

I PIELIKUMS

ZĀĻU APRAKSTS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Efient 10 mg apvalkotās tabletes.

Efient 5 mg apvalkotās tabletes.

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Efient 10 mg:

Katra tablete satur 10 mg prazugrela (*prasugrel*) (hidrohlorīda veidā).

Palīgviela(-s) ar zināmu iedarbību

Katra tablete satur 2,1 mg laktozes monohidrāta.

Efient 5 mg:

Katra tablete satur 5 mg prazugrela (*prasugrel*) (hidrohlorīda veidā).

Palīgviela(-s) ar zināmu iedarbību

Katra tablete satur 2,7 mg laktozes monohidrāta.

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Apvalkotā tablete (tablete).

Efient 10 mg:

Bēšas, uz abām pusēm vērstas bultas formā veidotas tabletes ar iespaidumu “10 MG” vienā pusē un “4759” otrā pusē.

Efient 5 mg:

Dzeltenas, uz abām pusēm vērstas bultas formā veidotas tabletes ar iespaidumu “5 MG” vienā pusē un “4760” otrā pusē.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

Efient, lietojot kopā ar acetilsalicilskābi (ASS), ir indicēts aterotrombotisku notikumu profilaksei pieaugušiem pacientiem ar akūtu koronāru sindromu (t.i., nestabilu stenokardiju, miokarda infarktu bez ST segmenta pacēluma [NS/NSTEMI -UA/NSTEMI *unstable angina// non-ST segment elevation myocardial infarction*-]) vai miokarda infarktu ar ST segmenta pacēlumu [STEMI (*ST segment elevation myocardial infarction*)]), kam veic primāru vai aizkavētu perkutānu koronāru iejaukšanos (PKI).

Sīkāku informāciju skatīt 5.1. apakšpunktā.

4.2. Devas un lietošanas veids

Devas

Pieaugušie

Efient jāsāk lietot ar vienreizēju 60 mg piesātinošo devu, pēc tam lietojot 10 mg vienreiz dienā. Pacientiem ar NS/NSTEMI, kuriem 48 stundu laikā pēc uzņemšanas stacionārā veic koronāro angiogrāfiju, piesātinošā deva jālieto tikai PKI laikā (skatīt 4.4., 4.8. un 5.1. apakšpunktu). Pacientiem, kuri lieto Efient, katru dienu jālieto arī ASS (75 mg līdz 325 mg).

Pacientiem ar akūtu koronāru sindromu (AKS), kuru aprūpē izmanto PKI, jebkura antiagreganta, tostarp Efient, lietošanas priekšlaicīga pārtraukšana rada palielinātu trombozes, miokarda infarkta vai pamatslimības izraisītas nāves risku. Ieteicama līdz 12 mēnešus ilga ārstēšana, ja vien nav klīnisku indikāciju Efient lietošanas pārtraukšanai (skatīt 4.4. un 5.1. apakšpunktu).

Pacientiem no 75 gadu vecuma

Efient parasti neiesaka lietot pacientiem no 75 gadu vecuma. Ja pēc tam, kad ārstējošais ārsts ir rūpīgi izvērtējis individuālo ieguvumu un riska attiecību (skatīt 4.4. apakšpunktu) un, ārstēšana ≥ 75 gadus vecu pacientu grupā tiek uzskatīta par nepieciešamu, pēc 60 mg piesātinošās devas ir jāparaksta samazināta 5 mg balstdeva. Pacientiem ≥ 75 gadu vecumā ir lielāka jutība pret asiņošanu un lielāka prazugrela aktīvā metabolīta kopējā iedarbība (skatīt 4.4., 4.8., 5.1. un 5.2. apakšpunktu).

Pacienti ar ķermeņa masu < 60 kg

Efient jāsāk lietot ar vienreizēju 60 mg piesātinošo devu, pēc tam lietojot 5 mg vienreiz dienā. 10 mg balstdeva nav ieteicama. Iemesls tam ir prazugrela aktīvā metabolīta pastiprinātā iedarbība un palielinātais asiņošanas risks pacientiem ar ķermeņa masu < 60 kg, lietojot 10 mg devu vienreiz dienā, salīdzinājumā ar pacientiem, kuru ķermeņa masa ir ≥ 60 kg (skatīt 4.4., 4.8. un 5.2. apakšpunktu).

Nieru darbības traucējumi

Pacientiem ar nieru darbības traucējumiem, tostarp pacientiem ar nieru slimību terminālā stadijā, devas pielāgošana nav nepieciešama (skatīt 5.2. apakšpunktu). Terapeitiskā pieredze pacientiem, kam ir nieru darbības traucējumi, ir ierobežota (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Aknu darbības traucējumi

Pacientiem ar viegliem līdz vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem (*Child Pugh A* un *B* kategorija) (skatīt 5.2. apakšpunktu) devas pielāgošana nav nepieciešama. Terapeitiskā pieredze pacientiem, kam ir viegla līdz vidēji smaga aknu disfunkcija, ir ierobežota (skatīt 4.4. apakšpunktu). Efient ir kontrindicēts pacientiem ar smagiem aknu darbības traucējumiem (*Child Pugh C* kategorija).

Pediātriskā populācija

Efient drošums un efektivitāte, lietojot bērniem vecumā līdz 18 gadiem nav pierādīta. Pieejamie dati par bērniem ar sirpjveida šūnu anēmiju ir ierobežoti (skatīt 5.1. apakšpunktu).

Lietošanas veids

Iekšķīgai lietošanai. Efient var lietot ēšanas laikā vai neatkarīgi no tās. Lietojot prazugrela 60 mg piesātinošo devu tukšā dūšā, var būt straujš darbības sākums (skatīt 5.2. apakšpunktu). Nesasmalciniet un nesadaliet tableti.

4.3. Kontrindikācijas

Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu un/vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām.

Aktīva, neparasta asiņošana.

Insults vai tranzitora išēmiska lēkme (TIL) anamnēzē.

Smagi aknu darbības traucējumi (*Child Pugh C* kategorija).

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Asiņošanas risks

3. fāzes klīniskajā pētījumā (TRITON) galvenie izslēgšanas kritēriji bija palielināts asiņošanas risks, anēmija, trombocitopēnija, patoloģiskas intrakraniālas atrades anamnēzē. Pacientiem ar akūtu koronāru sindromu, kam veica PKI un ko ārstēja ar Efient un ASS, konstatēja palielinātu masīvas un nelielas asiņošanas risku saskaņā ar TIMI klasifikācijas sistēmu. Tādēļ Efient lietošana pacientiem ar palielinātu asiņošanas risku jāapsver vienīgi tad, ja tiek uzskatīts, ka ieguvumi no išēmisku notikumu profilakses ir lielāki par nopietnas asiņošanas risku.

Īpaši tas attiecas uz šādiem pacientiem:

- vecums ≥ 75 gadi (skat. tālāk);
- nosliece uz asiņošanu (piem., nesēn gūtas traumas, nesēn veiktas ķirurģiskas operācijas, nesēn bijušas vai atkārtotojošās kuņģa-zarnu trakta asiņošanas vai aktīvas peptiskās čūlas slimības dēļ);
- ķermeņa masa < 60 kg (skatīt 4.2. un 4.8. apakšpunktu). Šādiem pacientiem 10 mg balstdeva nav ieteicama. Jālieto 5 mg balstdeva;
- vienlaicīga tādu zāļu lietošana, kuras var palielināt asiņošanas risku, tostarp iekšķīgi lietojamie antikoagulanti, klopidogrels, nesteroidie pretiekaisuma līdzekļi (NPL) un fibrinolītiski līdzekļi.

Pacientiem ar aktīvu asiņošanu, kuriem ir jānovērš Efient farmakoloģiskā iedarbība, var būt nepieciešama trombocītu pārliešana.

Efient parasti neiesaka lietot pacientiem no 75 gadu vecuma, un to var darīt vienīgi, ievērojot piesardzību un tad, ja pēc individuālā ieguvuma un riska rūpīgas izvērtēšanas ārstējošais ārsts konstatē, ka išēmisku notikumu profilakses ieguvums atsver nopietnas asiņošanas risku. 3. fāzes klīniskajā pētījumā šiem pacientiem bija lielāks asiņošanas, tostarp asiņošanas ar letālu iznākumu, risks, salīdzinot ar pacientiem, kas jaunāki par 75 gadiem. Ja zāles tiek parakstītas, jālieto mazākā balstdeva, proti, 5 mg; 10 mg balstdeva nav ieteicama (skatīt 4.2. un 4.8. apakšpunktu).

Terapeitiskā pieredze, lietojot prazugrelu pacientiem ar nieru darbības traucējumiem (tostarp pacientiem ar nieru slimību terminālā stadijā) un pacientiem ar mēreniem aknu darbības traucējumiem, ir ierobežota. Šiem pacientiem var būt palielināts asiņošanas risks. Tādēļ prazugrels šādiem pacientiem jālieto piesardzīgi.

Pacienti jāinformē, ka prazugrela (kombinācijā ar ASS) lietošanas laikā asiņošanas apturēšana var prasīt ilgāku laiku nekā parasti un ka viņiem jāziņo ārstam par jebkuru (vietas vai ilguma ziņā) neparastu asiņošanu.

Ar piesātinošās devas lietošanas laiku saistītais asiņošanas risks NSTEMI gadījumā

Klīniskajā pētījumā ar NSTEMI pacientiem (ACCOAST pētījums), kuriem bija paredzēta koronārā angiogrāfija 2 līdz 48 stundu laikā pēc nejausināšanas, prazugrela piesātinošā deva, ko lietoja vidēji 4 stundas pirms koronārās angiogrāfijas, palielināja masīvas un nelielas periprocedurālas asiņošanas risku, salīdzinot ar prazugrela piesātinošās devas lietošanu PKI laikā. Tādēļ pacientiem ar NS/NSTEMI, kuriem 48 stundu laikā pēc uzņemšanas stacionārā veic koronāro angiogrāfiju, piesātinošā deva jālieto PKI laikā (skatīt 4.2., 4.8. un 5.1. apakšpunktu).

Ķirurģiskas operācijas

Pacienti jālūdz pirms jebkuras plānotas ķirurģiskas procedūras un pirms jebkuras jaunu zāļu lietošanas informēt ārstus un zobārstus par to, ka viņi lieto prazugrelu. Ja pacientam paredzēta plānveida operācija un antiagreganta darbība nav vēlama, Efient jāpārtrauc lietot vismaz 7 dienas pirms operācijas. Pacientiem, kam 7 dienu laikā pēc prazugrela lietošanas pārtraukšanas veic koronāro artēriju šuntēšanas (KAS) operāciju, var būt biežāka (3 reizes) un stiprāka asiņošana (skatīt 4.8. apakšpunktu). Prazugrela radītais ieguvums un risks rūpīgi jāizvērtē pacientiem, kam nav noteikts koronāro artēriju stāvoklis un viens no risinājumiem ir neatliekama KAS.

Paaugstināta jutība, ieskaitot angioneirotisko tūsku

Ir ziņots par paaugstinātas jutības reakcijām, ieskaitot angioneirotisko tūsku, pacientiem, kuri saņem prazugrelu, tostarp pacientiem, kuriem anamnēzē ir paaugstinātas jutības reakcija pret klopidogrelu. Pacientiem, par kuriem ir zināms, ka viņiem ir alerģija pret tiēnpiridīniem, ieteicams kontrolēt paaugstinātas jutības pazīmes (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Trombotiska trombocitopēniskā purpura (TTP)

Saistībā ar prazugrela lietošanu ir ziņots par TTP. TTP ir nopietns stāvoklis, kas prasa steidzamu ārstēšanu.

Laktoze un nātrijs

Šīs zāles nevajadzētu lietot pacientiem ar retu iedzimtu galaktozes nepanesību, ar pilnīgu laktāzes deficītu vai glikozes-galaktozes malabsorbciju.

Šīs zāles satur mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg) katrā tablete, - būtībā tās ir “nātriju nesaturošas”.

Morfīns un citi opioīdi

Pacientiem, kuri saņēma prazugrelu vienlaicīgi ar morfīnu, novērota pavājināta prazugrela efektivitāte (skatīt 4.5. apakšpunktu).

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Varfarīns

Nav veikti pētījumi par Efient vienlaicīgu lietošanu ar kumarīna atvasinājumiem, izņemot varfarīnu. Ņemot vērā iespējamo palielināto asiņošanas risku, varfarīns (vai citi kumarīna atvasinājumi) un prazugrels vienlaikus jālieto piesardzīgi (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Nesteroīdie pretiekaisuma līdzekļi (NPL)

Vienlaicīga lietošana ar ilgstoši lietotiem NPL nav pētīta. Ņemot vērā iespējamo palielināto asiņošanas risku, ilgstoši lietotie NPL (tostarp COX-2 inhibitori) un Efient vienlaikus jālieto piesardzīgi (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Efient var lietot vienlaikus ar zālēm, ko metabolizē citohroma P450 enzīmi (tostarp staīni), vai zālēm, kas ir citohroma P450 enzīmu induktori vai inhibitori. Efient var arī lietot vienlaikus ar ASS, heparīnu, digoksīnu un zālēm, kas paaugstina kuņģa pH, tostarp protonu sūkņa inhibitoriem un H₂ blokatoriem. Lai gan īpaši mijiedarbības pētījumi nav veikti, Efient 3. fāzes klīniskajā pētījumā ir lietots kopā ar mazmolekulāru heparīnu, bivalirudīnu un GP IIb/IIIa inhibitoriem (informācija par lietotā GP IIb/IIIa inhibitora veidu nav pieejama), un klīniski nozīmīgas nevēlamas mijiedarbības pazīmes nav konstatētas.

Citu zāļu ietekme uz Efient

Acetilsalicilskābe

Efient jālieto vienlaikus ar acetilsalicilskābi (ASS). Lai gan ir iespējama farmakodinamiska mijiedarbība ar ASS, kuras rezultātā rodas palielināts asiņošanas risks, prazugrela efektivitāte un drošums ir pierādīts, lietojot to pacientiem, ko vienlaikus ārstēja ar ASS.

Heparīns

Nefrakcionēts heparīns (100 V/kg) vienreizējas intravenozas *bolus* devas veidā prazugrela izraisīto trombocītu agregācijas inhibīciju būtiski neietekmēja. Tāpat prazugrels būtiski neizmainīja heparīna ietekmi uz koagulācijas raksturlielumiem. Tādēļ abas zāles var lietot vienlaicīgi. Lietojot Efient vienlaikus ar heparīnu, iespējams palielināts asiņošanas risks.

Statīni

Atorvastatīns (80 mg dienā) prazugrela farmakokinētiku un tā inhibējošo iedarbību uz trombocītu agregāciju neietekmēja. Tādēļ statīniem, kas ir CYP3A substrāti, nav paredzama ietekme uz prazugrela farmakokinētiku vai tā izraisīto trombocītu agregācijas inhibīciju.

Zāles, kas paaugstina kuņģa pH

Vienlaikus ikdienā lietojot ranitidīnu (H_2 blokators) vai lansoprazolu (protonu sūkņa inhibitors), prazugrela aktīvā metabolīta AUC un T_{max} nemainījās, taču C_{max} samazinājās attiecīgi par 14 % un 29 %. 3. fāzes klīniskajā pētījumā Efient lietoja, neņemot vērā protonu sūkņa inhibitora vai H_2 blokatora vienlaicīgu lietošanu. Visātrāko iedarbības sākumu var panākt, lietojot 60 mg prazugrela piesātinošo devu bez vienlaicīgas protonu sūkņa inhibitoru lietošanas.

CYP3A inhibitori

Ketokonazols (400 mg dienā), selektīvs un spēcīgs CYP3A4 un CYP3A5 inhibitors, neietekmēja prazugrela mediēto trombocītu agregācijas inhibīciju vai prazugrela aktīvā metabolīta AUC un T_{max} , bet par 34 - 46 % samazināja C_{max} . Šī iemesla dēļ CYP3A inhibitoriem, piemēram, azolu pretsēnīšu līdzekļiem, HIV proteāzes inhibitoriem, klaritromicīnam, telitromicīnam, verapamilam, diltiazemam, indinaviram, ciprofloksacīnam un greipfrūtu sulai nav paredzama būtiska ietekme uz aktīvā metabolīta farmakokinētiku.

Citohroma P450 induktori

Rifampicīns (600 mg dienā), spēcīgs CYP3A un CYP2B6 induktors, kā arī CYP2C9, CYP2C19 un CYP2C8 induktors, prazugrela farmakokinētiku būtiski nemainīja. Tādēļ zināmajiem CYP3A induktoriem, piemēram, rifampicīnam, karbamazepīnam un citiem citohromu P450 induktoriem būtiska ietekme uz aktīvā metabolīta farmakokinētiku nav paredzama.

Morfīns un citi opioīdi

Aizkavēta un samazināta P2Y₁₂ inhibitoru, ieskaitot prazugrelu un tā aktīvo metabolītu, iedarbība novērota pacientiem ar akūtu koronāro sindromu, kuri tika ārstēti ar morfīnu. Šī mijiedarbība var būt saistīta ar pavājinātu kuņģa-zarnu trakta motilitāti un piemīt arī citiem opioīdiem. Klīniskā nozīme nav zināma, taču dati liecina par iespējamu prazugrela efektivitātes samazināšanos pacientiem, kuri vienlaicīgi saņem prazugrelu un morfīnu. Ja pacienti ar akūtu koronāro sindromu nevar atteikties no morfīna, un strauja P2Y₁₂ inhibīcija tiek atzīta par kritiski svarīgu, var apsvērt parenterālu P2Y₁₂ inhibitora lietošanu.

Efient ietekme uz citām zālēm

Digoksīns

Prazugrelam nepiemīt klīniski nozīmīga ietekme uz digoksīna farmakokinētiku.

Zāles, ko metabolizē CYP2C9

Prazugrels neinhibēja CYP2C9 un neietekmēja S-varfarīna farmakokinētiku. Ņemot vērā iespējamo palielināto asiņošanas risku, varfarīns un Efient vienlaikus jālieto piesardzīgi (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Zāles, ko metabolizē CYP2B6

Prazugrels ir vājš CYP2B6 inhibitors. Veseliem cilvēkiem prazugrels par 23 % pavājināja hidroksibupropiona, CYP2B6 mediētā bupropiona metabolīta, iedarbību. Domājams, ka klīniski nozīmīga šī ietekme varētu būt vienīgi tad, ja prazugrelu lieto vienlaikus ar zālēm, kam CYP2B6 ir vienīgais metabolisma ceļš un kam ir šaurs terapeitiskās darbības indekss (piem., ciklofosfamīds, efavirens).

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Klīniskie pētījumi ar grūtniecēm vai sievietēm, kas baro bērnus ar krūti, nav veikti.

Grūtniecība

Pētījumi ar dzīvniekiem tieši kaitīgu ietekmi uz grūtniecību, embrionālo/augļa attīstību, dzemdībām vai pēcdzemdību attīstību neuzrāda (skatīt 5.3. apakšpunktu). Tā kā dzīvnieku reprodukcijas pētījumi ne vienmēr ļauj prognozēt atbildes reakciju cilvēkiem, Efient grūtniecības laikā drīkst lietot vienīgi tad, ja paredzamais ieguvums mātei atsver iespējamo risku auglim.

Barošana ar krūti

Nav zināms, vai prazugrels cilvēkiem izdalās mātes pienā. Pētījumos ar dzīvniekiem ir pierādīts, ka prazugrels izdalās pienā. Prazugrelu nav ieteicams lietot laikā, kad sieviete baro bērnu ar krūti.

Fertilitāte

Prazugrels neietekmēja žurku tēviņu un mātīšu auglību, iekšķīgi lietojot devās, kas 240 reizi pārsniedza ieteicamo dienas balstdevu cilvēkiem (rēķinot mg/m²).

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Prazugrels neietekmē vai nedaudz ietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus.

4.8 Nevēlamās blakusparādības

Drošuma profila kopsavilkums

Drošumu pacientiem ar akūtu koronāro sindromu, kam veic PKI, tika novērtēts vienā ar klopogrelu kontrolētā pētījumā (TRITON), kurā 6741 pacients tika ārstēts ar prazugrelu (60 mg piesātinošā deva un 10 mg vienreiz dienā balstdeva) vidēji 14,5 mēnešus (5802 pacienti tika ārstēti vairāk nekā 6 mēnešus, 4136 pacienti — vairāk nekā 1 gadu). Nevēlamo blakusparādību dēļ pētāmo zāļu lietošana prazugrela grupā tika pārtraukta 7,2 %, bet klopidogrela grupā — 6,3 % gadījumu. Abiem medikamentiem visbiežāk novērotā nevēlamā blakusparādība, kuras dēļ tika pārtraukta pētāmo zāļu lietošana, bija asiņošana, (2,5 % prazugrela grupā un 1,4 % klopidogrela grupā).

Asiņošana

Ar koronāro artēriju šuntēšanu (KAŠ) nesaistīta asiņošana

1. tabulā ir attēloti dati par pacientiem, kam pētījumā TRITON radās ar KAŠ nesaistīta asiņošana. NS/NSTEMI un visās AKS populācijās ar KAŠ nesaistītas masīvas asiņošanas (pēc TIMI), tostarp dzīvībai bīstamas un letālas asiņošana, kā arī neliela apjoma asiņošanas (pēc TIMI) biežums ar prazugrelu ārstētu pacientu vidū bija statistiski nozīmīgi lielāks nekā ar klopidogrelu ārstētu pacientu grupā. STEMI populācijā būtiskas atšķirības nenovēroja. Visbiežākā spontānas asiņošanas vieta bija kuņģa-zarnu trakts (1,7 % biežums ar prazugrelu un 1,3 % biežums ar klopidogrelu); visbiežākā provocētas asiņošanas vieta bija dūriena vieta artērijā (1,3 % biežums ar prazugrelu un 1,2 % biežums ar klopidogrelu).

1. tabula. Ar KAŠ nesaistītas asiņošanas biežums^a (% pacientu)

Notikums	Visa AKS populācija		NS/NSTEMI		STEMI	
	Prazugrels ^b +ASS (N=6741)	Klopidogrels ^b +ASS (N=6716)	Prazugrels ^b +ASS (N=5001)	Klopidogrels ^b +ASS (N=4980)	Prazugrels ^b +ASS (N=1740)	Klopidogrels ^b +ASS (N=1736)
Masīva asiņošana (pēc TIMI) ^c	2,2	1,7	2,2	1,6	2,2	2,0
Dzīvībai bīstama ^d	1,3	0,8	1,3	0,8	1,2	1,0
Ar letālu iznākumu	0,3	0,1	0,3	0,1	0,4	0,1
Simptomātiska IKA ^e	0,3	0,3	0,3	0,3	0,2	0,2
Nepieciešami inotropie līdzekļi	0,3	0,1	0,3	0,1	0,3	0,2
Nepieciešama ķirurģiska iejaukšanās	0,3	0,3	0,3	0,3	0,1	0,2
Nepieciešama asins pārliešana (≥ 4 vienības)	0,7	0,5	0,6	0,3	0,8	0,8
Neliela asiņošana (pēc TIMI) ^f	2,4	1,9	2,3	1,6	2,7	2,6

a Centrāli izskatīti gadījumi, kas definēti atbilstoši Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) pētījumu grupas kritērijiem.

b Ja nepieciešams, tika pielietotas citas standarta terapijas.

c Jekura intrakraniāla asiņošana vai jebkura klīniski atklāta asiņošana, kas saistīta ar hemoglobīna līmeņa pazemināšanos par ≥ 5 g/dl.

d Dzīvībai bīstama asiņošana ir masīvas asiņošanas (pēc TIMI) apakškopa un ietver tālāk minētos asiņošanas veidus. Pacientus var ieskaitīt vairāk nekā vienā rindā.

e IKA = intrakraniāla asiņošana.

f Klīniski atklāta asiņošana, kas saistīta ar hemoglobīna koncentrācijas pazemināšanos par ≥ 3 g/dl, bet < 5 g/dl.

Pacienti, vecāki par ≥ 75 gadiem

Ar KAŠ nesaistītas masīvas vai nelielas asiņošanas (pēc TIMI) biežums.

Vecums	Prazugrels 10 mg	Klopidogrels 75 mg
≥ 75 gadi (N=1785)*	9,0 % (1,0 % ar letālu iznākumu)	6,9 % (0,1 % ar letālu iznākumu)
< 75 gadi (N=11672)*	3,8 % (0,2 % ar letālu iznākumu)	2,9 % (0,1 % ar letālu iznākumu)
< 75 gadi (N=7180)**	2,0 % (0,1 % ar letālu iznākumu) ^a	1,3 % (0,1 % ar letālu iznākumu)
	Prazugrels 5 mg	Klopidogrels 75 mg
≥ 75 gadi (N=2060)**	2,6 % (0,3 % ar letālu iznākumu)	3,0 % (0,5 % ar letālu iznākumu)

*TRITON pētījums ar AKS slimniekiem, kam veic PKI

**TRILOGY-ACS pētījums pacientiem, kam neveic PKI (skatīt 5.1. apakšpunktu):

^a 10 mg prazugrela; 5 mg prazugrela, ja ķermeņa masa < 60 kg

Pacienti ar ķermeņa masu < 60 kg

Ar KAŠ nesaistītas masīvas vai nelielas (pēc TIMI) asiņošanas biežums.

Ķermeņa masa	Prazugrels 10 mg	Klopidogrels 75 mg
< 60 kg (N=664)*	10,1 % (0 % ar letālu iznākumu)	6,5 % (0,3 % ar letālu iznākumu)
≥ 60 kg (N=12672)*	4,2 % (0,3 % ar letālu iznākumu)	3,3 % (0,1 % ar letālu iznākumu)
≥ 60 kg (N=7845)**	2,2 % (0,2 % ar letālu iznākumu) ^a	1,6 % (0,2 % ar letālu iznākumu)
	Prazugrels 5 mg	Klopidogrels 75 mg
< 60 kg (N=1391)**	1,4 % (0,1 % ar letālu iznākumu)	2,2 % (0,3 % ar letālu iznākumu)

*TRITON pētījums ar AKS slimniekiem, kam veic PKI

**TRILOGY-ACS pētījums pacientiem, kam neveic PKI (skatīt 5.1. apakšpunktu):

^a 10 mg prazugrela; 5 mg prazugrela, ja ≥ 75 gadus veci

Pacientiem, kuru ķermeņa masa bija ≥ 60 kg un vecums < 75 gadi

Pacientiem, kuru ķermeņa masa bija ≥ 60 kg un vecums < 75 gadi, ar KAŠ nesaistītas masīvas vai nelielas asiņošanas (pēc TIMI) biežums prazugrela grupā bija 3,6 %, bet klopidogrela grupā — 2,8 %; asiņošanas ar letālu iznākumu biežums prazugrela grupā bija 0,2 %, bet klopidogrela grupā — 0,1 %.

Ar KAŠ saistīta asiņošana

3. fāzes klīniskajā pētījumā tā laikā KAŠ veica 437 pacientiem. Starp tiem ar KAŠ saistītas masīvas vai neliela apjoma asiņošanas (pēc TIMI) biežums bija 14,1 % prazugrela grupā un 4,5 % klopidogrela grupā. Lielāks asiņošanas risks ar prazugrelu ārstētajiem pacientiem saglabājās līdz 7 dienām ilgi pēc pēdējās pētāmo zāļu devas. Pacientiem, kuri 3 dienu laikā pirms KAŠ saņēma tienopiridīnu, masīvas vai neliela apjoma asiņošanas biežums (pēc TIMI) bija 26,7 % (12 no 45 pacientiem) prazugrela grupā un 5,0 % (3 no 60 pacientiem) klopidogrela grupā. Pacientiem, kuri pēdējo tienopiridīna devu saņēma 4 – 7 dienas pirms KAŠ, šis biežums samazinājās līdz 11,3 % (9 no 80 pacientiem) prazugrela grupā un 3,4 % (3 no 89 pacientiem) klopidogrela grupā. Vairāk nekā 7 dienas pēc zāļu lietošanas pārtraukšanas ar KAŠ saistītas asiņošanas biežums abās ārstēšanas grupās bija vienāds (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Ar piesātinošās devas lietošanas laiku saistītais asiņošanas risks NSTEMI gadījumā

Klīniskajā pētījumā ar NSTEMI pacientiem (ACCOAST pētījums), kuriem bija paredzēta koronārā angiogrāfija 2 līdz 48 stundu laikā pēc nejausināšanas, pacientiem, kuri saņēma 30 mg piesātinošo devu vidēji 4 stundas pirms koronārās angiogrāfijas, kurai sekoja 30 mg piesātinošā deva PKI laikā, bija palielināts ar KAŠ nesaistīts periprocedurālas asiņošanas risks un nebija konstatējams papildu ieguvums salīdzinājumā ar pacientiem, kuri saņēma 60 mg piesātinošo devu PKI laikā (skatīt 4.2. un 4.4. apakšpunktu). Ar KAŠ nesaistītais TIMI asiņošanas biežums pacientiem 7 dienu laikā bija šāds:

Blakusparādība	Prazugrels pirms koronārās angiogrāfijas^a (N=2037) %	Prazugrels PKI laikā^a (N=1996) %
Masīva asiņošana (pēc TIMI) ^b	1,3	0,5
Dzīvībai bīstama ^c	0,8	0,2
Ar letālu iznākumu	0,1	0,0
Simptomātiska IKA ^d	0,0	0,0
Nepieciešami inotropie līdzekļi	0,3	0,2
Nepieciešama ķirurģiska iejaukšanās	0,4	0,1
Nepieciešama asins pārlišana (≥ 4 vienības)	0,3	0,1
Neliela asiņošana (pēc TIMI) ^e	1,7	0,6

^aJa nepieciešams, tika pielietotas citas standarta terapijas. Klīniskā pētījuma protokols paredzēja, ka visiem pacientiem jāsaņem aspirīns un prazugrela balstdeva katru dienu.

^bJekura intrakraniāla asiņošana vai jebkura klīniski diagnosticēta asiņošana, kas saistīta ar hemoglobīna līmeņa pazemināšanos par ≥ 5 g/dl.

^cDzīvībai bīstama asiņošana ir masīvas asiņošanas (pēc TIMI) apakškopa un ietver tālāk minētos asiņošanas veidus. Pacientus var ieskaitīt vairāk nekā vienā rindā.

^dIKA = intrakraniāla asiņošana.

^eKlīniski diagnosticēta asiņošana, kas saistīta ar hemoglobīna koncentrācijas pazemināšanos par ≥ 3 g/dl, bet < 5 g/dl.

Nevēlamo blakusparādību saraksts tabulas veidā

2. tabulā ir dots kopsavilkums par ar asiņošanu saistītajām un citām nevēlamajām blakusparādībām pētījumā TRITON, kā arī par brīvprātīgi ziņotajām blakusparādībām, kas klasificētas pēc to biežuma un orgānu sistēmas grupas. Biežuma kategorijas ir šādas:

ļoti bieži ($\geq 1/10$); bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$); retāk ($\geq 1/1\ 000$ līdz $< 1/100$);

reti ($\geq 1/10\ 000$ līdz $< 1/1\ 000$); ļoti reti ($< 1/10\ 000$); nav zināmi (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem).

2. tabula. Ar asiņošanu saistītas un citas nevēlamās blakusparādības

Orgānu sistēmu klasifikācija	Bieži	Retāk	Reti	Biežums nav zināms
<i>Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi</i>	Anēmija		Trombocitopēnija	Trombotiska trombocitopēniskā purpura (TTP), <i>skatīt 4.4. apakšpunktu</i>
<i>Imūnās sistēmas traucējumi</i>		Paaugstināta jutība, ieskaitot angioedēmu		
<i>Acu bojājumi</i>		Asiņošana acī		
<i>Asinsvadu sistēmas traucējumi</i>	Hematoma			
<i>Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības</i>	Deguna asiņošana	Hemoptīze		
<i>Kuņģa-zarnu trakta traucējumi</i>	Asiņošana kuņģa-zarnu traktā	Retroperitoneāla asiņošana Rektāla asiņošana Hematohēzija Smaganu asiņošana		
<i>Ādas un zemādas audu bojājumi</i>	Izsitumi Ekhimozes			
<i>Nieru un urīnizvades sistēmas traucējumi</i>	Hematūrija			
<i>Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā</i>	Hematoma asinsvada punkcijas vietā Asiņošana dūriena vietā			
<i>Traumas, saindēšanās un ar manipulācijām saistītas komplikācijas</i>	Kontūzija	Asiņošana pēc procedūras	Zemādas hematoma	

3. fāzes pētījumā insulta biežums pacientiem, kam anamnēzē bija TIL vai insults, un pacientiem, kam šādu traucējumu anamnēzē nebija, bija šāds (skatīt 4.4. apakšpunktu).

TIL vai insults anamnēzē	Prazugrels	Klopidogrels
Jā (N=518)	6,5 % (2,3 % IKA*)	1,2 % (0 % IKA*)
Nē (N=13090)	0,9 % (0,2 % IKA*)	1,0 % (0,3 % IKA*)

* IKA = intrakraniāla asiņošana.

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvumu/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju.

4.9. Pārdozēšana

Efient pārdozēšana var izraisīt paldzinātu asiņošanu un sekojošas ar asiņošanu saistītas komplikācijas. Dati par prazugrela farmakoloģiskās darbības atgriezeniskumu nav pieejami, tomēr, ja nepieciešams steidzami koriģēt ilgstošu asiņošanu, var apsvērt trombocītu un/vai citu asins preparātu pārlišanu.

5. FARMAKOĻĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: Trombocītu agregācijas inhibitori, izņemot heparīnu, ATĶ kods: B01AC22

Darbības mehānisms/farmakodinamiskās īpašības

Prazugrels inhibē trombocītu aktivāciju un agregāciju, tā aktīvajam metabolītam neatgriezeniski saistoties pie P2Y₁₂ tipa ADF receptoriem uz trombocītiem. Tā kā trombocīti ir iesaistīti aterosklerozes trombotisko komplikāciju izraisīšanā un/vai attīstībā, trombocītu funkcijas kavēšana var samazināt kardiovaskulāru gadījumu, piemēram, nāves, miokarda infarkta vai insulta biežumu.

Pēc prazugrela 60 mg piesātinošās devas lietošanas ADF inducētās trombocītu agregācijas inhibīcija sākas pēc 15 minūtēm (5 μM ADF) un 30 minūtēm (20 μM ADF). Prazugrela maksimālā spēja inhibēt ADF inducēto trombocītu agregāciju ir 83 % attiecībā uz 5 μM ADF un 79 % attiecībā uz 20 μM ADF; abos gadījumos 89 % veselo indivīdu un pacientu ar stabili aterosklerozi 1 stundas laikā tiek panākta trombocītu agregācijas inhibīcija vismaz 50 % apjomā. Prazugrela mediētā trombocītu agregācijas inhibīcijas atšķirības starp indivīdiem un vienam cilvēkam ir nelielas (attiecīgi 12 % un 9 %), turklāt tas attiecas gan uz 5 μM, gan 20 μM ADF. Līdzsvara fāzē trombocītu agregācijas inhibīcijas vidējais apjoms attiecībā uz 5 μM ADF un 20 μM ADF bija attiecīgi 74 % un 69 %, un tas tika sasniegts pēc prazugrela 60 mg piesātinošās devas lietošanas un tai sekojošas 10 mg balstdevas lietošanas 3 – 5 dienu garumā. Vairāk nekā 98 % indivīdu balstdevas lietošanas laikā trombocītu agregācija bija inhibēta par ≥ 20 %.

Trombocītu agregācija pakāpeniski atgriezās sākotnējā līmenī 7 – 9 dienu laikā pēc vienreizējas 60 mg prazugrela piesātinošās devas lietošanas un 5 dienu laikā pēc tam, kad bija pārtraukta balstdevas lietošana līdzsvara fāzē.

Pārejas dati: pēc 75 mg klopidogrela lietošanas vienreiz dienā 10 dienu garumā 40 veseli indivīdi pārgāja uz 10 mg prazugrela lietošanu vienreiz dienā ar piesātinošo devu 60 mg vai bez tās. Ar prazugrelu novēroja identisku vai izteiktāku trombocītu agregācijas inhibīciju. Tieša pāreja uz 60 mg piesātinošo devu radīja visstraujāko izteiktākas trombocītu agregācijas inhibīcijas sākumu. Pēc klopidogrela 900 mg piesātinošās devas lietošanas (kopā ar ASS), 56 indivīdi ar AKS tika 14 dienas ārstēti vai nu ar 10 mg prazugrela vienreiz dienā vai 150 mg klopidogrela vienreiz dienā, pēc tam nākamajās 14 dienās pārejot attiecīgi uz 150 mg klopidogrela vai 10 mg prazugrela. Izteiktāka trombocītu agregācijas inhibīcija tika novērota pacientiem, kuri pārgāja uz 10 mg prazugrela, salīdzinot ar pacientiem, kuri tika ārstēti ar 150 mg klopidogrela. Pētījumā 276 AKS slimniekiem, kam tika veikta PKI, pārejot no 600 mg klopidogrela vai placebo piesātinošās sākumdevas, ko lieto slimnīcā pirms koronāras angiogrāfijas, uz 60 mg prazugrela piesātinošo devu, ko lietoja perkutānas koronāras iejaukšanās laikā, konstatēja līdzīgu trombocītu agregācijas inhibīcijas pieaugumu pētījuma 72 stundās.

Klīniskā efektivitāte un drošums

Akūts koronārais sindroms (AKS)

3. fāzes TRITON pētījumā Eflent (prazugrels) tika salīdzināts ar klopidogrelu, abas zāles lietojot kopā ar ASS un citu standarta terapiju. TRITON bija starptautisks, nejaušināts, dubultmaskēts, vairākcentru paralēlu grupu pētījums, kurā piedalījās 13 608 pacienti. Pacienti bija AKS ar mērenu līdz augstu risku, NS, NSTEMI vai STEMI, un viņu aprūpe bija saistīta ar PKI.

Pacienti ar NS/NSTEMI tika pakļauti nejaušināšanai 72 stundu laikā, bet pacienti ar STEMI — 12 stundu līdz 14 dienu laikā no simptomu parādīšanās un pēc koronārās anatomijas noskaidrošanas. Pacientus ar STEMI 12 stundu laikā no simptomu parādīšanās, kam bija plānota primāra PKI, varēja pakļaut nejaušināšanai, nenoskaidrojot koronāro anatomiju. Visiem pacientiem piesātinošo devu varēja lietot jebkurā brīdī pēc nejaušināšanas un 1 stundu pēc tam, kad pacientam bija veikta katetrizācija.

Pacienti, kas pēc nejaušināšanas saņēma prazugrelu (60 mg piesātinošo devu, kam sekoja 10 mg vienreiz dienā) vai klopidogrelu (300 mg piesātinošā deva, kam sekoja 75 mg vienreiz dienā), tika ārstēti vidēji 14,5 mēnešus (maksimāli 15 mēneši kopā ar minimālo 6 mēnešu novērošanas laiku). Pacienti saņēma arī ASS (75 – 325 mg vienreiz dienā). Tienopiridīna lietošana 5 dienu laikā pirms iestāšanās pētījumā bija izslēgšanas kritērijs. Cita veida terapija, piemēram, heparīns un GPIIb/IIIa inhibitori, tika lietota pēc ārsta ieskatiem. Aptuveni 40 % pacientu (katrā ārstēšanas grupā) kā atbalstu PKI procedūrai saņēma GPIIb/IIIa inhibitorus (informācija par lietoto GP IIb/IIIa inhibitoru veidu nav pieejama). Aptuveni 98 % pacientu (katrā ārstēšanas grupā) tieša PKI atbalsta veidā saņēma antitrombīnus (heparīnu, mazmolekulāro heparīnu, bivalirudīnu vai citus līdzekļus).

Pētījuma primārais iznākuma parametrs bija laiks līdz kardiovaskulāras (KV) nāves, neletāla miokarda infarkta (MI) vai neletāla insulta pirmajai izpausmes reizei. Visas AKS populācijas (kombinējot NS/NSTEMI un STEMI grupas) kombinētā kritērija analīze bija veidota tā, lai noteiktu prazugrela statistisku pārākumu salīdzinājumā ar klopidogrelu NS/NSTEMI grupā ($p < 0,05$).

Visa AKS populācija

Eflent uzrādīja labāku iedarbību nekā klopidogrels, samazinot primārā kombinētā iznākuma notikumu skaitu, kā arī iepriekš noteiktu sekundāro kritēriju gadījumu, tostarp stenta trombozes, notikumu skaitu (skatīt 3. tabulu). Prazugrela radītā labvēlīgā ietekme bija vērojama jau pirmajās 3 dienās un saglabājās līdz pētījuma beigām. Labāko efektivitāti pavadīja lielāks masīvas asiņošanas gadījumu skaits (skatīt 4.4. un 4.8. apakšpunktu). Pacientu populācijā ietilpa 92 % baltās rases cilvēku, 26 % sieviešu un 39 % cilvēku, kuru vecums bija ≥ 65 gadi. Ar prazugrelu saistītais ieguvums nebija atkarīgs no citiem akūtas un ilgstošas kardiovaskulāras terapijas veidiem, tostarp heparīna/mazmolekulārā heparīna, bivalirudīna, intravenozi ievadītiem GPIIb/IIIa inhibitoriem, lipīdu koncentrāciju pazeminošiem medikamentiem, bēta blokatoriem un angiotensīnu konvertējošā enzīma inhibitoriem. Prazugrela efektivitāte nebija atkarīga no ASS devas (75 – 325 mg vienreiz dienā). Iekšķīgi lietojamo antikoagulantu, citu antiagregantu un ilgstoši lietojamu NPL lietošana TRITON pētījumā nebija atļauta. Salīdzinot ar klopidogrelu, prazugrels visā AKS populācijā bija saistīts ar retākiem KV nāves, neletāla MI un neletāla insulta gadījumiem, turklāt neatkarīgi no sākotnējiem rādītājiem, piemēram, vecuma, dzimuma, ķermeņa masas, ģeogrāfiskā reģiona, GPIIb/IIIa inhibitoru lietošanas un stenta tipa. Labākus rezultātus pirmām kārtām noteica ievērojami mazāks neletāla MI gadījumu skaits (skatīt 3. tabulu). Pacienti ar diabētu bija būtiski samazināti primārā un visu sekundāro kombinēto vērtēto raksturlielumu biežums.

Pacientiem, kuru vecums bija ≥ 75 gadi, novērotais prazugrela pārākums bija mazāk izteikts nekā pacientiem, kuru vecums bija < 75 gadi. ≥ 75 gadus veciem pacientiem bija palielināts asiņošanas, arī letālas, risks (skatīt 4.2., 4.4. un 4.8. apakšpunktu). ≥ 75 gadus veci pacienti, kuriem prazugrela sniegtais guvums bija izteiktāks, bija pacienti ar cukura diabētu, STEMI, lielāku stenta trombozes risku vai recidivējošiem notikumiem.

Primārā kombinētā vērtētā raksturlieluma gadījumu biežums nebija mazāks pacientiem, kam anamnēzē bija TIA vai išēmisks insults vairāk nekā 3 mēnešus pirms terapijas ar prazugrelu.

3. tabula. Pacienti ar iznākuma gadījumiem TRITON primārajā analīzē

Iznākuma notikumi	Prazugrels + ASS	Klopidogrels +ASS	Bīstamības koeficients (BK) (95 % TI)	p-vērtība
Visa AKS populācija	(N=6813) %	(N=6795) %		
Primārie kombinētie iznākuma notikumi Kardiovaskulāra (KV) nāve, neletāls MI vai neletāls insults	9,4	11,5	0,812 (0,732, 0,902)	< 0,001
Primārie atsevišķie iznākuma notikumi				
KV nāve	2,0	2,2	0,886 (0,701; 1,118)	0,307
Neletāls MI	7,0	9,1	0,757 (0,672; 0,853)	< 0,001
Neletāls insults	0,9	0,9	1,016 (0,712; 1,451)	0,930
UA/NSTEMI	(N=5044) %	(N=5030) %		
Primārie kombinētie iznākuma notikumi KV nāve, neletāls MI vai neletāls insults	9,3	11,2	0,820 (0,726; 0,927)	0,002
KV nāve	1,8	1,8	0,979 (0,732; 1,309)	0,885
Neletāls MI	7,1	9,2	0,761 (0,663; 0,873)	< 0,001
Neletāls insults	0,8	0,8	0,979 (0,633; 1,513)	0,922
STEMI	(N=1769) %	(N=1765) %		
Primārie kombinētie iznākuma notikumi KV nāve, neletāls MI vai neletāls insults	9,8	12,2	0,793 (0,649; 0,968)	0,019
KV nāve	2,4	3,3	0,738 (0,497; 1,094)	0,129
Neletāls MI	6,7	8,8	0,746 (0,588; 0,948)	0,016
Neletāls insults	1,2	1,1	1,097 (0,590; 2,040)	0,770

Visā AKS populācijā katra sekundārā kritērija analīzē liecināja par prazugrela ievērojamu pārākumu ($p < 0,001$), salīdzinot ar klopidogrelu. Pie šiem kritērijiem piederēja iespējama stenta tromboze pētījuma beigās (0,9 % salīdzinājumā ar 1,8 %; BK 0,498; TI 0,364; 0,683); KV nāve, neletāls MI vai steidzama mērķa asinsvadu revaskularizācija 30 dienu laikā (5,9 % salīdzinājumā ar 7,4 %; BK 0,784; TI 0,688; 0,894); nāve jebkāda iemesla dēļ, neletāls MI vai neletāls insults līdz pētījuma beigām (10,2 % salīdzinājumā ar 12,1 %; BK 0,831; TI 0,751; 0,919); KV nāve, neletāls MI, neletāls insults vai atkārtota stacionēšana kardiālas išēmijas dēļ līdz pētījuma beigām (11,7 % salīdzinājumā ar 13,8 %; BK 0,838; TI 0,762; 0,921). Visu cēloņu izraisītas nāves gadījumu analīzē neparādīja nozīmīgu atšķirību starp prazugrelu un klopidogrelu visā AKS populācijā (2,76% salīdzinājumā ar 2,90%), NS/NSTEMI populācijā (2,58% salīdzinājumā ar 2,41%) un STEMI populācijā (3,28% salīdzinājumā ar 4,31%).

15 mēnešu novērošanas periodā prazugrels bija saistīts ar stenta trombozes gadījumu skaita samazinājumu par 50 %. Stenta trombozes gadījumu skaita samazinājums ar Efient tika novērots gan agrīnā fāzē, gan pēc 30 dienām, turklāt gan ar metāla, gan zāles izdalošajiem stentiem.

Analīzē, kurā iekļāva datus par pacientiem, kuri bija izdzīvojuši pēc išēmiska gadījuma, prazugrels bija saistīts ar sekojošo primāro vērtēto raksturlielumu biežuma samazinājumu (7,8 % prazugrela grupā salīdzinājumā ar 11,9 % klopidogrela grupā).

Lai gan ar prazugrelu bija saistīts lielāks skaits asiņošanas gadījumu, kombinētu vērtēto raksturlielumu analīzē, vērtējot nāvi jebkāda cēloņa dēļ, neletālu miokarda infarktu, neletālu insultu un ar KAŠ nesaistītu masīvu asiņošanu (pēc TIMI), Efient uzrādīja labākus rezultātus nekā klopidogrels (bīstamības koeficients 0,87; 95 % TI 0,79–0,95; $p=0,004$). TRITON pētījumā uz katriem 1000 ar Efient ārstētiem pacientiem bija par 22 pacientiem ar miokarda infarktu mazāk un par 5 pacientiem ar masīvu asiņošanu (pēc TIMI), kas nebija saistīta ar KAŠ, vairāk, salīdzinot ar pacientiem, kurus ārstēja ar klopidogrelu.

Farmakodinamiskā/ farmakogenomā pētījuma rezultāti ar 720 AKS PKI pacientiem no Āzijas pierādīja, ka augstāks trombocītu inhibīcijas līmenis ir sasniegts ar prazugrelu salīdzinājumā ar klopidogrelu un, ka prazugrela 60 mg - piesātinošā deva/ 10 mg - balstdeva ir piemērota dozēšanas shēma pacientiem no Āzijas ar ķermeņa masu vismaz 60 kg un vecumā mazāk par 75 gadiem (skatīt 4.2. apakšpunktu).

30 mēnešu pētījumā (TRILOGY–ACS), kurā 9326 pacientiem ar NS/NSTEMI AKS tika medicīniski kontrolēti bez revaskularizācijas (neregistrēta indikācija), prazugrels, salīdzinot ar klopidogrelu, nozīmīgi nemazināja saliktā vērtētā raksturlieluma (KV nāves, MI vai insulta) biežumu. Masīvas asiņošanas pēc TIMI (ietverot dzīvību apdraudošu, letālu un IKA) biežums bija līdzīgs ar prazugrelu un klopidogrelu ārstētiem pacientiem. Pacienti, kas ir ≥ 75 gadus veci, vai kuru ķermeņa masa ir mazāka par 60 kg ($N=3022$), tika randomizēti 5 mg prazugrela saņemšanai. Tāpat kā < 75 gadus veciem pacientiem ar ķermeņa masu ≥ 60 kg, kas tika ārstēti ar 10 mg prazugrela, KV iznākums 5 mg prazugrela un 75 mg klopidogrela lietotājiem neatšķīrās. Masīvas asiņošanas biežums bija līdzīgs pacientiem, kas ārstēti ar 5 mg prazugrela, un tiem, kas saņēma 75 mg klopidogrela. 5 mg prazugrela nodrošināja lielāku antitrombotisko efektu nekā 75 mg klopidogrela. Pacientiem, kas ir ≥ 75 gadus veci, un pacientiem, kuru ķermeņa masa ir < 60 kg, prazugrels jālieto piesardzīgi (skatīt 4.2., 4.4. un 4.8. apakšpunktu).

30 dienas ilgā pētījumā (ACCOAST pētījums), kurā piedalījās 4033 pacienti ar NSTEMI ar paaugstinātu troponīna koncentrāciju, kuriem 2 līdz 48 stundu laikā pēc nejaušināšanas bija paredzēta koronārā angiogrāfija ar sekojošu PKI, pētāmajām personām, kurām tika lietota 30 mg prazugrela piesātinošā deva vidēji 4 stundas pirms koronārsās angiogrāfijas, kurai sekoja 30 mg piesātinošās devas lietošana PKI laikā ($n=2037$), bija palielināts ar KAŠ nesaistīts periprocedurālas asiņošanas risks un nebija konstatējams papildu ieguvums salīdzinājumā ar pacientiem, kuriem tika lietota 60 mg piesātinošā deva PKI laikā ($n=1996$). Konkrēti, prazugrels būtiski nesamazināja kombinētā mērķa kritērija, kas ietvēra kardiovaskulāru (KV) nāvi, miokarda infarktu (MI), insultu, neatliekamu revaskularizāciju (NR) un neatliekamu glikoproteīna (GP) IIb/IIIa inhibitora lietošanu 7 dienu laikā pēc nejaušināšanas, biežumu pētāmajām personām, kuras saņēma prazugrelu pirms koronārās angiogrāfijas, salīdzinājumā ar pacientiem, kuri saņēma pilnu prazugrela sākumdevu PKI laikā, un visām pētāmajām personām, kurām prazugrels tika lietots pirms koronārās angiogrāfijas, salīdzinājumā ar pacientiem, kuriem tika lietota pilna prazugrela piesātinošā deva PKI laikā, 7 dienu laikā pēc nejaušināšanas būtiski biežāk konstatēja galveno drošuma vērtēšanas kritēriju, proti, masīvu asiņošanu pēc TIMI (notikumi, kas ir vai nav saistīti ar KAŠ) visiem ārstētiem pacientiem. Tādēļ pacientiem ar NS/NSTEMI, kuriem 48 stundu laikā pēc uzņemšanas stacionārā veic koronāro angiogrāfiju, piesātinošā deva jālieto PKI laikā (skatīt 4.2., 4.4. un 4.8. apakšpunktu).

Pediatriskā populācija

3. fāzes pētījumā TADO salīdzināja prazugrela (n=171) un placebo (n=170) lietošanu 2 līdz 18 gadus veciem sirpjveida šūnu anēmijas pacientiem vazookluzīvas krīzes mazināšanai. Pētījumā netika sasniegts neviens primārais vai sekundārais mērķa kritērijs. Kopumā šajā pacientu populācijā netika iegūti jauni dati par prazugrela lietošanas drošumu monoterapijas veidā.

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Prazugrels ir prekursors, un *in vivo* tas strauji metabolizējas aktīvajā metabolītā un neaktīvajos metabolītos. Aktīvā metabolīta iedarbības (AUC) atšķirības starp indivīdiem un vienam indivīdam ir nelielas (attiecīgi 27 % un 19 %). Prazugrela farmakokinētika veseliem indivīdiem, pacientiem ar stabilu aterosklerozi un pacientiem, kam veic perkutānu koronāro iejaukšanos, ir līdzīga.

Uzsūkšanās

Prazugrela uzsūkšanās un metabolisms norit strauji, un aktīvā metabolīta maksimālā koncentrācija plazmā (C_{max}) tiek sasniegta aptuveni 30 minūtēs. Aktīvā metabolīta iedarbība (AUC) terapeitisko devu robežās pastiprinās proporcionāli. Pētījumā, kurā piedalījās veseli cilvēki, trekna maltīte ar lielu kaloriju daudzumu aktīvā metabolīta AUC neietekmēja, bet C_{max} samazinājās par 49 %, un laiks līdz C_{max} sasniegšanai (T_{max}) palielinājās no 0,5 līdz 1,5 stundām. TRITON pētījumā Efient lietoja neatkarīgi no ēdienreizēm. Tādēļ Efient var lietot neatkarīgi no ēdiena uzņemšanas, tomēr visstraujāko darbības sākumu var panākt, lietojot prazugrela piesātinošo devu tukšā dūšā (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Izkliede

Aktīvā metabolītā saistīšanās ar cilvēka seruma albumīniem (4 % buferšķīdums) bija 98 %.

Biotransformācija

Pēc iekšķīgas lietošanas prazugrels plazmā nav konstatējams. Zarnās tas strauji hidrolizējas un pārvēršas tiolaktonā, kas vienā citohroma P450 metabolisma etapā tiek pārveidots aktīvajā metabolītā; šajā procesā iesaistīti galvenokārt CYP3A4 un CYP2B6 un — mazākā mērā — CYP2C9 un CYP2C19. Pēc tam aktīvais metabolīts S-metilācijas vai konjugācijas ar cisteīnu ceļā tiek metabolizēts divos neaktīvos savienojumos.

Veseliem indivīdiem, pacientiem ar stabilu aterosklerozi un pacientiem ar AKS, kuri saņēma Efient, CYP3A5, CYP2B6, CYP2C9 un CYP2C19 ģenētiskās variācijas neatstāja būtisku ietekmi uz prazugrela farmakokinētiku vai tā spēju kavēt trombocītu agregāciju.

Eliminācija

Aptuveni 68 % no prazugrela devas izdalās ar urīnu, bet 27 % — ar izkārņojumiem neaktīvu metabolītu veidā. Aktīvā metabolīta eliminācijas pusperiods ir aptuveni 7,4 stundas (2 – 15 stundas).

Farmakokinētika īpašās pacientu grupās

Gados vecāki pacienti

Pētījumā, kurā piedalījās veseli cilvēki 20 – 80 gadu vecumā, vecums būtiski neietekmēja prazugrela farmakokinētiku vai tā spēju inhibēt trombocītu agregāciju. Lielā 3. fāzes klīniskajā pētījumā aktīvā metabolīta vidējais prognozētais efekts (AUC) ļoti veciem pacientiem (≥ 75 gadi) bija par 19 % lielāks nekā pacientiem, kuru vecums bija < 75 gadi. Ņemot vērā iespējamo asiņošanas risku šajā populācijā, prazugrels piesardzīgi jālieto pacientiem, kuru vecums ir ≥ 75 gadi (skatīt 4.2. un 4.4. apakšpunktu). Pētījumā stabilas aterosklerozes gadījumā vidējais AUC aktīvam metabolītam pacientiem vecumā ≥ 75 gadiem, kuri lietoja 5 mg prazugrela bija apmēram puse no AUC, ko novēroja pacientiem pēc 10 mg prazugrela lietošanas vecumā < 65 gadiem, un 5 mg prazugrela antitrombotiskā aktivitāte bija samazināta bet ne vājāka salīdzinot ar 10 mg prazugrela.

Aknu darbības traucējumi

Pacientiem ar viegli vai mēreni pavājinātu aknu darbību (*Child-Pugh* A vai B kategorija) devas pielāgošana nav nepieciešama. Pacientiem ar viegliem līdz mēreniem aknu darbības traucējumiem prazugrela farmakokinētika un tā spēja inhibēt trombocītu agregāciju bija tāda pati kā veseliem indivīdiem. Prazugrela farmakokinētika un farmakodinamika pacientiem ar izteikti pavājinātu aknu darbību nav pētīta. Prazugrelu nedrīkst lietot pacientiem ar izteiktiem aknu darbības traucējumiem (skatīt 4.3. apakšpunktu).

Nieru darbības traucējumi

Pacientiem ar nieru darbības traucējumiem, tostarp pacientiem ar nieru slimību terminālā stadijā (NSTS), devas pielāgošana nav nepieciešama. Pacientiem ar mēreniem nieru darbības traucējumiem (GFĀ 30- < 50 ml/min/1,73 m²) prazugrela farmakokinētika un tā spēja inhibēt trombocītu agregāciju bija tāda pati kā veseliem indivīdiem. Arī pacientiem ar NSTS, kam bija nepieciešama hemodialīze, prazugrela izraisītā trombocītu agregācijas inhibīcija bija tāda pati kā veseliem indivīdiem, lai gan pacientiem ar NSTS bija attiecīgi par 51 % un 42 % zemāka aktīvā metabolīta C_{max} un AUC.

Ķermeņa masa

Prazugrela aktīvā metabolīta vidējais efekts (AUC) veseliem cilvēkiem un pacientiem ar ķermeņa masu < 60 kg ir aptuveni par 30 – 40 % lielāks nekā pacientiem ar ķermeņa masu ≥ 60 kg. Iespējamā asiņošanas riska dēļ šajā populācijā prazugrels pacientiem ar ķermeņa masu < 60 kg jālieto piesardzīgi (skatīt 4.4. apakšpunktu). Pētījumā ar stabilu aterosklerozi vidējais AUC aktīvajam metabolītam pacientiem ar ķermeņa masu < 60 kg un lietojot 5 mg prazugrela, bija par 38% zemāks, salīdzinot ar pacientiem, kuru ķermeņa masa ≥ 60 kg un lietojot 10 mg prazugrela, un 5 mg antitrombotiskā aktivitāte bija līdzvērtīga 10 mg antitrombotiskajai aktivitātei.

Etniskā piederība

Klīniskās farmakoloģijas pētījumos pēc korekcijām attiecībā uz ķermeņa masu aktīvā metabolīta AUC indivīdiem no Ķīnas, Japānas un Korejas bija par 19 % lielāks nekā baltās rases pārstāvjiem, un šī parādība dominējoši bija saistīta ar lielāku efektu pacientiem no Āzijas, kuru ķermeņa masa bija < 60 kg. Iedarbība starp indivīdiem no Ķīnas, Japānas un Korejas neatšķīrās. Afrikāņu un spāņu rases pārstāvjiem šo zāļu efekts bija mazāks nekā baltās rases pārstāvjiem. Devas pielāgošana, pamatojoties tikai uz etnisko piederību, netiek ieteikta.

Dzimums

Runājot par veseliem indivīdiem, prazugrela farmakokinētika vīriešiem un sievietēm ir vienāda.

Pediatriskā populācija

Prazugrela farmakokinētika un farmakodinamika pediatrikajā populācijā nav novērtēta (skatīt 4.2. apakšpunktu).

5.3. Preklīniskie dati par drošumu

Neklīniskajos standartpētījumos iegūtie dati par farmakoloģisko drošumu, atkārtotu devu toksicitāti, genotoksicitāti, iespējamu kancerogenitāti un toksisku ietekmi uz reproduktivitāti neliecina par īpašu risku cilvēkam.

Neklīniskajos standartpētījumos iedarbībunovēroja vienīgi tad, ja izmantotās devas un iedarbības ilgums pārsniedza cilvēkam maksimāli pieļaujamos. Tas liecina, ka klīniskajā praksē šī iedarbība nav būtiska.

Embriofetālās attīstības toksikoloģijas pētījumos ar žurkām un trušiem netika konstatēta kroplību veidošanās prazugrela dēļ. Ar ļoti lielu devu (> 240 reizu pārsniedzot cilvēkiem ieteikto balstdevu dienā, rēķinot mg/m²), kas ietekmēja mātītes ķermeņa masu un/vai barības uzņemšanu, novēroja nedaudz samazinātu mazuļu svaru (salīdzinājumā ar kontroles grupu). Pre- un postnatālajos pētījumos ar žurkām mātītes ārstēšana neietekmēja atvašu reproduktīvo attīstību, lietojot devas, kas līdz pat 240 reizu pārsniedza cilvēkam ieteikto dienas balstdevu (rēķinot mg/m²).

2 gadu pētījumā ar žurkām, kurā lietoja prazugrelu devās, kas vairāk nekā 75 reizes pārsniedza cilvēkam ieteikto terapeitisko iedarbību (pamatojoties uz aktīvā un svarīgāko cilvēka organismā cirkulējošo metabolītu koncentrāciju plazmā), netika novēroti ar šo savienojumu saistīti audzēji. Pelēm, kas 2 gadus saņēma lielas zāļu devas (> 75 reizes pārsniedzot iedarbību cilvēkiem), biežāk novēroja audzējus (hepatocelulāras adenomas), taču tos uzskatīja par prazugrela izraisīto enzīmu inducēšanas sekām. Grauzējiem specifiskā aknu audzēju veidošanās un zāļu izraisītā enzīmu indukcija ir labi dokumentēta literatūrā. Aknu audzēju biežuma palielināšanos pelēm, lietojot prazugrelu, neuzskata par vērā ņemamu risku cilvēkiem.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

Tabletes kodols:

Mikrokristāliskā celuloze

Mannīts (E421)

Kroskarmelozes nātrija sāls

Hipromeloze (E464)

Magnija stearāts

Apvalks:

Laktozes monohidrāts

Hipromeloze (E464)

Titāna dioksīds (E171)

Triacefīns (E1518)

Sarkanais dzelzs oksīds (E172) {tikai Efient 10 mg}

Dzeltenais dzelzs oksīds (E172)

Talks

6.2. Nesaderība

Nav piemērojama.

6.3. Uzglabāšanas laiks

Efient 10 mg:
3 gadi.

Efient 5 mg:
2 gadi.

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Zālēm nav nepieciešami īpaši temperatūras uzglabāšanas apstākļi. Uzglabāt oriģinālajā iepakojumā, lai pasargātu no gaisa un mitruma.

6.5. Iepakojuma veids un saturs

Alumīnijas folijas blisteri kastītēs, kurās ir 14, 28, 30, 30 (x1), 56, 84, 90 (x1) vai 98 tabletes.
Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai

Nav īpašu prasību.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

SUBSTIPHARM
24 rue Erlanger
75016 Paris
Francija

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

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

9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS / PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums : 2009. 25. februāris
Pēdējās pārreģistrācijas datums: 2013. 13. novembris

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē <http://www.ema.europa.eu>.

II PIELIKUMS

- A. RAŽOTĀJS(-I), KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI**
- B. IZSNEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI**
- C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS**
- D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU**

A. RAŽOTĀJS(-I), KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI

Ražotāja(-u), kas atbild par sērijas izlaidi, nosaukums un adrese

Daiichi Sankyo Europe GmbH
Luitpoldstrasse 1
85276 Pfaffenhofen
Vācija

B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI

Recepšu zāles.

C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS

- **Periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums (PSUR)**

Šo zāļu periodiski atjaunojamo drošuma ziņojumu iesniegšanas prasības ir norādītas Eiropas Savienības atsauces datumu un periodisko ziņojumu iesniegšanas biežuma sarakstā (*EURD* sarakstā), kas sagatavots saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 107.c panta 7. punktu, un visos turpmākajos saraksta atjauninājumos, kas publicēti Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē.

D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU

- **Riska pārvaldības plāns (RPP)**

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāveic nepieciešamās farmakovigilances darbības un pasākumi, kas sīkāk aprakstīti reģistrācijas pieteikuma 1.8.2. modulī iekļautajā apstiprinātajā RPP un visos turpmākajos atjaunotajos apstiprinātajos RPP.

Papildināts RPP jāiesniedz:

- pēc Eiropas Zāļu aģentūras pieprasījuma;
- ja ieviesti grozījumi riska pārvaldības sistēmā, jo īpaši gadījumos, kad saņemta jauna informācija, kas var būtiski ietekmēt ieguvumu/riska profilu, vai nozīmīgu (farmakovigilances vai riska mazināšanas) rezultātu sasniegšanas gadījumā.

- **Riska mazināšanas papildu pasākumi**

Reģistrācijas apliecības īpašniekam visiem ārstiem, kuri varētu būt iesaistīti pacientu ārstēšanā ar prazugrelu, jāpiegādā apmācības materiāls. Šī materiāla izplatīšanas formāts un veids jāapspiež ar attiecīgajām zinātniskajām biedrībām. Par šīs apspriedes rezultātiem, kā arī par materiāliem, kur tas nepieciešams, jāvienojas ar valsts atbildīgo iestādi. Materiāliem jābūt pieejamiem pirms zāļu izplatīšanas sākšanas katrā dalībvalstī.

Mācību materiālam jāietver:

- zāļu apraksta kopija,
- īpaša uzmanība jāpievērš šādiem faktiem:
 - smagas, hemorāģiskas blakusparādības biežāk ir pacientiem ≥ 75 gadu vecumā (arī letālas blakusparādības) vai tiem, kuri sver < 60 kg,
 - ārstēšana ar prazugrelu parasti nav ieteicama ≥ 75 gadus veciem pacientiem,
 - ja pēc tam, kad ārstējošais ārsts ir rūpīgi izvērtējis individuālo ieguvuma un riska attiecību un ārstēšana ≥ 75 gadus vecu pacientu grupā tiek uzskatīta par nepieciešamu, pēc 60 mg piesātināšanās devas ir jāparaksta samazināta 5 mg balstdeva;
 - pacientiem, kuri sver < 60 kg, jālieto samazināta balstdeva 5 mg.

III PIELIKUMS

MARĶĒJUMA TEKSTS UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

A. MARĶĒJUMA TEKSTS

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

5 mg APVALKOTO TABLEŠU KASTĪTE

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Efient 5 mg apvalkotās tabletes
prasugrel

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra tablete satur 5 mg prazugrela (hidrohlorīda veidā)

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Satur laktozi. Sīkāku informāciju skat. lietošanas instrukcijā.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

14 apvalkotās tabletes
28 apvalkotās tabletes
30 x 1 apvalkotā tablete
56 apvalkotās tabletes
84 apvalkotās tabletes
90 x 1 apvalkotā tablete
98 apvalkotās tabletes
30 apvalkotās tabletes

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Iekšķīgai lietošanai

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt oriģinālajā iepakojumā, lai pasargātu no gaisa un mitruma.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

SUBSTIPHARM
24 rue Erlanger
75016 Paris
Francija

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/08/503/001 14 apvalkotās tabletes
EU/1/08/503/002 28 apvalkotās tabletes
EU/1/08/503/003 30 x 1 apvalkotā tablete
EU/1/08/503/004 56 apvalkotās tabletes
EU/1/08/503/005 84 apvalkotās tabletes
EU/1/08/503/006 90 x 1 apvalkotā tablete
EU/1/08/503/007 98 apvalkotās tabletes
EU/1/08/503/015 30 apvalkotās tabletes

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

Recepšu zāles.

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Efient 5 mg

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ BLISTERA VAI PLĀKSNĪTES

5 mg APVALKOTO TABLEŠU BLISTERIS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Efient 5 mg apvalkotās tabletes
prasugrel

2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS

SUBSTIPHARM (Logo)

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. CITA

<P, O, T, C, Pk, S, Sv>

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

10 mg APVALKOTO TABLEŠU KASTĪTE

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Efient 10 mg apvalkotās tabletes
prasugrel

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra tablete satur 10 mg prazugrela (hidrohlorīda veidā)

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Satur laktozi. Sīkāku informāciju skat. lietošanas instrukcijā.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

14 apvalkotās tabletes
28 apvalkotās tabletes
30 x 1 apvalkotā tablete
56 apvalkotās tabletes
84 apvalkotās tabletes
90 x 1 apvalkotā tablete
98 apvalkotās tabletes
30 apvalkotās tabletes

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

Iekšķīgai lietošanai

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8 DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt oriģinālajā iepakojumā, lai pasargātu no gaisa un mitruma.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

SUBSTIPHARM
24 rue Erlanger
75016 Paris
Francija

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/08/503/008 14 apvalkotās tabletes
EU/1/08/503/009 28 apvalkotās tabletes
EU/1/08/503/010 30 x 1 apvalkotā tablete
EU/1/08/503/011 56 apvalkotās tabletes
EU/1/08/503/012 84 apvalkotās tabletes
EU/1/08/503/013 90 x 1 apvalkotā tablete
EU/1/08/503/014 98 apvalkotās tabletes
EU/1/08/503/016 30 apvalkotās tabletes

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

Recepšu zāles.

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Efient 10 mg

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ BLISTERA VAI PLĀKSNĪTES

10 mg APVALKOTO TABLEŠU BLISTERIS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Efient 10 mg apvalkotās tabletes
prasugrel

2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS

SUBSTIPHARM (Logo)

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. CITA

<P, O, T, C, Pk, S, Sv>

B. LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

Lietošanas instrukcija: informācija lietotājam

Efient 10 mg apvalkotās tabletes Efient 5 mg apvalkotās tabletes prasugrel

Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicājiet ārstam vai farmaceitam.
- Šīs zāles ir parakstītas tikai Jums. Nedodiet tās citiem. Tās var nodarīt ļaunumu pat tad, ja šiem cilvēkiem ir līdzīgas slimības pazīmes.
- Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

Šajā instrukcijā varat uzzināt:

1. Kas ir Efient un kādam nolūkam tās lieto
2. Kas Jums jāzina pirms Efient lietošanas
3. Kā lietot Efient
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt Efient
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

1. Kas ir Efient un kādam nolūkam tās lieto

Efient aktīvā viela ir prazugrels un tās pieder zāļu grupai, ko dēvē par trombocītu agregācijas inhibitoriem. Trombocīti ir ļoti nelielas šūnu daļiņas, kas cirkulē asinīs. Ja asinsvads ir bojāts, piemēram, tajā ir iegriezums, trombocīti salīp, lai palīdzētu izveidot asins recekli (trombu). Tādēļ trombocīti ir ļoti svarīgi, lai palīdzētu apturēt asiņošanu. Ja recekļi veidojas asinsvadā ar sacietējušām sienām, piemēram, artērijā, tie var būt ļoti bīstami, jo var pārtraukt asins apgādi, izraisot sirdslēkmi (miokarda infarktu), insultu vai nāvi. Recekļi artērijās, pa kurām asinis nonāk sirdī, var arī mazināt sirds asins apgādi, izraisot nestabilu stenokardiju (stipras sāpes krūtīs).

Efient kavē trombocītu salīpšanu un tādējādi mazina asins recekļa izveidošanās iespējamību.

Jums ir parakstīts Efient, jo Jums jau ir bijusi sirdslēkme vai nestabila stenokardija un Jums ir veikta ārstēšana, izmantojot procedūru, ar kuras palīdzību atver bloķētās sirds artērijas. Jums var būt ievietots arī viens vai vairāki stenti, lai bloķēto vai sašaurināto artēriju, kas piegādā asinis sirdij, palīdzētu turēt atvērtu. Efient mazina iespēju, ka Jums varētu būt vēl viena sirdslēkme vai insults vai ka kāds no šiem aterosklerotiskajiem traucējumiem varētu būt par iemeslu Jūsu nāvei. Jūsu ārsts liks Jums lietot arī acetilsalicilskābi (piem., aspirīnu), kas ir vēl viens trombocītu agregācijas inhibitors.

2. Kas Jums jāzina pirms Efient lietošanas

Nelietojiet Efient šādos gadījumos:

- Ja Jums ir alerģija pret prazugrelu vai kādu citu (6. punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu. Alerģisku reakciju var atpazīt pēc izsitumiem, niezes, sejas pietūkuma, lūpu pietūkuma vai elpas trūkuma. Jā tā noticis ar Jums, pastāstiet to savam ārstam **nekavējoties**;
- ja Jums ir veselības stāvoklis, kas pašreiz izraisa asiņošanu, piemēram, asiņošana kuņģī vai zarnās;
- ja Jums jebkad ir bijis insults vai pārejoša išēmijas lēkme (TIL);
- ja Jums ir smaga aknu slimība.

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

• Pirms Efient lietošanas

Pirms Efient lietošanas konsultējieties ar ārstu.

Ja uz Jums var attiecināt jebkuru no tālāk minētajām situācijām, Jums pirms Efient lietošanas jāpastāsta par to ārstam:

- Ja Jums ir palielināts asiņošanas risks, piemēram:
 - Jums ir 75 vai vairāk gadu. Jūsu ārstam jāparaksta 5 mg dienas deva, jo pacientiem pēc 75 gadu vecuma ir lielāks asiņošanas risks;
 - Jums nesen bijusi nopietna trauma;
 - Jums nesen veikta ķirurģiska operācija (tostarp dažas zobārstniecības procedūras);
 - Jums ir nesen bijusi vai atkārtota asiņošana kuņģī vai zarnās (piem., kuņģa čūla, vai polipi resnajā zarnā);
 - Jūsu ķermeņa masa ir mazāka par 60 kg. Ja Jūsu ķermeņa masa ir mazāka par 60 kg, Jūsu ārstam Jums jāparaksta 5 mg Efient dienas deva;
 - Jums ir nieru slimība vai mēreni izteikti aknu darbības traucējumi;
 - Jūs lietojat noteikta veida zāles (skat. "Citas zāles un Efient" tālāk);
 - Jums nākamo septiņu dienu laikā ir paredzēta ķirurģiska operācija (tostarp dažas zobārstniecības procedūras). Palielinātā asiņošanas riska dēļ Jūsu ārsts var vēlēties, lai Jūs uz laiku pārtraucat lietot Efient;
- Ja Jums ir bijušas alerģiskas reakcijas (paaugstināta jutība) pret klopidogrelu vai kādu citu antitrombotisko līdzekli lūdzu, pastāstiet to savam ārstam pirms ārstēšanas sākšanas ar Efient. Ja lietojot Efient Jums rodas alerģiskas reakcijas, kas atpazīstamas pēc izsitumiem, niezes, sejas pietūkuma, lūpu pietūkuma vai elpas trūkuma, Jums tas **nekavējoties** jāpastāsta ārstam.
- **Efient lietošanas laikā**

Jums nekavējoties jāpastāsta ārstam, ja Jums rodas medicīnisks stāvoklis, kas ietver drudzi un zilumu veidošanos zem ādas, kas var izpausties kā sarkani punkti ar neizskaidrojumu izteiktu nogurumu vai bez tā, apjukumu, ādas vai acu iekrāsošanos dzeltenā krāsā (dzelti), ko dēvē par trombotisko trombocitopēnisko purpuru (jeb TTP (skatīt apakšpunktu 4. „Iespējamās blakusparādības”).

Bērni un pusaudži

Efient nedrīkst lietot bērni un pusaudži līdz 18 gadu vecumam.

Citas zāles un Efient

Pastāstiet ārstam vai farmaceitam par visām zālēm, kuras lietojat pēdējā laikā, esat lietojis vai varētu lietot, ieskaitot zāles, ko var iegādāties bez receptes, uztura bagātinātājus un augu valsts līdzekļus.

Īpaši svarīgi ir pastāstīt ārstam, ja Jūs tiekat ārstēts ar:

- klopidogrelu (trombocītu agregācijas inhibitori),
- varfarīnu (antikoagulanti),
- nesteroidajiem pretiekaisuma līdzekļiem sāpju un drudža novēršanai (piemēram, ibuprofēns, naproksēns, etorikoksībs).

Lietojot kopā ar Efient, šīs zāles var palielināt asiņošanas risku.

Izstāstiet ārstam, ja Jūs lietojat morfīnu vai citus opioīdus (spēcīgu sāpju ārstēšanai).

Citas zāles Efient terapijas laikā drīkst lietot tikai tad, ja ārsts Jums to atļauj.

Grūtniecība un barošana ar krūti

Pastāstiet ārstam, ja Jums iestājas grūtniecība vai plānojat grūtniecību, kamēr lietojat Efient. Jūs drīkstat lietot Efient tikai pēc tam, kad ar ārstu ir pārrunāts iespējamais ieguvums un iespējamais risks Jūsu nedzimušajam bērnam.

Ja Jūs esat grūtniece vai barojat bērnu ar krūti, ja domājat, ka Jums varētu būt grūtniecība vai plānojat grūtniecību, pirms šo zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu.

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

Nav domājams, ka Efient varētu ietekmēt Jūsu spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus.

Efient satur laktozi un nātriju

Ja ārsts ir teicis, ka Jums ir kāda cukura nepanesība, pirms lietojat šīs zāles, konsultējieties ar ārstu.

Šīs zāles satur mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg) katrā tablete, - būtībā tās ir “nātriju nesaturošas”.

3. Kā lietot Efient

Vienmēr lietojiet šīs zāles tieši tā, kā ārsts Jums teicis. Neskaidrību gadījumā vaicāriet ārstam vai farmaceitam.

Parastā Efient deva ir 10 mg dienā. Jūs uzsāksiet ārstēšanu ar vienreizēju 60 mg devu.

Ja Jūsu ķermeņa masa ir mazāka par 60 kg vai ja esat vecāks par 75 gadiem, deva ir 5 mg Efient dienā.

Jūsu ārsts arī liks Jums lietot acetilsalicilskābi un noteiks precīzu lietojamo devu (parasti 75 – 325 mg dienā).

Efient var lietot ēšanas laikā vai neatkarīgi no tās. Lietojiet zāļu devu aptuveni vienā un tajā pašā laikā katru dienu. Nesasmalciniet un nesadaliet tableti.

Ir svarīgi, lai Jūs pastāstītu ārstam, zobārstam un farmaceitam, ka lietojat Efient.

Ja esat lietojis Efient vairāk nekā noteikts

Nekavējoties sazinieties ar ārstu vai slimnīcu, jo Jums var būt pārmērīgas asiņošanas risks. Jums jāuzrāda ārstam Efient iepakojums.

Ja esat aizmirsis lietot Efient

Ja esat aizmirsis ieplānoto dienas devu, lietojiet Efient, kad par to atceraties. Ja esat aizmirsis devu uz visu dienu, vienkārši atsāciet lietot Efient parastajā devā nākamajā dienā. Nelietojiet dubultu devu, lai aizvietotu aizmirsto devu. 14, 28, 56 84 un 98 tablešu iepakojumi ļauj noskaidrot, kurā dienā Jūs pēdējoreiz lietojāt Efient tableti, izmantojot uz blistera uzdrukāto kalendāru.

Ja pārtraucat lietot Efient

Nepārtrauciet lietot Efient bez ārsta ziņas: ja Jūs pārāk ātri pārtrauksiet Efient lietošanu, Jums var palielināties sirds lēkmju risks.

Ja Jums ir kādi jautājumi par šo zāļu lietošanu, jautājiet ārstam vai farmaceitam.

4. Iespējamās blakusparādības

Tāpat kā visas zāles, šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas.

Ja novērojat kādu no turpmāk minētajām blakusparādībām, nekavējoties sazinieties ar savu ārstu:

- pēkšņš notirpums vai nespēks rokā, kājā vai sejas zonā, īpaši, ja tas izpaužas tikai vienā ķermeņa pusē;
- pēkšņš apmulsums, apgrūtināta runāšana vai spēja saprast citus cilvēkus;
- pēkšņi apgrūtināta staigāšana vai līdzsvara vai koordinācijas zudums;
- pēkšņš reibonis vai pēkšņas stipras galvassāpes bez zināma iemesla.

Visas iepriekš minētās pazīmes var liecināt par insultu. Insults ir retāka Efient blakusparādība pacientiem, kuriem nekad nav bijis insulta vai pārejošas išēmijas lēkmes (TIL- tranzitora išēmiska lēkme).

Tāpat nekavējoties sazinieties ar savu ārstu, ja pamanāt kādu no šiem simptomiem:

- drudzis un zilumu veidošanās zem ādas, kas var izpausties kā sarkani punkti ar neizskaidrojamu izteiktu nogurumu vai bez tā, apjukumu, ādas vai acu iekrāsošanos dzeltenā krāsā (dzelti) (skatīt apakšpunktu 2. „Kas Jums jāzina pirms Efient lietošanas”).
- izsitumi, nieze vai sejas pietūkums, lūpu/mēles pietūkums vai elpas trūkums. Tās var būt smagas alerģiskas reakcijas pazīmes (skatīt apakšpunktu 2. „Kas Jums jāzina pirms Efient lietošanas”).

Ja novērojat kādu no turpmāk minētajām blakusparādībām, **nekavējoties** informējiet par to savu ārstu:

- asinis urīnā;
- asiņošana no taisnās zarnas, asinis izkārnījumos vai melni izkārnījumi;
- nekontrolējama asiņošana, piemēram, no griezuma.

Visas iepriekšējās pazīmes var liecināt par asiņošanu, kas ir biežākā ar Efient novērotā blakusparādība. Lai gan stipra asiņošana nerodas bieži, tā var būt bīstama dzīvībai.

Biežas blakusparādības (rodas līdz 1 no 10 cilvēkiem)

- Asiņošana kuņģī vai zarnās
- Asiņošana no adatas dūriena vietas
- Deguna asiņošana
- Izsitumi uz ādas
- Nelieli, sarkani asinsizplūdumi ādā (ekhimozes)
- Asinis urīnā
- Hematoma (asiņošana zem ādas injekcijas vietā vai muskulī, izraisot pietūkumu)
- Zems hemoglobīna līmenis vai eritrocītu skaits (anēmija)
- Asinsizplūdumi

Retākas blakusparādības (rodas līdz 1 no 100 cilvēkiem)

- Alerģiska reakcija (izsitumi, nieze, lūpu/mēles tūska vai elpas trūkums)
- Spontāna asiņošana acī, taisnajā zarnā, smaganās vai vēdera dobumā ap iekšējiem orgāniem
- Asiņošana pēc ķirurģiskām operācijām
- Asins atklepošana
- Asinis izkārnījumos

Retas blakusparādības (rodas līdz 1 no 1000 cilvēkiem)

- Mazs trombocītu skaits asinīs
- Subkutāna hematoma (asiņošana zem ādas, kas izraisa pietūkumu)

Ziņošana par blakusparādībām

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamajām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju. Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

5. Kā uzglabāt Efient

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā

Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz blistera un kastītes pēc “EXP”. Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.

Uzglabāt oriģinālajā iepakojumā, lai pasargātu no gaisa un mitruma.

Neizmetiet zāles kanalizācijā vai sadzīves atkritumos. Vaicājiet farmaceitam, kā izmest zāles, kuras vairs nelietojat. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtējo vidi.

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ko Efient satur

- Aktīvā viela ir prazugrels.
Efient 10 mg: katra tablete satur 10 mg prazugrela (hidrohlorīda veidā).
Efient 5 mg: katra tablete satur 5 mg prazugrela (hidrohlorīda veidā).

- Citas sastāvdaļas ir:

mikrokristāliskā celuloze, mannīts (E421), kroskarmelozes nātrija sāls, hipromeloze (E464), magnija stearāts, laktozes monohidrāts, titāna dioksīds (E171), triacetīns (E1518), sarkanais dzelzs oksīds (tikai 10 mg tabletēm) (E172), dzeltenais dzelzs oksīds (E172) un talks.

Efient ārējais izskats un iepakojums

Efient 10 mg: gaiši brūnas, uz abām pusēm vērstas bultas formā veidotas tabletes ar iespaidumu “10 MG” vienā pusē un “4759” otrā pusē.

Efient 5 mg: dzeltenas, uz abām pusēm vērstas bultas formā veidotas tabletes ar iespaidumu “5 MG” vienā pusē un “4760” otrā pusē.

Efient ir pieejams iepakojumos pa 14, 28, 30, 30 (x1), 56, 84, 90 (x1) un 98 tabletēm.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks

SUBSTIPHARM

24 rue Erlanger

75016 Paris

Francija

Ražotājs:

Daiichi Sankyo Europe GmbH

Luitpoldstrasse 1

85276 Pfaffenhofen

Vācija

Lai saņemtu papildu informāciju par šīm zālēm, lūdzam sazināties ar reģistrācijas apliecības īpašnieka vietējo pārstāvniecību:

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
Sími: +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

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta {MM/GGGG}

Citi informācijas avoti

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē <http://www.ema.europa.eu>.