.
- Ako ste imali alergijske reakcije (reakcije preosjetljivosti) na klopidogrel ili bilo koji drugi antitrombocitni lijek, molimo obavijestite o tome svog liječnika prije početka liječenja lijekom Efient. Ako počnete uzimati Efient i dobijete alergijsku reakciju, koju možete prepoznati kao osip, svrbež, oticanje lica, oticanje usana ili nedostatak zraka, morate **odmah** obavijestiti svog liječnika.

• **Dok uzimate Efient:**

Morate odmah obavijestiti liječnika ako se razvije bolest koja se zove trombotična trombocitopenična purpura (TTP), a koja uključuje vrućicu i nastajanje potkožnih modrica koje se mogu pojaviti kao okrugle, crvene točkice veličine vrška pribadače, a mogu je, ali ne moraju, pratiti neobjašnjiv izrazit umor, smetenost, žutilo kože ili očiju (žutica) (vidjeti dio 4 'Moguće nuspojave').

Djeca i adolescenti

Efient se ne smije koristiti u djece i adolescenata mlađih od 18 godina.

Drugi lijekovi i Efient

Obavijestite svog liječnika ako uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove, uključujući i one koje ste nabavili bez recepta te nadomjeske prehrani i biljne lijekove.

Posebno je važno da obavijestite liječnika ako se liječite:

- klopidogrelom (antitrombocitni lijek)
- varfarinom (antikoagulans)
- nesteroidnim protuupalnim lijekovima protiv bolova i vrućice (poput ibuprofena, naproksena, etorikoksiba).

Primijenjeni u kombinaciji s lijekom Efient, ovi lijekovi mogu povećati rizik od krvarenja.

Obavijestite svog liječnika ako uzimate morfin ili druge opioide (koji se koriste za liječenje jake boli).

Za vrijeme liječenja lijekom Efient druge lijekove smijete uzimati samo uz odobrenje liječnika.

Trudnoća i dojenje

Obavijestite svog liječnika ako zatrudnite ili pokušavate zatrudnjeti dok uzimate Efient. Efient smijete uzimati samo nakon što ste s liječnikom razgovarali o mogućoj koristi liječenja i mogućim rizicima za Vaše nerođeno dijete.

Ako ste trudni ili dojite, mislite da biste mogli biti trudni ili planirate imati dijete, obratite se svom liječniku ili ljekarniku za savjet prije nego uzmete ovaj lijek.

Upravljanje vozilima i strojevima

Nije vjerojatno da bi Efient mogao utjecati na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

Efient sadrži laktozu i natrij

Ako Vam je liječnik rekao da ne podnosite neke šećere, obratite se liječniku prije uzimanja ovog lijeka.

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po tableti, tj. zanemarive količine natrija.

3. Kako uzimati Efient

Uvijek uzmite ovaj lijek točno onako kako Vam je rekao liječnik. Provjerite s liječnikom ili ljekarnikom ako niste sigurni.

Uobičajena doza lijeka Efient je 10 mg na dan. Liječenje ćete započeti jednokratnom dozom od 60 mg. Ako imate manje od 60 kg ili ako ste stariji od 75 godina, doza lijeka Efienta iznosi 5 mg na dan. Liječnik će Vam također odrediti da uzimate acetilsalicilatnu kiselinu i reći Vam točno koju dozu trebate uzimati (obično između 75 mg i 325 mg na dan).

Efient možete uzimati s hranom ili bez nje. Uzmite dozu svakoga dana približno u isto vrijeme. Tablete se ne smiju lomiti niti drobiti.

Važno je da obavijestite svog liječnika, stomatologa i ljekarnika da uzimate Efient.

Ako uzmete više Efient tableta nego što ste trebali

Odmah se javite svom liječniku ili idite u bolnicu jer postoji rizik od jakog krvarenja. Pokažite liječniku pakiranje lijeka Efient.

Ako ste zaboravili uzeti Efient

Ako ste propustili predviđenu dnevnu dozu, uzmite Efient kad se sjetite. Ako niste uzeli Efient tijekom cijelog dana, samo nastavite s uobičajenom dozom sljedećeg dana. Nemojte uzeti dvostruku dozu kako biste nadoknadili zaboravljenu dozu. Kod pakiranja sa 14, 28, 56, 84 i 98 tableta možete na kalendaru otisnutom na blisteru provjeriti kada ste uzeli prethodnu tabletu lijeka Efient.

Ako prestanete uzimati Efient

Nemojte prestati uzimati Efient bez savjetovanja s liječnikom; ako prerano prestanete uzimati Efient, rizik od srčanog udara može biti povećan.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se svom liječniku ili ljekarniku.

4. Moguće nuspojave

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga.

Odmah se obratite liječniku ako primijetite neki od sljedećih simptoma:

- iznenadnu utrnulost ili slabost u ruci, nozi ili na licu, osobito ako je zahvaćena samo jedna strana tijela
- iznenadnu smetenost, otežano govorenje ili razumijevanje drugih osoba
- iznenadne poteškoće pri hodanju ili gubitak ravnoteže ili koordinacije
- iznenadnu omaglicu ili iznenadnu jaku glavobolju bez jasnog uzroka

Sve to mogu biti znakovi moždanog udara. Moždani udar je manje česta nuspojava lijeka Efient u bolesnika koji ranije nisu imali moždani udar ni tranzitornu ishemijsku ataku (TIA).

Isto tako, **odmah** se obratite liječniku ako primijetite neke od sljedećih simptoma:

- vrućicu i potkožne modrice koje se mogu pojaviti kao okrugle, crvene točkice veličine vrška pribadače, a mogu, ali ne moraju, biti popraćene neobjašnjivim izrazitim umorom, smetenošću, žutilom kože ili očiju (žutica) (vidjeti dio 2 'Što morate znati prije nego počnete uzimati Efient').
- osip, svrbež, oticanje lica, oticanje usana ili jezika ili nedostatak zraka. To mogu biti znakovi teške alergijske reakcije (vidjeti dio 2 'Što morate znati prije nego počnete uzimati Efient').

Što prije obavijestite liječnika ako primijetite neki od sljedećih simptoma:

- krv u mokraći
- krvarenje iz završnog dijela debelog crijeva, krv u stolici ili crnu stolicu
- krvarenje koje ne možete zaustaviti, npr. iz posjekotine

Sve to mogu biti znakovi krvarenja, koje je najčešća nuspojava liječenja lijekom Efient. Iako se događa manje često, jako krvarenje može ugrožavati život.

Česte nuspojave (mogu se javiti u do 1 na 10 osoba):

- krvarenje u želucu ili crijevima
- krvarenje na mjestu uboda iglom
- krvarenje iz nosa
- kožni osip
- male crvene modrice na koži (ekhimoze)
- krv u mokraći
- hematomi (potkožna krvarenja na mjestu davanja injekcije, ili krvarenja u mišić koja uzrokuju oticanje)
- niska razina hemoglobina ili malen broj crvenih krvnih stanica (anemija)
- modrice

Manje česte nuspojave (mogu se javiti u do 1 na 100 osoba):

- alergijska reakcija (osip, svrbež, oticanje usana ili jezika, ili nedostatak zraka)
- spontana krvarenja iz oka, rektuma, desni ili oko unutarnjih organa u trbuhu
- krvarenje nakon operacije
- iskašljavanje krvi
- krv u stolici

Rijetke nuspojave (mogu se javiti u do 1 na 1000 osoba):

- malen broj krvnih pločica
- potkožni hematomi (potkožno krvarenje koje uzrokuje oticanje)

Prijavljivanje nuspojava

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: [navedenog u Dodatku V](#). Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati Efient

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na blisteru i kutiji iza oznake EXP/Rok valjanosti. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od zraka i vlage.

Nikada nemojte nikakve lijekove bacati u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što Efient sadrži

- Djelatna tvar je prasugrel.
Efient 10 mg: Jedna tableta sadrži 10 mg prasugrela (u obliku prasugrelklorida).
Efient 5 mg: Jedna tableta sadrži 5 mg prasugrela (u obliku prasugrelklorida).
- Drugi sastojci su:
Mikrokristalična celuloza, manitol (E421), umrežena karmelozanatrij, hipromeloza (E464), magnezijev stearat, laktoza hidrat, titanijev dioksid (E171), triacetin (E1518), crveni željezov oksid (samo tablete od 10 mg) (E172), žuti željezov oksid (E172) i talk.

Kako Efient izgleda i sadržaj pakiranja

Efient 10 mg: Tablete su bež boje u obliku dvostruke strelice, s utisnutom oznakom "10 mg" na jednoj i "4759" na drugoj strani.

Efient 5 mg: Tablete su žute boje u obliku dvostruke strelice, s utisnutom oznakom "5 mg" na jednoj i "4760" na drugoj strani.

Efient je dostupan u pakiranjima od 14, 28, 30, 30 (x1), 56, 84, 90 (x1) i 98 tableta.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet

SUBSTIPHARM
24 rue Erlanger
75016 Paris
Francuska

Proizvođač:
Daiichi Sankyo Europe GmbH
Luitpoldstrasse 1
85276 Pfaffenhofen
Njemačka

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

België/Belgique/ Belgien

SUBSTIPHARM
Tél/Tel: 080077098

България

Zentiva, k.s
Тел.: +359 24417136

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

Lietuva

SUBSTIPHARM
Tel: +33 1 43 18 13 00

Luxembourg/Luxemburg

SUBSTIPHARM
Tél/Tel: 80024806

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

Ova uputa je zadnji puta revidirana u {MM/GGGG}.

Ostali izvori informacija

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <http://www.ema.europa.eu>.