

## **PRILOGA I**

### **POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA**

## 1. IME ZDRAVILA

Efient 10 mg filmsko obložene tablete

Efient 5 mg filmsko obložene tablete

## 2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

*Efient 10 mg:*

Ena tableta vsebuje 10 mg prasugrela (v obliki klorida).

Pomožna(e) snov(i) z znanim učinkom:

Ena tableta vsebuje 2,1 mg laktoze monohidrata.

*Efient 5 mg:*

Ena tableta vsebuje 5 mg prasugrela (v obliki klorida).

Pomožna(e) snov(i) z znanim učinkom:

Ena tableta vsebuje 2,7 mg laktoze monohidrata.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

## 3. FARMACEVTSKA OBLIKA

filmsko obložena tableta (tableta)

*Efient 10 mg:*

Bež tablete v obliki dvojne puščice, z vtisnjnim "10 MG" na eni strani in "4759" na drugi strani.

*Efient 5 mg:*

Rumene tablete v obliki dvojne puščice, z vtisnjnim "5 MG" na eni strani in "4760" na drugi strani.

## 4. KLINIČNI PODATKI

### 4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Efient, dano sočasno z acetilsalicilno kislino (ASK), je indicirano za preprečevanje aterotrombotičnih dogodkov pri odraslih bolnikih z akutnim koronarnim sindromom (t.j. nestabilna angina pectoris, miokardni infarkt brez elevacije ST spojnice [*non-ST segment elevation myocardial infarction*, UA/NSTEMI] ali miokardni infarkt z elevacijo ST spojnice [*ST segment elevation myocardial infarction*, STEMI], ki imajo primarno ali odloženo perkutano koronarno intervencijo (*percutaneous coronary intervention*, PCI).

Za nadaljnje informacije glejte poglavje 5.1.

### 4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

*Odrasli*

Odmerjanje zdravila Efient moramo začeti z enkratnim 60 mg polnilnim odmerkom in nato nadaljevati z 10 mg enkrat na dan. Bolnikom z UA/NSTEMI, pri katerih je koronarna angiografija opravljena v 48 urah po sprejemu, je treba polnilni odmerek dati le v času perkutane koronarne intervencije (glejte poglavja 4.4, 4.8 in 5.1). Bolniki, ki jemljejo zdravilo Efient, morajo dnevno jemati tudi ASK (75 mg do 325 mg).

Pri bolnikih z akutnim koronarnim sindromom (*acute coronary syndrome*, ACS), ki je zdravljen s PCI, lahko predhodna prekinitev kakršnegakoli zdravila proti trombocitom, vključno z zdravilom Efient, vodi v povečano tveganje za trombozo, miokardni infarkt ali smrt zaradi osnovne bolnikove bolezni. Priporoča se zdravljenje do 12 mesecev, razen, če je prekinitev zdravila Efient klinično indicirana (glejte poglavji 4.4 in 5.1).

#### *Bolniki, stari $\geq 75$ let*

Uporaba zdravila Efient pri bolnikih, starih  $\geq 75$  let, na splošno ni priporočena. Če je po skrbni oceni lečečega zdravnika glede posameznikove koristi/tveganja (glejte poglavje 4.4) zdravljenje v starostni skupini bolnikov  $\geq 75$  let potrebno, mora biti po enkratnemu 60 mg polnilnemu odmerku predpisan nižji vzdrževalni odmerek 5 mg. Bolniki  $\geq 75$  let so bolj nagnjeni h krvavitvi in bolj izpostavljeni aktivnemu presnovku prasugrela (glejte poglavja 4.4, 4.8, 5.1 in 5.2).

#### *Bolniki, ki tehtajo $< 60$ kg*

Zdravilo Efient moramo dati kot enkratni 60 mg polnilni odmerek in nato nadaljevati s 5 mg odmerkom enkrat na dan. 10 mg vzdrževalni odmerek ni priporočljiv, in sicer zaradi večje izpostavljenosti aktivnemu presnovku prasugrela in povečanemu tveganju za krvavitev ob prejemanju 10 mg odmerka enkrat na dan pri bolnikih, ki tehtajo  $< 60$  kg, v primerjavi z bolniki  $\geq 60$  kg (glejte poglavja 4.4, 4.8 in 5.2).

#### *Okvara ledvic*

Prilagoditev odmerka ni potrebna pri bolnikih z okvaro ledvic, vključno z bolniki s končno ledvično odpovedjo (glejte poglavje 5.2). Terapevtske izkušnje pri bolnikih z okvaro ledvic so omejene (glejte poglavje 4.4).

#### *Okvara jeter*

Prilagoditev odmerka ni potrebna pri bolnikih z blago do zmerno okvaro jeter (razreda A in B po Child Pugh-u) (glejte poglavje 5.2). Terapevtske izkušnje pri bolnikih z blago in zmerno okvaro jeter so omejene (glejte poglavje 4.4). Zdravilo Efient je kontraindicirano pri bolnikih s hudo okvaro jeter (razred C po Child-Pughu).

#### *Pediatrična populacija*

Varnost in učinkovitost zdravila Efient pri otrocih, mlajših od 18 let, nista bili dokazani. Pri otrocih z anemijo srpastih celic so na voljo omejeni podatki (glejte poglavje 5.1).

#### Način uporabe

Za peroralno uporabo. Zdravilo Efient se lahko daje s hrano ali brez hrane. Dajanje 60 mg polnilnega odmerka prasugrela v stanju stradanja lahko nudi najhitrejši začetek delovanja (glejte poglavje 5.2). Tablet ne drobite in ne lomite.

### **4.3 Kontraindikacije**

Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

Aktivna patološka krvavitev.

Možganska kap ali tranzitorna ishemična ataka (TIA) v anamnezi.

Huda jetrna okvara (razred C po Child Pugh-u).

## 4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

### *Tveganje za krvavitev*

V kliničnem preskušanju faze 3 (TRITON) so izključitveni kriteriji vključevali povečano tveganje za krvavitev; anemijo; trombocitopenijo; patološke intrakranialne ugotovitve v anamnezi. Pri bolnikih z akutnim koronarnim sindromom, ki so imeli PCI, zdravljenih z zdravilom Efient in ASK, se je pokazalo povečano tveganje za velike in manjše krvavitve, glede na TIMI sistem klasifikacije.

Zato moramo o uporabi zdravila Efient pri bolnikih s povečanim tveganjem za krvavitev razmisliti, kadar menimo, da koristi v smislu preprečevanja ishemičnih dogodkov pretehtajo tveganje za resne krvavitve. Ta skrb velja zlasti za naslednje bolnike:

- $\geq 75$  let starosti (glejte spodaj).
- z nagnjenostjo za krvavitev (npr. zaradi nedavne poškodbe, nedavnega kirurškega posega, nedavne ali ponovljene gastrointestinalne krvavitve ali aktivnega peptičnega ulkusa).
- s telesno maso  $< 60$  kg (glejte poglavji 4.2 in 4.8). Pri teh bolnikih 10 mg vzdrževalni odmerek ni priporočen. Uporabiti moramo 5 mg vzdrževalni odmerek.
- s sočasnim dajanjem zdravil, ki lahko povečajo tveganje za krvavitev, vključno s peroralnimi antikoagulanti, klopidogrelom, nesteroidnimi protivnetnimi zdravili (*non-steroidal anti-inflammatory drugs*, NSAIDs) in fibrinolitiki.

Za bolnike z aktivno krvavitvijo, za katere je potrebno izničenje farmakoloških učinkov zdravila Efient, je lahko primerna transfuzija trombocitov.

Uporaba zdravila Efient pri bolnikih  $\geq 75$  let starosti na splošno ni priporočena in mora biti opravljena previdno, samo po skrbni oceni lečečega zdravnika glede posameznikove koristi/tveganja, ki meni, da koristi v smislu preprečevanja ishemičnih dogodkov pretehtajo tveganje za resne krvavitve.

V kliničnem preskušanju faze 3 so imeli ti bolniki večje tveganje za krvavitev, vključno s krvavitvijo s smrtnim izidom, v primerjavi z bolniki  $< 75$  let starosti. Če zdravilo predpišemo, moramo uporabiti nižji vzdrževalni odmerek 5 mg; 10 mg vzdrževalni odmerek ni priporočen (glejte poglavji 4.2 in 4.8).

Terapevtske izkušnje s prasugrelom so omejene pri bolnikih z okvaro ledvic (vključno s končno ledvično odpovedjo) in pri bolnikih z zmerno okvaro jeter. Ti bolniki imajo lahko povečano tveganje za krvavitev. Zato moramo pri teh bolnikih prasugrel uporabiti s previdnostjo.

Bolnikom je treba povedati, da bo morda trajalo dlje kot običajno, da se ustavi krvavitev, kadar jemljejo prasugrel (v kombinaciji z ASK) ter da morajo svojemu zdravniku sporočiti vsako neobičajno krvavitev (mesto ali trajanje).

### *Tveganje za krvavitve, povezano z izbiro časa za dajanje polnilnega odmerka pri NSTEMI*

V kliničnem preskušanju bolnikov z NSTEMI (študija ACCOAST), v kateri je bila za bolnike predvidena koronarna angiografija v obdobju 2 do 48 ur po randomizaciji, je polnilni odmerek prasugrela, dan v povprečju 4 ure pred koronarno angiografijo, povečal tveganje za večjo ali manjšo krvavitev ob postopku v primerjavi s polnilnim odmerkom prasugrela v času perkutane koronarne intervencije. Zato je treba bolnikom z UA/NSTEMI, pri katerih je koronarna angiografija opravljena v 48 urah po sprejemu, polnilni odmerek dati v času perkutane koronarne intervencije (glejte poglavja 4.2, 4.8 in 5.1).

### *Kirurški poseg*

Bolnikom moramo svetovati, naj pred kakršnimkoli načrtovanim kirurškim posegom in preden začnejo jemati kakršnokoli novo zdravilo povedo zdravnikom in zobozdravnikom, da jemljejo prasugrel. Če ima bolnik predviden nenujen kirurški poseg in če antitrombotični učinek ni zaželen, mora z jemanjem zdravila Efient prekiniti najmanj 7 dni pred kirurškim posegom. V obdobju 7 dni po prekinitvi prasugrela se pri bolnikih, ki so imeli kirurški poseg aortokoronarnega obvođa (*Coronary Artery Bypass Graft*, CABG), lahko pojavita povečana pogostnost (3-krat) in resnost krvavitve (glejte poglavje 4.8). Pri bolnikih, pri katerih srčna anatomija ni določena in je možen nujen CABG, je treba skrbno razmisliti o koristih in tveganjih prasugrela.

#### *Preobčutljivost, vključno z angioedemom*

O preobčutljivostni reakciji, vključno z angioedemom, so poročali pri bolnikih, ki so prejeli prasugrel, vključno z bolniki s predhodno preobčutljivostno reakcijo na klopidoogrel. Priporočeno je opazovanje znakov preobčutljivosti pri bolnikih z znano alergijo na tienopiridine (glejte poglavje 4.8).

#### *Trombotična trombocitopenična purpura (TTP)*

Pri uporabi prasugrela so poročali o TTP. TTP je resno stanje in zahteva takojšnje zdravljenje.

#### *Laktoza in natrij*

Bolniki z redko dedno intoleranco za galaktozo, odsotnostjo encima laktaze ali malabsorpcijo glukoze/galaktoze ne smejo jemati tega zdravila.

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na tableto, kar v bistvu pomeni 'brez natrija'.

#### *Morfin in drugi opiodi*

Pri bolnikih, ki so sočasno prejeli prasugrel in morfin, so opazili zmanjšano učinkovitost prasugrela (glejte poglavje 4.5).

### **4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij**

#### *Varfarin:*

Študij sočasnega dajanja zdravila Efient s kumarinskimi derivati, razen varfarina, niso opravili. Zaradi možnega povečanega tveganja za krvavitev, moramo previdno dajati sočasno varfarin (ali druge kumarinske derivate) in prasugrel (glejte poglavje 4.4).

#### *Nesteroidna protivnetna zdravila (NSAIDs):*

Študij sočasnega dajanja s kroničnim zdravljenjem z NSAIDs niso opravili. Zaradi možnega povečanega tveganja za krvavitev, je pri sočasni uporabi NSAIDs (vključno z zaviralci COX-2) in zdravila Efient (glejte poglavje 4.4) potrebna previdnost.

Zdravilo Efient lahko sočasno dajemo z zdravili, ki se presnavljajo z encimi citokroma P450 (vključno s statini) ali zdravili, ki so induktorji ali zaviralci encimov citokroma P450. Zdravilo Efient lahko dajemo sočasno tudi z ASK, heparinom, digoksinom in zdravili, ki višajo želodčni pH, vključno z zaviralci protonske črpalke ter H<sub>2</sub> blokatorji. Čeprav ga niso preučevali v posebnih študijah medsebojnega delovanja, so v kliničnem preskušanju faze 3 zdravilo Efient sočasno dajali z nizko molekularnim heparinom, bivalirudinom in zaviralci GP IIb/IIIa (na voljo ni podatkov o uporabljenih zaviralcih GP IIb/IIIa), brez dokazov o klinično pomembnem neželenem medsebojnem delovanju.

#### Učinki drugih zdravil na zdravilo Efient

##### *Acetilsalicilna kislina:*

Zdravilo Efient se daje sočasno z acetilsalicilno kislino (ASK). Čeprav je možna farmakodinamična interakcija z ASK, ki vodi v povečano tveganje za krvavitev, so dokazi o učinkovitosti in varnosti prasugrela pridobljeni pri bolnikih, ki so bili sočasno zdravljeni z ASK.

##### *Heparin:*

Enkratni intravenski bolusni odmerek nefrakcioniranega heparina (100 enot/kg) ni značilno spremenil zaviranja agregacije trombocitov, povzročene s prasugrelom. Podobno prasugrel ni značilno spremenil učinka heparina na merila koagulacije. Zato lahko sočasno dajemo obe zdravili. Povečano tveganje za krvavitev je možno, kadar sočasno dajemo zdravilo Efient s heparinom.

##### *Statini:*

Atorvastatin (80 mg na dan) ni spremenil farmakokinetike prasugrela in njegovega zaviranja agregacije trombocitov. Zato se za statine, ki so substrati CYP3A, ne pričakuje, da imajo učinek na farmakokinetiko prasugrela ali njegovo zaviranje agregacije trombocitov.

#### *Zdravila, ki višajo želodčni pH:*

Dnevno sočasno dajanje ranitidina (blokator H<sub>2</sub>) ali lanzoprazola (zaviralec protonske črpalke) ni spremenilo AUC in t<sub>max</sub> aktivnega presnovka prasugrela, ampak je zmanjšalo C<sub>max</sub> za 14 % oziroma 29 %. V kliničnem preskušanju faze 3 so dajali zdravilo Efient brez ozira na sočasno dajanje zaviralca protonske črpalke ali blokatorja H<sub>2</sub>. Dajanje 60 mg polnilnega odmerka prasugrela brez sočasne uporabe zaviralcev protonske črpalke lahko nudi najhitrejši začetek delovanja.

#### *Zaviralci CYP3A:*

Ketokonazol (400 mg na dan), selektiven in močan zaviralec CYP3A4 in CYP3A5, ni vplival na zaviranje agregacije trombocitov, povzročeno s prasugrelom ali AUC in t<sub>max</sub> aktivnega presnovka prasugrela, je pa zmanjšal C<sub>max</sub> za 34 % do 46 %. Zato se za zaviralce CYP3A, kot so azolski antimikotiki, zaviralci HIV proteaze, klaritromicin, telitromicin, verapamil, diltiazem, indinavir, ciprofloksacin in sok grenivke ne predvideva, da imajo značilen učinek na farmakokinetiko aktivnega presnovka.

#### *Induktorji citokroma P450:*

Rifampicin (600 mg na dan), močan induktor CYP3A in CYP2B6 ter induktor CYP2C9, CYP2C19 in CYP2C8, ni značilno spremenil farmakokinetike prasugrela. Zato se za znane induktorje CYP3A, kot sta rifampicin, karbamazepin in druge induktorje citokroma P450, ne predvideva, da imajo značilen učinek na farmakokinetiko aktivnega presnovka.

#### *Morfin in drugi opioidi:*

Pri bolnikih z akutnim koronarnim sindromom, zdravljenih z morfinom, so opazili zakasnjeno in zmanjšano izpostavljenost peroralnim zaviralcem P2Y<sub>12</sub>, vključno s prasugrelom in njegovim aktivnim presnovkom. To medsebojno delovanje je morda povezano z zmanjšano motiliteto prebavil in velja tudi za druge opioide. Klinični pomen ni znan, vendar podatki kažejo, da pri bolnikih, ki sočasno prejemajo prasugrel in morfin, obstaja potencial za zmanjšano učinkovitost prasugrela. Pri bolnikih z akutnim koronarnim sindromom, pri katerih dajanja morfina ni mogoče prekiniti in je hitro zaviranje P2Y<sub>12</sub> ključnega pomena, lahko pride v poštev uporaba parenteralnega zaviralca P2Y<sub>12</sub>.

#### Učinki zdravila Efient na druga zdravila

##### *Digoksin:*

Prasugrel nima klinično značilnega učinka na farmakokinetiko digoksina.

##### *Zdravila, ki se presnavljajo s CYP2C9:*

Prasugrel ne zavira CYP2C9, kot tudi ne vpliva na farmakokinetiko S-varfarina. Zaradi možnega povečanega tveganja za krvavitev, moramo previdno dajati sočasno varfarin in zdravilo Efient (glejte poglavje 4.4).

##### *Zdravila, ki se presnavljajo s CYP2B6:*

Prasugrel je šibek zaviralec CYP2B6. Pri zdravih osebah je prasugrel za 23 % zmanjšal izpostavljenost hidroksibupropionu, presnovku bupropiona, ki se presnavlja s CYP2B6. Ta učinek je klinično pomemben samo, kadar prasugrel dajemo sočasno z zdravili, za katere je edina pot presnove CYP2B6 in imajo ozko terapevtsko širino (npr. ciklofosfamid, efavirenz).

## **4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje**

Kliničnih študij pri nosečnicah in doječih ženskah niso opravili.

#### Nosečnost

Študije na živalih ne kažejo neposrednih škodljivih učinkov na nosečnost, razvoj zarodka/ploda, porod ali postnatalni razvoj (glejte poglavje 5.3). Ker študije razmnoževanja pri živalih vedno ne napovedo odgovora pri ljudeh, lahko uporabljamo zdravilo Efient med nosečnostjo samo, če možna korist za mater upraviči možno tveganje za zarodek.

### Dojenje

Ni znano, če se pri ljudeh prasugrel izloča v materino mleko. Študije na živalih so pokazale izločanje prasugrela v mleko samic. Uporabe prasugrela v obdobju dojenja ne priporočamo.

### Plodnost

Prasugrel nima učinka na plodnost samcev in samic podgan pri peroralnih odmerkih, ki so do 240-krat večji od izpostavljenosti, pri priporočenem dnevnem vzdrževalnem odmerku pri ljudeh (glede na mg/m<sup>2</sup>).

## **4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji**

Pričakuje se, da prasugrel nima vpliva ali ima zanemarljiv vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji.

## **4.8 Neželeni učinki**

### ***Povzetek varnostnega profila***

Varnost pri bolnikih z akutnim koronarnim sindromom, ki so imeli PCI, so ocenjevali v eni, s klopidogetrelom nadzorovani študiji (TRITON), v kateri je bilo 6741 bolnikov zdravljenih s prasugrelom (60 mg polnilni odmerek in 10 mg vzdrževalni odmerek enkrat na dan) z mediano 14,5 mesecev (5802 bolnikov je bilo zdravljenih preko 6 mesecev, 4136 bolnikov je bilo zdravljenih več kot 1 leto). Stopnja prekinitve jemanja preiskovanega zdravila zaradi neželenih učinkov je bila 7,2 % za prasugrel in 6,3 % za klopidogetrel. Od teh je bil za obe zdravili najpogostejši neželeni učinek krvavitev, ki je vodila v prekinitve jemanja preiskovanega zdravila (2,5 % za prasugrel in 1,4 % za klopidogetrel).

### Krvavitve

*Krvavitve, ki ni v povezavi z operacijo aortokoronarnega obvoda (Coronary Artery Bypass Graft, CABG)*

V študiji TRITON je pogostnost bolnikov, ki so imeli krvavitve, nepovezano s CABG, prikazana v Preglednici 1. Pogostnost večje krvavitve po TIMI, nepovezane s CABG, vključno smrtno nevarno in smrtno, kot tudi manjše krvavitve po TIMI, je bila v UA/NSTEMI in vseh populacijah ACS statistično značilno višja pri bolnikih, zdravljenih s prasugrelom, v primerjavi s klopidogetrelom. V STEMI populacijah niso opazili značilne razlike. Najpogostejše mesto spontane krvavitve je bil prebavni trakt (1,7 % stopnja pri prasugrelu in 1,3 % stopnja pri klopidogetrelu); najpogostejše mesto povzročene krvavitve je bilo mesto arterijskega vboda (1,3 % stopnja pri prasugrelu in 1,2 % stopnja pri klopidogetrelu).

**Preglednica 1: Incidenca krvavitev, nepovezanih s CABG<sup>a</sup> (% bolnikov)**

Dogodek	Vsi ACS		UA/NSTEMI		STEMI	
	prasugrel <sup>b</sup> +ASK (N=6741)	klopidogrel <sup>b</sup> +ASK (N=6716)	prasugrel <sup>b</sup> +ASK (N=5001)	klopidogrel <sup>b</sup> +ASK (N=4980)	prasugrel <sup>b</sup> +ASK (N=1740)	klopidogrel <sup>b</sup> +ASK (N=1736)
Večja krvavitev po TIMI <sup>c</sup>	2,2	1,7	2,2	1,6	2,2	2,0
Smrtno nevarna <sup>d</sup>	1,3	0,8	1,3	0,8	1,2	1,0
Smrtna	0,3	0,1	0,3	0,1	0,4	0,1
Simptomatska ICH <sup>e</sup>	0,3	0,3	0,3	0,3	0,2	0,2
Zahteva inotrope	0,3	0,1	0,3	0,1	0,3	0,2
Zahteva kirurški poseg	0,3	0,3	0,3	0,3	0,1	0,2
Zahteva transfuzijo (≥ 4 enote)	0,7	0,5	0,6	0,3	0,8	0,8
Manjša krvavitev po TIMI <sup>f</sup>	2,4	1,9	2,3	1,6	2,7	2,6

*a Centralno določeni dogodki, definirani po kriterijih preiskovane skupine za trombolizo pri miokardnem infarktu (Thrombolysis in Myocardial Infarction, TIMI).*

*b Ostala standardna zdravljenja so bila ustrezno uporabljena.*

*c Vsaka intrakranialna krvavitev ali klinično očitna krvavitev, povezana s padcem hemoglobina ≥ 5 g/dl.*

*d Smrtno nevarna krvavitev je podskupina večje krvavitve po TIMI in vključuje tipe, navedene spodaj. Bolniki so lahko naštetih v več kot eni vrsti.*

*e ICH=intracranial haemorrhage, intrakranialna krvavitev.*

*f Klinično očitna krvavitev, povezana s padcem hemoglobina ≥ 3 g/dl vendar < 5 g/dl.*



### Bolniki, stari $\geq 75$ let

Stopnje večjih in manjših krvavitev po TIMI, nepovezanih s CABG:

Starost	prasugrel <b>10 mg</b>	klopidogrel 75 mg
$\geq 75$ let (N=1785)*	9,0 % (1,0 % smrtno)	6,9 % (0,1 % smrtno)
$< 75$ let (N=11672)*	3,8 % (0,2 % smrtno)	2,9 % (0,1 % smrtno)
$< 75$ let (N=7180)**	2,0 % (0,1 % smrtno) <sup>a</sup>	1,3 % (0,1 % smrtno)
	prasugrel <b>5 mg</b>	klopidogrel 75 mg
$\geq 75$ let (N=2060)**	2,6 % (0,3 % smrtno)	3,0 % (0,5 % smrtno)

\* Študija TRITON pri bolnikih z ACS, ki so imeli PCI.

\*\*Študija TRILOGY-ACS pri bolnikih, ki niso imeli PCI (glejte 5.1):

<sup>a</sup> 10 mg prasugrela; 5 mg prasugrela, če  $< 60$  kg.

### Bolniki $< 60$ kg

Stopnje večjih in manjših krvavitev po TIMI, nepovezanih s CABG:

Telesna masa	prasugrel <b>10 mg</b>	klopidogrel 75 mg
$< 60$ kg (N=664)*	10,1 % (0 % smrtno)	6,5 % (0,3 % smrtno)
$\geq 60$ kg (N=12672)*	4,2 % (0,3 % smrtno)	3,3 % (0,1 % smrtno)
$\geq 60$ kg (N=7845)**	2,2 % (0,2 % smrtno) <sup>a</sup>	1,6 % (0,2 % smrtno)
	prasugrel <b>5 mg</b>	klopidogrel 75 mg
$< 60$ kg (N=1391)**	1,4 % (0,1 % smrtno)	2,2 % (0,3 % smrtno)

\* Študija TRITON pri bolnikih z ACS, ki so imeli PCI.

\*\*Študija TRILOGY-ACS pri bolnikih, ki niso imeli PCI (glejte 5.1):

<sup>a</sup> 10 mg prasugrela; 5 mg prasugrela, če  $\geq 75$  let.

### Bolniki $\geq 60$ kg in $< 75$ let

Pri bolnikih  $\geq 60$  kg in starih  $< 75$  let, so bile stopnje večjih in manjših krvavitev po TIMI, nepovezanih s CABG, 3,6 % za prasugrel in 2,8 % za klopidogrel; stopnje smrtnih krvavitev so bile 0,2 % za prasugrel in 0,1 % za klopidogrel.

### Krvavitev, povezana z aortokoronarnim obvodom (CABG)

V kliničnem preskušanju faze 3 je 437 bolnikov prestalo CABG v času trajanja študije. Izmed teh bolnikov, je bila stopnja večjih in manjših krvavitev po TIMI, povezanih s CABG, 14,1 % za skupino, ki je jemala prasugrel in 4,5 % za skupino, ki je jemala klopidogrel. Večje tveganje za krvavitve pri osebah, zdravljenih s prasugrelom je bilo prisotno še do 7 dni od zadnjega odmerka preiskovanega zdravila. Za bolnike, ki prejema tienopiridin v 3 dneh pred CABG, sta bili pogostnosti večjih in manjših krvavitev po TIMI, povezanih s CABG, 26,7 % (12 od 45 bolnikov) v skupini, ki je jemala prasugrel, v primerjavi s 5,0 % (3 od 60 bolnikov) v skupini, ki je jemala klopidogrel. Za bolnike, ki so prejeli zadnji odmerek tienopiridina v 4 do 7 dneh pred CABG, je pogostnost padla na 11,3 % (9 od 80 bolnikov) v skupini, ki je jemala prasugrel in 3,4 % (3 od 89 bolnikov) v skupini, ki je jemala klopidogrel. Po 7 dneh po prekinitvi jemanja zdravila, so bile opazovane stopnje krvavitve, povezane s CABG, podobne pri obeh skupinah zdravljenja (glejte poglavje 4.4).

Tveganje za krvavitve, povezano z izbiro časa za dajanje polnilnega odmerka pri NSTEMI

V kliničnem preskušanju bolnikov z NSTEMI (študija ACCOAST), v kateri je bila za bolnike predvidena koronarna angiografija v obdobju 2 do 48 ur po randomizaciji, so bolniki, ki so prejeli 30-mg polnilni odmerek v povprečju 4 ure pred koronarno angiografijo, ki mu je sledil 30-mg polnilni odmerek v času perkutane koronarne intervencije, imeli povečano tveganje za krvavitve ob postopku, ki ni bila povezana s CABG, in nobenih dodatnih koristi v primerjavi z bolniki, ki so prejeli 60-mg polnilni odmerek v času perkutane koronarne intervencije (glejte poglavji 4.2 in 4.4).

Stopnje krvavitve po TIMI, ki niso bile povezane s CABG, so bile v obdobju 7 dni za bolnike:

Neželjeni učinek	Prasugrel pred koronarno angiografijo <sup>a</sup> (N=2037) %	Prasugrel v času perkutane koronarne intervencije <sup>a</sup> (N=1996)
Večja krvavitve po TIMI <sup>b</sup>	1,3	0,5
Smrtno nevarna <sup>c</sup>	0,8	0,2
Smrtna	0,1	0,0
Simptomatska ICH <sup>d</sup>	0,0	0,0
Zahteva inotrope	0,3	0,2
Zahteva kirurški poseg	0,4	0,1
Zahteva transfuzijo ( $\geq 4$ enote)	0,3	0,1
Manjša krvavitve po TIMI <sup>e</sup>	1,7	0,6

<sup>a</sup> Ostala standardna zdravljenja so bila ustrezno uporabljena. Protokol klinične študije je omogočal, da so vsi bolniki prejeli acetilsalicilno kislino in dnevni vzdrževalni odmerek prasugrela.

<sup>b</sup> Vsaka intrakranialna krvavitev ali klinično očitna krvavitev, povezana s padcem hemoglobina  $\geq 5$  g/dl.

<sup>c</sup> Smrtno nevarna krvavitev je podskupina večje krvavitve po TIMI in vključuje tipe, navedene spodaj. Bolniki so lahko naštetni v več kot eni vrsti.

<sup>d</sup> ICH=intracranial haemorrhage, intrakranialna krvavitev.

<sup>e</sup> Klinično očitna krvavitev, povezana s padcem hemoglobina  $\geq 3$  g/dl vendar  $< 5$  g/dl.

### V preglednici predstavljene neželeni učinki

Preglednica 2 vključuje hemoragične in ne-hemoragične neželene učinke v študiji TRITON, ali tiste, o katerih so poročali spontano, razvrščene po pogostnosti in organskih sistemih. Pogostnosti so opredeljene kot:

zelo pogosti ( $\geq 1/10$ ); pogosti ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ); občasni ( $\geq 1/1.000$  do  $< 1/100$ ); redki ( $\geq 1/10.000$  do  $< 1/1.000$ ); zelo redki ( $< 1/10.000$ ); neznana (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

### Preglednica 2: Hemoragični in ne-hemoragični neželeni učinki

Organski sistem	Pogosti	Občasni	Redki	Neznana
<i>Bolezni krvi in limfatičnega sistema</i>	anemija		trombocitopenija	trombotična trombocitopenična purpura (TTP) – <i>glejte poglavje 4.4</i>
<i>Bolezni imunskega sistema</i>		preobčutljivost, vključno z angioedemom		
<i>Očesne bolezni</i>		očesna krvavitev		
<i>Žilne bolezni</i>	hematom			
<i>Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora</i>	epistaksa	hemoptiza		
<i>Bolezni prebavil</i>	gastrointestinalna krvavitev	retroperitonealna krvavitev rektalna krvavitev hematohezija krvavitev iz dlesni		
<i>Bolezni kože in podkožja</i>	izpuščaj ekhimoza			
<i>Bolezni sečil</i>	hematurija			
<i>Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije</i>	hematom na mestu žilnega vboda krvavitev na mestu vboda			
<i>Poškodbe in zastrupitve in zapleti pri posegih</i>	udarnina	post-operativna krvavitev	podkožni hematom	

Pri bolnikih, ki so bili z ali brez TIA ali možganski kapi v anamnezi, je bila pogostnost možganske kapi v kliničnem preskušanju faze 3 naslednja (glejte poglavje 4.4):

TIA ali možganska kap v anamnezi	prasugrel	klopidogrel
Da (N=518)	6,5 % (2,3 % ICH*)	1,2 % (0 % ICH*)
Ne (N=13090)	0,9 % (0,2 % ICH*)	1,0 % (0,3 % ICH*)

\* ICH=intracranial haemorrhage, intrakranialna krvavitev.

### Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na nacionalni center za poročanje, ki je naveden v Prilogi V.

## 4.9 Preveliko odmerjanje

Preveliko odmerjanje zdravila EfiEnt lahko vodi v podaljšan čas krvavitve in nadaljnje zaplete zaradi krvavitve. Podatkov o izničenju farmakološkega učinka prasugrela ni; vendar, če je potreben takojšnji popravek podaljšane časa krvavitve, lahko razmislimo o transfuziji trombocitov in/ali drugih zdravil iz krvi.

## 5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

### 5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: Zaviralci agregacije trombocitov brez heparina, oznaka ATC: B01AC22.

#### Mehanizem delovanja/Farmakodinamični učinki

Prasugrel je zaviralec aktivacije in agregacije trombocitov preko nepovratne vezave njegovih aktivnih presnovkov na P2Y<sub>12</sub> razred ADP receptorjev na trombocitih. Ker trombociti sodelujejo pri začetku in/ali razvoju trombotičnih komplikacij aterosklerotične bolezni, lahko zaviranje delovanja trombocitov vodi v zmanjšanje stopnje srčnožilnih dogodkov kot so smrt, miokardni infarkt ali možganska kap.

Po 60 mg polnilnem odmerku prasugrela pride do zaviranja agregacije trombocitov, inducirane z ADP, v 15 minutah s 5 μM ADP in 30 minutah z 20 μM ADP. Maksimalno zaviranje agregacije trombocitov, inducirane z ADP, s prasugrelom je 83 % pri 5 μM ADP in 79 % pri 20 μM ADP. V obeh primerih pri 89 % zdravih oseb in bolnikov s stabilno aterosklerozo doseženo najmanj 50 % zaviranje agregacije trombocitov v 1 uri. Zaviranje agregacije trombocitov, inducirano s prasugrelom, kaže majhno variabilnost med osebami (9 %) in pri osebah (12 %) pri obeh, 5 μM ADP in 20 μM ADP. Srednje stanje dinamičnega ravnovesja zaviranja agregacije trombocitov je bilo 74 % pri 5 μM ADP oziroma 69 % pri 20 μM ADP ter je bilo doseženo po 3 do 5 dneh dajanja 10 mg vzdrževalnega odmerka prasugrela, ki je sledil 60 mg polnilnemu odmerku. Več kot 98 % oseb je imelo ≥ 20 % zaviranje agregacije trombocitov med vzdrževalnim odmerjanjem.

Po zdravljenju, v 7 do 9 dneh po dajanju enkratnega 60 mg polnilnega odmerka prasugrela in v 5 dneh po prekinitvi vzdrževalnega odmerjanja v stanju dinamičnega ravnovesja, se je agregacija trombocitov postopno vrnila na osnovne vrednosti.

Podatki o zamenjavi: Po dajanju 75 mg klopidozela enkrat na dan 10 dni, so 40 zdravim preiskovancem pričeli dajati prasugrel v odmerku 10 mg enkrat na dan, z ali brez 60 mg polnilnega odmerka. Podobno ali močnejše zaviranje agregacije trombocitov so opazili pri prasugrelu. Zamenjava neposredno na 60 mg polnilni odmerek prasugrela je vodila v najhitrejši začetek močnejšega zaviranja trombocitov. Po dajanju 900 mg polnilnega odmerka klopidozela (z ASK), je bilo 56 preiskovancev z ACS 14 dni zdravljenih s prasugrelom 10 mg enkrat na dan ali klopidozrelom 150 mg enkrat na dan, nato pa so za nadaljnjih 14 dni zamenjali na zdravljenje s klopidozrelom 150 mg ali prasugrelom 10 mg. Močnejše zaviranje agregacije trombocitov so opazili pri bolnikih, ki so jim zdravljenje zamenjali na zdravljenje s prasugrelom 10 mg v primerjavi s tistimi, ki so bili zdravljeni s klopidozrelom 150 mg. V študiji s 276 bolniki z ACS, ki so imeli PCI, je zamenjava začetnega polnilnega odmerka 600 mg klopidozela ali placeba, danega ob vstopu v bolnišnico pred koronarno angiografijo, s 60-mg polnilnim odmerkom prasugrela, danega v času perkutane koronarne intervencije, povzročila podobno povečano zaviranje agregacije trombocitov v 72-urnem obdobju študije.

## Klinična učinkovitost in varnost

### Akutni koronarni sindrom (ACS)

Faza 3 študije TRITON je primerjala zdravilo Efient (prasugrel) s klopidogetrelom, oba s sočasnim dajanjem z ASK in drugo standardno terapijo. TRITON s 13.608 bolniki je bila multicentrična, mednarodna, randomizirana, dvojno slepa študija s paralelno skupino. Bolniki, ki so imeli PCI, so imeli ACS z zmernim do visokim tveganjem za UA, NSTEMI ali STEMI.

Bolniki z UA/NSTEMI z 72 urami simptomov ali s STEMI med 12 urami do 14 dni simptomov so bili randomizirani po ugotovljeni srčni anatomiji. Bolniki s STEMI z 12 urami simptomov in načrtovano primarno PCI so lahko bili randomizirani brez ugotovljene srčne anatomije. Za vse bolnike je bil polnilni odmerek lahko dan kadarkoli med randomizacijo in 1 uro po tem, ko je bolnik zapustil kateterizacijski laboratorij.

Bolniki, ki so bili randomizirani, da prejmejo prasugrel (60 mg polnilni odmerek, ki mu sledi 10 mg vzdrževalni odmerek enkrat na dan) ali klopidogetrel (300 mg polnilni odmerek, ki mu sledi 75 mg vzdrževalni odmerek enkrat na dan), so bili zdravljeni z mediano 14,5 mesecev (največ 15 mesecev z najmanj 6 mesečnim obdobjem sledenja). Bolniki so prejeli tudi ASK (75 mg do 325 mg enkrat na dan). Uporaba kateregakoli tienopiridina v 5 dneh pred vključitvijo je bila izključitveni kriterij. Druge terapije, kot je heparin in zaviralci GPIIb/IIIa, so bile uporabljene po odločitvi zdravnika. Približno 40 % bolnikov (v vsaki skupini zdravljenja) je prejelo zaviralce GPIIb/IIIa, kot podporo PCI (podatkov o uporabljenem tipu zaviralca GPIIb/IIIa ni na voljo). Približno 98 % bolnikov (v vsaki skupini zdravljenja) je prejelo antitrombine (heparin, nizko molekularni heparin, bivalirudin ali druga zdravila) neposredno, kot podporo PCI.

Primarno merilo izida preskušanja je bil čas do pojava srčnožilne (CV) smrti, ne-smrtnega miokardnega infarkta (MI) ali ne-smrtnega možganske kapi. Analiza sestavljenega cilja študije v celotni ACS populaciji (kombinacija UA/NSTEMI in STEMI skupin) je kazala možno statistično superiornost prasugrela proti klopidogetrelu v skupini UA/NSTEMI ( $p < 0,05$ ).

### Celotna ACS populacija:

Zdravilo Efient je pokazalo superiorno učinkovitost v primerjavi s klopidogetrelom pri znižanju primarnih sestavljenih izidov kot tudi pred-določenih sekundarnih izidov, vključno s trombozo žilne opornice (glejte Preglednico 3). Korist prasugrela je bila očitna v prvih 3 dnevih in je vztrajala do konca študije. Superiorno učinkovitost je spremljalo povečano pojavljanje večje krvavitve (glejte poglavji 4.4 in 4.8). Populacija bolnikov je bila 92 % belcev, 26 % žensk in 39 %  $\geq 65$  let starosti. Koristi, povezane s prasugrelom, so bile neodvisne od uporabe drugih akutnih in dolgotrajnih srčnožilnih terapij, vključno s heparinom/nizko molekularnim heparinom, bivalirudinom, intravenskimi zaviralci GPIIb/IIIa, zdravili za znižanje lipidov, beta-blokatorji in zaviralci encima angiotenzin konvertaze. Učinkovitost prasugrela je bila neodvisna od odmerka ASK (75 mg do 325 mg enkrat na dan). Uporaba peroralnih antikoagulantov, ne-preiskovanih zdravil proti trombocitom in kronično zdravljenje z NSAIDs v študiji TRITON niso bili dovoljeni. V celotni ACS populaciji, je bil prasugrel povezan z nižjo incidenco CV smrti, ne-smrtnega MI ali ne-smrtnega možganske kapi, v primerjavi s klopidogetrelom, neodvisno od osnovnih značilnosti, kot so starost, spol, telesna masa, geografsko področje, uporaba zaviralcev GPIIb/IIIa in tip žilne opornice. Korist je bila primarno posledica signifikantnega znižanja ne-smrtnega MI (glejte Preglednico 3). Osebe z diabetesom so imele signifikantno znižanje primarnih in vseh sekundarnih sestavljenih ciljev študije.

Opazovane koristi prasugrela pri bolnikih  $\geq 75$  let so bile manjše kot pri bolnikih  $< 75$  let. Bolniki  $\geq 75$  let so imeli večje tveganje za krvavitve, vključno s smrtno (glejte poglavja 4.2, 4.4 in 4.8). Bolniki  $\geq 75$  let, pri katerih je bila korist zdravljenja s prasugrelom bolj očitna, so vključevali tiste z diabetesom, STEMI, večjim tveganjem za trombozo žilne opornice ali ponovljenimi dogodki.

Bolniki s TIA v anamnezi ali ishemično možgansko kapjo v anamnezi več kot 3 mesece pred zdravljenjem s prasugrelom, niso imeli znižanja primarnega sestavljenega cilja.

**Preglednica 3: Bolniki z izidi v primarni analizi TRITON**

Izidi	prasugrel + ASA	klopidogrel +ASA	Razmerje tveganja (RT) (95 % IZ)	p- vrednost
<b>Vsi ACS</b>	<b>(N=6813)</b> %	<b>(N=6795)</b> %		
<b>Primarni sestavljeni izidi</b> Srčnožilna (CV) smrt, ne-smrtni MI ali ne-smrtna možganska kap	9,4	11,5	0,812 (0,732; 0,902)	< 0,001
<b>Primarni posamezni izidi</b>				
CV smrt	2,0	2,2	0,886 (0,701; 1,118)	0,307
Ne-smrtni MI	7,0	9,1	0,757 (0,672; 0,853)	< 0,001
Ne-smrtna možganska kap	0,9	0,9	1,016 (0,712; 1,451)	0,930
<b>UA/NSTEMI</b>	<b>(N=5044)</b> %	<b>(N=5030)</b> %		
<b>Primarni sestavljeni izidi</b> CV smrt, ne-smrtni MI ali ne-smrtna možganska kap	9,3	11,2	0,820 (0,726; 0,927)	0,002
CV smrt	1,8	1,8	0,979 (0,732; 1,309)	0,885
Ne-smrtni MI	7,1	9,2	0,761 (0,663; 0,873)	< 0,001
Ne-smrtna možganska kap	0,8	0,8	0,979 (0,633; 1,513)	0,922
<b>STEMI</b>	<b>(N=1769)</b> %	<b>(N=1765)</b> %		
<b>Primarni sestavljeni izidi</b> CV smrt, ne-smrtni MI ali ne-smrtna možganska kap	9,8	12,2	0,793 (0,649; 0,968)	0,019
CV smrt	2,4	3,3	0,738 (0,497; 1,094)	0,129
Ne-smrtni MI	6,7	8,8	0,746 (0,588; 0,948)	0,016
Ne-smrtna možganska kap	1,2	1,1	1,097 (0,590; 2,040)	0,770

V celotni ACS populaciji je analiza vsakega od sekundarnih ciljev kazala signifikantno korist ( $p < 0,001$ ) za prasugrel v primerjavi s klopidogrelom. Te so vključevale določene ali možne tromboze žilne opornice ob koncu študije (0,9 % proti 1,8 %; RT 0,498; IZ 0,364; 0,683); CV smrt, ne-smrtni MI ali urgentno ciljno žilno revaskulizacijo v 30 dneh (5,9 % proti 7,4 %; RT 0,784; IZ 0,688; 0,894); vse vzroke smrti, ne-smrtni MI ali ne-smrtno možgansko kap do konca študije (10,2 % proti 12,1 %; RT 0,831; IZ 0,751; 0,919); CV smrt, ne-smrtni MI, ne-smrtno možgansko kap ali ponovno hospitalizacijo zaradi srčnega ishemičnega dogodka do konca študije (11,7 % proti 13,8 %; RT 0,838; IZ 0,762; 0,921). Analiza vseh vzrokov smrti v celotni ACS populaciji (2,76 % proti 2,90 %), UA/NSTEMI populaciji (2,58 % proti 2,41 %), in STEMI populaciji (3,28 % proti 4,31 %) ni pokazala kakršnekoli značilne razlike med prasugrelom in klopidogrelom.

Prasugrel je bil povezan s 50 % zmanjšanjem tromboze žilne opornice v 15 mesečnem obdobju spremljanja. Zmanjšanje tromboze žilne opornice z zdravilom Efient so opazili pri obeh, zgodnjih in po 30 dneh, za obe žilni opornici, kovinsko in prevlečeno z zdravili.

Pri analizi bolnikov, ki so preživeli ishemični dogodek, je bil prasugrel povezan z zmanjšanjem incidence nadaljnjih primarnih ciljnih dogodkov (7,8 % za prasugrel proti 11,9 % za klopidogrel).

Čeprav je pri zdravljenju s prasugrelom prišlo do povečanega pojava krvavitve, je analiza sestavljenega cilja študije, smrti iz kateregakoli vzroka, ne-smrtnega miokardnega infarkta, ne-smrtno možganske kapi in večje krvavitve po TIMI, nepovezane s CABG, dala prednost zdravilu Efient v primerjavi s klopidogrelom (razmerje tveganja 0,87; 95 % IZ; 0,79 do 0,95;  $p=0,004$ ). V študiji TRITON je bilo na vsakih 1000 bolnikov, zdravljenih z zdravilom Efient, 22 manj bolnikov z miokardnim infarkt in 5 več z večjo krvavitvijo po TIMI, nepovezano s CABG, v primerjavi z bolniki, zdravljenimi s klopidogrelom.

Rezultati farmakodinamske/farmakogenomske študije pri bolnikih azijskega porekla z akutnim koronarnim sindromom, zdravljenim s perkutano koronarno intervencijo, so pokazali, da pri prasugrelu pride do večjega zaviranja trombocitov kot pri klopidogetrelu in da je začetni odmerek 60 mg/vzdrževalni odmerek 10 mg ustrezen režim odmerjanja pri preiskovancih azijskega porekla, s telesno maso vsaj 60 kg in so mlajši od 75 let (glejte poglavje 4.2).

V 30-mesečni študiji (TRILOGY-ACS) pri 9326 bolnikih z UA/NSTEMI ACS, ki je bila medicinsko obravnavana brez revaskularizacije (neregistrirana indikacija), prasugrel ni bistveno znižal pogostnosti sestavljenega opazovanega dogodka CV smrti, MI ali možganske kapi v primerjavi s klopidogetrelom. Stopnje večjih krvavitev po TIMI (vključno z življenjsko nevarnimi, smrtnimi in ICH) so bile podobne pri bolnikih, zdravljenih s prasugrelom, in pri tistih, zdravljenih s klopidogetrelom. Bolniki  $\geq 75$  let in bolniki s telesno maso pod 60 kg (N=3022) so bili randomizirani v skupino s 5 mg prasugrela. Kot pri bolnikih  $< 75$  leti in  $\geq 60$  kg telesne mase, ki so bili zdravljeni z 10 mg prasugrela, ni bilo razlike med 5 mg prasugrela in 75 mg klopidogetrela pri izidih CV. Stopnje večjih krvavitev so bile podobne pri bolnikih, ki so bili zdravljeni s 5 mg prasugrela, in pri bolnikih, zdravljenih s 75 mg klopidogetrela. Prasugrel 5 mg je omogočil večji antitrombotični učinek kot klopidogetrel 75 mg. Prasugrel je treba uporabljati previdno pri bolnikih  $\geq 75$  let in pri bolnikih, ki tehtajo  $< 60$  kg (glejte poglavja 4.2, 4.4 in 4.8).

V 30-dnevni študiji (ACCOAST) s 4033 bolniki z NSTEMI s povišanim troponinom, pri katerih je bila predvidena koronarna angiografija, ki ji je sledila perkutana koronarna intervencija v obdobju 2 do 48 ur po randomizaciji, so bolniki, ki so prejeli 30-mg polnilni odmerek prasugrela v povprečju 4 ure pred koronarno angiografijo, ki mu je sledil 30-mg polnilni odmerek v času perkutane koronarne intervencije (n=2037), imeli povečano tveganje za krvavitev ob postopku, ki ni bila povezana s CABG, in nobenih dodatnih koristi v primerjavi z bolniki, ki so prejeli 60-mg polnilni odmerek v času perkutane koronarne intervencije (n=1996). Natančneje, prasugrel ni bistveno zmanjšal pogostnosti sestavljenega opazovanega dogodka srčnožilne (CV) smrti, miokardnega infarkta (MI), možganske kapi, urgentne revaskularizacije (UR) ali reševalnega zdravljenja z zaviralci glikoproteina (GP) IIb/IIIa v obdobju 7 dni od randomizacije pri bolnikih, ki so prejeli prasugrel pred koronarno angiografijo, v primerjavi z bolniki, ki so prejeli poln polnilni odmerek prasugrela v času perkutane koronarne intervencije; stopnja ključnih z varnostjo povezanih dogodkov za vse večje krvavitve po TIMI (dogodkov, povezane s CABG in tistih, ki niso povezani s CABG) v obdobju 7 dni po randomizaciji pri vseh zdravljenih bolnikih pa je bila bistveno višja pri bolnikih, ki so prejeli prasugrel pred koronarno angiografijo, v primerjavi z bolniki, ki so prejeli poln polnilni odmerek prasugrela v času perkutane koronarne intervencije. Zato je treba pri bolnikih z UA/NSTEMI, pri katerih je koronarna angiografija opravljena v 48 urah po sprejemu, polnilni odmerek dati v času perkutane koronarne intervencije (glejte poglavja 4.2, 4.4 in 4.8).

#### Pediatrična populacija

V študiji TADO so proučevali uporabo prasugrela (n=171) v primerjavi s placebom (n=170) pri bolnikih, starih med 2 do manj kot 18 let, z anemijo srpastih celic, za zmanjšanje vazookluzivne krize v študiji III. faze. Študija ni izpolnila nobenega od primarnih in sekundarnih ciljev študije. Na splošno niso v tej populaciji bolnikov odkrili nobenih novih varnostnih spoznanj za prasugrel v monoterapiji.

## **5.2 Farmakokinetične lastnosti**

Prasugrel je predzdravilo ki se hitro presnavlja *in vivo* v aktivni presnovek in neaktivne presnovke. Izpostavljenost (AUC) aktivnemu presnovku je zmerno do nizko variabilna med-osebami (27 %) in pri-osebah (19 %). Farmakokinetika prasugrela je podobna pri zdravih osebah, bolnikih s stabilno aterosklerozo in bolnikih, ki imajo perkutano koronarno intervencijo.

### Absorpcija

Absorpcija in presnova prasugrela je hitra, vrh plazemske koncentracije ( $C_{max}$ ) aktivnega presnovka se pojavi v približno 30 minutah. Izpostavljenost (AUC) aktivnemu presnovku se povečuje sorazmerno z razponom terapevtskega odmerka. V študiji pri zdravih osebah je bila AUC aktivnega presnovka nespremenjena pri obroku z veliko maščob in kalorij, vendar se je  $C_{max}$  znižal za 49 % in čas do dosega  $C_{max}$  ( $t_{max}$ ) je bil podaljšan z 0,5 na 1,5 ure. Zdravilo Efient so v študiji TRITON dajali neodvisno od hrane. Zato lahko zdravilo Efient dajemo neodvisno od hrane; vendar lahko dajanje polnilnega odmerka prasugrela v obdobju stradanja nudi najhitrejši začetek delovanja (glejte poglavje 4.2).

### Porazdelitev

Vezava aktivnega presnovka na humani serumski albumin (v 4 % pufrski raztopini) je bila 98 %.

### Biotransformacija

Po peroralnem dajanju prasugrela v plazmi ni zaznati. V črevesju se hitro hidrolizira v tiolakton, ki se nato v eni stopnji s citokromom P450, zlasti s CYP3A4 in CYP2B6 ter v manjši meri s CYP2C9 in CYP2C19, presnovi do aktivnega presnovka. Aktivni presnovek se nato nadalje presnovi v dve neaktivni spojini, z S-metilizacijo ali s konjugacijo s cisteinom.

Pri zdravih osebah, bolnikih s stabilno aterosklerozo in bolnikih z ACS, ki so prejeli zdravilo Efient, zaradi genetske variacije CYP3A5, CYP2B6, CYP2C9 ali CYP2C19 ni bilo pomembnega učinka na farmakokinetiko prasugrela ali njegovo zaviranje agregacije trombocitov.

### Izločanje

Približno 68 % odmerka prasugrela se v obliki neaktivnih presnovkov izloči z urinom in 27 % z blatom. Aktivni presnovek ima razpolovni čas izločanja približno 7,4 ure (razpon 2 do 15 ur).

### Farmakokinetika pri posebnih populacijah

#### *Starejši:*

V študiji zdravih oseb, starih med 20 in 80 let, leta niso imela značilnega vpliva na farmakokinetiko prasugrela ali njegovo zaviranje agregacije trombocitov. V velikem kliničnem preskušanju faze 3, je bila srednja ocenjena izpostavljenost (AUC) aktivnemu presnovku 19 % višja pri zelo starih bolnikih ( $\geq 75$  let) v primerjavi z osebami  $< 75$  let. Prasugrel moramo uporabljati previdno pri bolnikih  $\geq 75$  let, zaradi možnega tveganja za krvavitev v tej populaciji (glejte poglavji 4.2 in 4.4). V študiji z bolniki s stabilno aterosklerozo je povprečna AUC aktivnemu presnovku pri bolnikih  $\geq 75$  let, ki so jemali 5 mg prasugrela, znašala približno polovico AUC pri bolnikih  $< 65$  let, ki so jemali 10 mg prasugrela, antitrombotični učinek 5-mg odmerka pa je bil manjši, vendar ni bil slabši od 10-mg odmerka.

#### *Okvara jeter:*

Prilagoditev odmerka ni potrebna pri bolnikih z blago do zmerno okvaro jeter (razreda A in B po Child Pugh-u). Farmakokinetika prasugrela in njegovo zaviranje agregacije trombocitov sta podobna pri osebah z blago do zmerno okvaro jeter v primerjavi z zdravimi osebami. Farmakokinetike in farmakodinamike prasugrela pri bolnikih s hudo okvaro jeter niso preučevali. Prasugrela ne smemo uporabljati pri bolnikih s hudo okvaro jeter (glejte poglavje 4.3).

#### *Okvara ledvic:*

Prilagoditev odmerka ni potrebna pri bolnikih z okvaro ledvic, vključno z bolniki s končno ledvično odpovedjo. Farmakokinetika prasugrela in njegovo zaviranje agregacije trombocitov sta podobna pri bolnikih z zmerno okvaro ledvic (GFR 30- $<$  50 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) in zdravih osebah. Zaviranje agregacije trombocitov, povzročeno s prasugrelom, je bilo tudi podobno pri bolnikih z ESRD, ki so potrebovali hemodializo, v primerjavi z zdravimi osebami, čeprav je bila pri ESRD bolnikih  $C_{max}$  aktivnega presnovka zmanjšana za 51 %, AUC pa za 42 %.



#### *Telesna masa:*

Srednja izpostavljenost (AUC) aktivnemu presnovku prasugrela je približno 30 do 40 % višja pri zdravih osebah in bolnikih s telesno maso < 60 kg, v primerjavi s tistimi, ki tehtajo ≥ 60 kg. Prasugrel moramo uporabljati previdno pri bolnikih s telesno maso < 60 kg, zaradi možnega tveganja za krvavitve v tej populaciji (glejte poglavje 4.4). V študiji z bolniki s stabilno aterosklerozo je bila povprečna AUC aktivnemu presnovku pri bolnikih < 60 kg, ki so jemali 5 mg prasugrela, za 38 % nižja kot pri bolnikih ≥ 60 kg, ki so jemali 10 mg prasugrela, antitrombotični učinek 5-mg odmerka pa je bil podoben 10-mg odmerku.

#### *Narodnost:*

V študijah klinične farmakologije, je bil AUC aktivnega presnovka po prilagoditvi glede telesne mase, približno 19 % višji pri kitajskih, japonskih in korejskih preiskovancih, v primerjavi z AUC pri belcih, zlasti zaradi višje izpostavljenosti pri azijskih osebah < 60 kg. Razlik v izpostavljenosti pri kitajskih, japonskih in korejskih preiskovancih ni bilo. Izpostavljenost pri osebah afriškega ali španskega izvora je primerljiva s tisto pri belcih. Prilagoditev odmerka na osnovi same narodnosti ni potrebna.

#### *Spol:*

Pri zdravih osebah in bolnikih je farmakokinetika prasugrela podobna pri moških in ženskah.

#### *Pediatrična populacija:*

Farmakokinetike in farmakodinamike prasugrela v pediatrični populaciji niso preučevali (glejte poglavje 4.2).

### **5.3 Predklinični podatki o varnosti**

Predklinični podatki na osnovi običajnih študij farmakološke varnosti, toksičnosti pri ponavljajočih odmerkih, genotoksičnosti, kancerogenega potenciala in vpliva na sposobnost razmnoževanja ne kažejo posebnega tveganja za človeka.

V predkliničnih študijah so učinke opazili samo pri izpostavljenosti, ki je močno presegala največjo izpostavljenost pri človeku, kar kaže na majhen pomen za klinično uporabo.

Toksikološke študije razvoja ploda-zarodka pri podganah in zajcih niso podale dokazov o malformacijah zaradi prasugrela. Pri zelo visokem odmerku (> 240 krat priporočeni dnevni vzdrževalni odmerek za ljudi na osnovi mg/m<sup>2</sup>), ki je povzročil učinke na telesno maso breje samice in/ali uživanje hrane, je bil opazen rahel upad telesne mase mladičev (glede na kontrolo). V pre- in post-natalnih študijah pri podganah zdravljenje breje samice ni imelo učinka na vedenjski ali razmnoževalni razvoj mladičev pri odmerkih do izpostavitve 240-kratnemu priporočenemu dnevniemu vzdrževalnemu odmerku pri ljudeh (na osnovi mg/m<sup>2</sup>).

V 2-letnih študijah pri podganah, pri izpostavitvah prasugrelu v obsegu do večjih od 75-kratnih priporočenih terapevtskih izpostavitvev pri ljudeh (na osnovi plazemske izpostavitve aktivnemu in pomembnejšim krožečim humanim presnovkom), niso opazili tumorjev, povezanih z zdravlilno učinkovino. Povečana incidenca tumorjev (hepatocelularni adenomi) je bila opazna pri miših, ki so bile 2 leti izpostavljene visokim odmerkom (> 75 kratna izpostavljenost pri ljudeh), vendar so to ocenili kot sekundarno glede na indukcijo encima, povzročeno s prasugrelom. Povezava jetrnih tumorjev in indukcije encima, značilna za glodalce, je dobro dokumentirana v literaturi. Večje pojavljanje jetrnih tumorjev zaradi dajanja prasugrela pri miših ni ocenjeno kot pomemben dejavnik tveganja za ljudi.

## **6. FARMACEVTSKI PODATKI**

### **6.1 Seznam pomožnih snovi**

Jedro tablete:

Mikrokristalna celuloza

Manitol (E421)

Natrijev karmelozat, premreženi

Hipromeloza (E464)

Magnezijev stearat

Filmska obloga:

Laktoza monohidrat

Hipromeloza (E464)

Titanov dioksid (E171)

Triacetin (E1518)

Rdeči železov oksid (E172) {samo Efient 10 mg}

Rumeni železov oksid (E172)

Smukec

### **6.2 Inkompatibilnosti**

Navedba smiselno ni potrebna.

### **6.3 Rok uporabnosti**

*Efient 10 mg:*

3 leta.

*Efient 5 mg:*

2 leti.

### **6.4 Posebna navodila za shranjevanje**

Za shranjevanje zdravila ni posebnih temperaturnih omejitev. Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred zrakom in vlago.

### **6.5 Vrsta ovojnine in vsebina**

Aluminijasti pretisni omot v škatlah po 14, 28, 30, 30 (x1), 56, 84, 90 (x1) in 98 tablet.

Na trgu ni vseh navedenih pakiranj.

### **6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje**

Ni posebnih zahtev.

## **7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET**

SUBSTIPHARM

24 rue Erlanger

75016 Paris

Francija

## **8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET**

Efient 5 mg: EU/1/08/503/001 – 007, 015

Efient 10 mg: EU/1/08/503/008 – 014, 016

## **9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET**

Datum prve odobritve: 25. februar 2009

Datum zadnjega podaljšanja: 13. november 2013.

## **10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA**

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila  
<http://www.ema.europa.eu>.

## **PRILOGA II**

- A. PROIZVAJALEC (PROIZVAJALCI), ODGOVOREN (ODGOVORNI) ZA SPROŠČANJE SERIJE**
- B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE**
- C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**
- D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA**

## **A. PROIZVAJALEC (PROIZVAJALCI), ODGOVOREN (ODGOVORNI) ZA SPROŠČANJE SERIJE**

Ime in naslov proizvajalca (proizvajalcev), odgovornega (odgovornih) za sproščanje serije

Daiichi Sankyo Europe GmbH  
Luitpoldstrasse 1  
85276 Pfaffenhofen  
Nemčija

## **B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE**

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept.

## **C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

- **Redno posodobljena poročila o varnosti zdravila (PSUR)**

Zahteve glede predložitve PSUR za to zdravilo so določene v seznamu referenčnih datumov EU (seznamu EURD), opredeljenem v členu 107c(7) Direktive 2001/83/ES, in vseh kasnejših posodobitvah, objavljenih na evropskem spletnem portalu o zdravilih.

## **D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA**

- **Načrt za obvladovanje tveganja (RMP)**

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom bo izvedel zahtevane farmakovigilančne aktivnosti in ukrepe, podrobno opisane v sprejetem RMP, predloženem v modulu 1.8.2 dovoljenja za promet z zdravilom, in vseh nadaljnjih sprejetih posodobitvah RMP.

Posodobljen RMP je treba predložiti:

- na zahtevo Evropske agencije za zdravila;
- ob vsakršni spremembi sistema za obvladovanje tveganj, zlasti kadar je tovrstna sprememba posledica prejema novih informacij, ki lahko privedejo do znatne spremembe razmerja med koristmi in tveganji, ali kadar je ta sprememba posledica tega, da je bil dosežen pomemben mejnik (farmakovigilančni ali povezan z zmanjševanjem tveganja).

- **Dodatni ukrepi za zmanjševanje tveganj**

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom mora vsem zdravnikom, ki bi lahko bili vključeni v zdravljenje bolnikov s prasugrelom, posredovati gradivo za izobraževanje. Oblika in način razdeljevanja tega gradiva morata biti dogovorjena z ustreznimi izobraževanimi ustanovami. Rezultati dogovora ter gradivo (kjer je ustrezno) morajo biti dogovorjeni s pristojnim nacionalnim organom ter v vsaki državi članici biti na voljo pred prihodom zdravila na trg.

Izobraževalno gradivo mora vključevati:

- Izvod SPC-ja
- S poudarkom na:
  - Hude krvavitve so pogostejše pri bolnikih starih  $\geq 75$  let (vključno s smrtnimi primeri) ali s telesno maso  $< 60$  kg.
  - Zdravljenje s prasugrelom na splošno ni priporočeno za bolnike stare  $\geq 75$  let.
  - Če je po skrbni oceni lečečega zdravnika glede posameznikove koristi/tveganja zdravljenje v starostni skupini  $\geq 75$  let potrebno, mora biti po enkratnemu 60 mg polnilnemu odmerku predpisan nižji vzdrževalni odmerek 5 mg.
  - Bolniki s telesno maso  $< 60$  kg morajo jemati nižji vzdrževalni odmerek 5 mg.

**PRILOGA III**  
**OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO**

## **A. OZNAČEVANJE**



**PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**

**ŠKATLA 5 mg FILMSKO OBLOŽENIH TABLET**

**1. IME ZDRAVILA**

Efient 5 mg filmsko obložene tablete  
prasugrel

**2. NAVEDBA ENE ALI VEČ ZDRAVILNIH UČINKOVIN**

Ena tableta vsebuje 5 mg prasugrela (v obliki klorida).

**3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI**

Vsebuje laktozo. Za nadaljnje informacije glejte navodilo za uporabo.

**4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

14 filmsko obloženih tablet  
28 filmsko obloženih tablet  
30x1 filmsko obložena tableta  
56 filmsko obloženih tablet  
84 filmsko obloženih tablet  
90x1 filmsko obložena tableta  
98 filmsko obloženih tablet  
30 filmsko obloženih tablet

**5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA**

Pred uporabo preberite priloženo navodilo.  
Za peroralno uporabo.

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN  
POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

**7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA**

**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

**9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE**

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred zrakom in vlago.

**10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI****11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

SUBSTIPHARM  
24 rue Erlanger  
75016 Paris  
Francija

**12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET**

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

**13. ŠTEVILKA SERIJE**

Lot

**14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept.

**15. NAVODILA ZA UPORABO****16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

Efient 5 mg

**17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA**

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

**18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI**

PC  
SN  
NN

**PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA PRETISNEM OMOTU ALI DVOJNEM TRAKU**

**PRETISNI OMOT 5 mg FILMSKO OBLOŽENIH TABLET**

**1. IME ZDRAVILA**

Efient 5 mg filmsko obložene tablete  
prasugrel

**2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

SUBSTIPHARM (Logo)

**3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

**4. ŠTEVILKA SERIJE**

Lot

**5. DRUGI PODATKI**

<PON, TOR, SRE, ČET, PET, SOB, NED>

**PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**

**ŠKATLA 10 mg FILMSKO OBLOŽENIH TABLET**

**1. IME ZDRAVILA**

Efient 10 filmsko obložene tablete  
prasugrel

**2. NAVEDBA ENE ALI VEČ ZDRAVILNIH UČINKOVIN**

Ena tableta vsebuje 10 mg prasugrela (v obliki klorida).

**3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI**

Vsebuje laktozo. Za nadaljnje informacije glejte navodilo za uporabo.

**4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

14 filmsko obloženih tablet  
28 filmsko obloženih tablet  
30x1 filmsko obložena tableta  
56 filmsko obloženih tablet  
84 filmsko obloženih tablet  
90x1 filmsko obložena tableta  
98 filmsko obloženih tablet  
30 filmsko obloženih tablet

**5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA**

Pred uporabo preberite priloženo navodilo.  
Za peroralno uporabo.

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN  
POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

**7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA**

**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

**9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE**

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred zrakom in vlago.

**10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI****11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

SUBSTIPHARM  
24 rue Erlanger  
75016 Paris  
Francija

**12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET**

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

**13. ŠTEVILKA SERIJE**

Lot

**14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept.

**15. NAVODILA ZA UPORABO****16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

Efient 10 mg

**17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA**

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

**18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI**

PC  
SN  
NN

**PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA PRETISNEM OMOTU ALI DVOJNEM TRAKU**

**PRETISNI OMOT 10 mg FILMSKO OBLOŽENIH TABLET**

**1. IME ZDRAVILA**

Efient 10 mg filmsko obložene tablete  
prasugrel

**2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

SUBSTIPHARM (Logo)

**3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

**4. ŠTEVILKA SERIJE**

Lot

**5. DRUGI PODATKI**

<PON, TOR, SRE, ČET, PET, SOB, NED>



## **B. NAVODILO ZA UPORABO**

## Navodilo za uporabo

### **Efient 10 mg filmsko obložene tablete**

### **Efient 5 mg filmsko obložene tablete**

prasugrel

#### **Pred začetkom jemanja natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!**

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom ali s farmacevtom.
- Zdravilo je bilo predpisano vam osebno in ga ne smete dajati drugim. Njim bi lahko celo škodovalo, čeprav imajo znake bolezni, podobne vašim.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

#### **Kaj vsebuje navodilo**

1. Kaj je zdravilo Efient in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Efient
3. Kako jemati zdravilo Efient
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Efient
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

#### **1. Kaj je zdravilo Efient in za kaj ga uporabljamo**

Efient, ki vsebuje zdravilno učinkovino prasugrel, spada v skupino zdravil, imenovanih zdravila proti trombocitom. Trombociti (krvne ploščice) so zelo majhni delci celice, ki krožijo v krvi. Ko je krvna žila poškodovana, na primer ob ureznini, se trombociti združijo skupaj, da pomagajo tvoriti krvni strdek (tromb). Zato so trombociti nujni za pomoč pri zaustavitvi krvavitve. Če se strdki tvorijo v trdi žili, kot je arterija, so lahko zelo nevarni, ker lahko prekinijo dotok krvi, s čimer povzročijo srčni infarkt (miokardni infarkt), možgansko kap ali smrt. Strdki v arterijah, ki oskrbujejo srce s krvjo, tudi lahko zmanjšajo dotok krvi, s čimer povzročijo nestabilno angino pectoris (huda bolečina v prsih).

Zdravilo Efient zavira združevanje trombocitov in tako zmanjša možnost za tvorbo krvnega strdka.

Zdravilo Efient so vam predpisali, ker ste že imeli srčni infarkt ali nestabilno angino pectoris in so vas zdravili s postopkom, s katerim so odprli zamašene arterije v srcu. Morda imate tudi enega ali več žilnih opornic, ki razširjajo zamašeno ali zožano arterijo, ki oskrbuje srce s krvjo. Zdravilo Efient zmanjša možnost, da bi prišlo do naslednjega srčnega infarkta ali možganske kapi ali da bi umrli zaradi enega izmed teh aterotrombotičnih dogodkov. Vaš zdravnik vam bo predpisal tudi acetilsalicilno kislino (npr. aspirin), drugo zdravilo proti trombocitom.

#### **2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Efient**

##### **Ne jemljite zdravila Efient**

- Če ste alergični na prasugrel ali katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6). Alergijsko reakcijo lahko prepoznate kot izpuščaj, srbenje, otečen obraz, otečene ustnice ali kratko sapo. Če se vam to zgodi, **nemudoma** povejte svojemu zdravniku.
- Če imate zdravstveno stanje, ki trenutno povzroča krvavitev, kot je krvavitev iz želodca ali črevesja.
- Če ste kadarkoli imeli možgansko kap ali tranzitorno ishemično atako.
- Če imate hudo bolezen jeter.

## Opozorila in previdnostni ukrepi

### • Preden vzamete zdravilo Efient

Pred začetkom jemanja zdravila Efient se posvetujte z zdravnikom.

Povejte svojemu zdravniku preden vzamete zdravilo Efient, če se katerokoli izmed spodnjih stanj nanaša na vas:

- Če imate povečano tveganje za krvavitev, kot je:
  - starost 75 let ali več. Vaš zdravnik vam mora predpisati dnevni odmerek 5 mg, ker obstaja večje tveganje za krvavitev pri bolnikih, starejših od 75 let.
  - nedavna resna poškodba
  - nedavni kirurški poseg (vključno z nekaterimi zobozdravstvenimi posegi)
  - nedavna ali ponovna krvavitev iz želodca ali črevesja (npr. želodčni ulkus ali polipi debelega črevesja)
  - telesna masa nižja od 60 kg. Vaš zdravnik vam mora predpisati dnevni odmerek zdravila Efient 5 mg, če tehtate manj kot 60 kg.
  - ledvična bolezen ali zmerne težave z jetri
  - jemanje nekaterih vrst zdravil (glejte 'Druga zdravila in zdravilo Efient' spodaj)
  - načrtovan kirurški poseg (vključno z nekaterimi zobozdravstvenimi posegi) v naslednjih sedmih dneh. Vaš zdravnik vam bo morda naročil, da začasno prenehate jemati zdravilo Efient, zaradi povečanega tveganja za krvavitev.
- Če ste pri jemanju klopidogrela ali drugih zdravil proti trombocitom dobili alergijsko (preobčutljivostno) reakcijo, to pred začetkom jemanja zdravila Efient povejte svojemu zdravniku. Če ob jemanju zdravila Efient opazite alergijske reakcije, ki se kažejo kot izpuščaji, srbenje, otekel obraz, otekle ustnice ali težko dihanje, morate o tem **nemudoma** obvestiti svojega zdravnika.

### • Med jemanjem zdravila Efient:

Če se pojavi zdravstveno stanje, imenovano trombotična trombocitopenična purpura (TTP), morate o tem nemudoma obvestiti svojega zdravnika. To stanje se kaže z vročino, podkožnimi modricami, ki lahko izgledajo kot rdeče pike, z ali brez nepojasnjene hude utrujenosti, zmedenosti, porumenitve kože in oči (zlatenica) (glejte poglavje 4 »Možni neželeni učinki«).

### Otroci in mladostniki

Zdravilo Efient se ne sme uporabljati pri otrocih in mladostnikih, mlajših od 18 let.

### Druga zdravila in zdravilo Efient

Obvestite zdravnika, če jemljete, ste pred kratkim jemali ali pa boste morda začeli jemati katero koli drugo zdravilo, tudi če ste ga dobili brez recepta, prehranska dopolnila ali zeliščna sredstva.

Še posebej je pomembno, da poveste svojemu zdravniku, če se zdravite s/z:

- klopidogrelom (zdravilom proti trombocitom),
- varfarinom (antikoagulantom),
- "nesteroidnimi protivnetnimi zdravili" za bolečino in vročino (kot je ibuprofen, naproksen, etorikoksib).

Če jih jemljete skupaj z zdravilom Efient, lahko ta zdravila povečajo tveganje za krvavitev.

Obvestite zdravnika, če jemljete morfin ali druge opioide (ki se uporabljajo za zdravljenje hude bolečine).

Medtem, ko jemljete zdravilo Efient, vzemite druga zdravila samo, če vam zdravnik pove, da jih smete.

### **Nosečnost in dojenje**

Povejte svojemu zdravniku, če zanosite ali poskušate zanositi, medtem ko jemljete zdravilo Efient. Zdravilo Efient lahko jemljete samo po posvetu z vašim zdravnikom, glede možnih koristi in kakršnihkoli možnih tveganjih za vašega nerojenega otroka.

Če ste noseči ali dojite, menite, da bi lahko bili noseči ali načrtujete zanositev, se posvetujte z zdravnikom ali s farmacevtom, preden vzamete to zdravilo.

### **Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev**

Za zdravilo Efient je malo verjetno, da vpliva na vašo sposobnost upravljanja vozil in strojev.

### **Zdravilo Efient vsebuje laktozo in natrij**

Če vam je zdravnik povedal, da imate intoleranco za nekatere sladkorje, se pred uporabo tega zdravila posvetujte s svojim zdravnikom.

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na tableto, kar v bistvu pomeni 'brez natrija'.

## **3. Kako jemati zdravilo Efient**

Pri jemanju tega zdravila natančno upoštevajte zdravnikova navodila. Če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

Običajen odmerek zdravila Efient je 10 mg na dan. Vaše zdravljenje boste začeli z enkratnim odmerkom 60 mg.

Če tehtate manj kot 60 kg ali če ste starejši od 75 let, boste jemali odmerek 5 mg na dan.

Vaš zdravnik vam bo tudi naročil, da jemljite acetilsalicilno kislino - povedal vam bo natančno kakšen odmerek morate vzeti (običajno med 75 mg in 325 mg dnevno).

Zdravilo Efient lahko vzamete z ali brez hrane. Odmerek vzemite ob približno istem času vsak dan. Tablet ne lomite in ne drobite.

Pomembno je, da poveste svojemu zdravniku, zobozdravniku in farmacevtu, da jemljete zdravilo Efient.

### **Če ste vzeli večji odmerek zdravila Efient, kot bi smeli**

Nemudoma se obrnite na svojega zdravnika ali bolnišnico, saj imate morda tveganje za prekomerno krvavitev. Zdravniku morate pokazati vašo škatlo zdravila Efient.

### **Če ste pozabili vzeti zdravilo Efient**

Če ste pozabili vzeti predvideni dnevni odmerek, vzemite zdravilo Efient, ko se spomnite. Če ste pozabili vzeti svoj odmerek in je minil že cel dan, nadaljujte z jemanjem običajnega odmerka zdravila Efient naslednji dan. Ne vzemite dvojnega odmerka, če ste pozabili vzeti prejšnji odmerek.

Pri velikostih pakiranja tablet po 14, 28, 56, 84 in 98 lahko preverite tudi dan, ko ste zadnjič vzeli tableto zdravila Efient, glede na koledar, ki je natisnjen na pretisnem omotu.

### **Če ste prenehali jemati zdravilo Efient**

Ne prenehajte jemati zdravila Efient, ne da bi se prej posvetovali s svojim zdravnikom. Če zdravilo Efient prenehate jemati prezgodaj, je lahko pri vas tveganje za srčno kap večje.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi zdravila, se posvetujte z zdravnikom ali s farmacevtom.

#### 4. Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

Svojega zdravnika nemudoma obvestite, če opazite karkoli od naslednjega:

- nenadna odrevenelost ali šibkost rok, nog ali obraza, zlasti če je to samo na eni strani telesa,
- nenadna zmedenost, težave z govorom ali razumevanjem drugih,
- nenadne težave pri hoji ali izguba ravnotežja ali koordinacije,
- nenadna omotica ali nenaden hud glavobol brez znanega vzroka.

Vse zgoraj naštetu so lahko znaki možganske kapi. Možganska kap je občasen neželen učinek zdravila Efient pri bolnikih, ki niso nikoli imeli možganske kapi ali tranzitorne ishemične atake (TIA).

Svojega zdravnika prav tako nemudoma obvestite, če opazite karkoli od naslednjega:

- vročino, podkožne modrice, ki lahko izgledajo kot rdeče pike, z ali brez nepojasnjene hude utrujenosti, zmedenosti, porumenitve kože in oči (zlatenica) (glejte poglavje 2 »Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Efient«).
- izpuščaj, srbenje, ali otekel obraz, otekle ustnice/jezik ali težko dihanje. To so lahko znaki hude alergijske reakcije (glejte poglavje 2 »Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Efient«).

Svojega zdravnika **takoj** obvestite, če opazite karkoli od naslednjega:

- Kri v urinu
- Krvavitev iz danke, kri v blatu ali črno blato
- Nenadzorovana krvavitev, na primer od ureza

Vse zgoraj naštetu so lahko znaki krvavitve, najpogostejšega neželenega učinka z zdravilom Efient. Čeprav le občasno, je huda krvavitev lahko smrtno nevarna.

*Pogosti neželeni učinki (pojavi se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov)*

- Krvavitev v želodec ali črevesje
- Krvavitev iz mesta vboda igle
- Krvavitev iz nosu
- Kožni izpuščaj
- Majhne rdeče modrice na koži (ekhimoz)
- Kri v urinu
- Hematom (podkožna krvavitev na mestu injiciranja ali v mišico, ki povzroča oteklino)
- Nizek hemoglobin ali nizko število rdečih krvnih celic (anemija)
- Modrice

*Občasni neželeni učinki (pojavi se lahko pri največ 1 od 100 bolnikov)*

- Alergijske reakcije (izpuščaj, srbenje, otekle ustnice/jezik ali težko dihanje)
- Spontana krvavitev iz očesa, danke, dlesni ali v trebuh okrog notranjih organov
- Krvavitev po operaciji
- Izkašljevanje krvi
- Kri v blatu

*Redki neželeni učinki (pojavi se lahko pri največ 1 od 1.000 bolnikov)*

- Nizko število trombocitov
- Podkožni hematom (podkožna krvavitev, ki povzroča oteklino)

### **Poročanje o neželenih učinkih**

Če opazite katerega koli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na [nacionalni center za poročanje](#), ki je naveden v [Prilogi V](#). S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

## **5. Shranjevanje zdravila Efient**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na pretisnem omotu in škatli poleg oznake EXP. Datum izteka roka uporabnosti se nanaša na zadnji dan navedenega meseca.

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred zrakom in vlago.

Zdravila ne smete odvreči v odpadne vode ali med gospodinjske odpadke. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne uporabljate več, se posvetujte s farmacevtom. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje.

## **6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije**

### **Kaj vsebuje zdravilo Efient**

- Učinkovina je prasugrel.  
Efient 10 mg: Ena tableta vsebuje 10 mg prasugrela (v obliki klorida).  
Efient 5 mg: Ena tableta vsebuje 5 mg prasugrela (v obliki klorida).
- Druge pomožne snovi so:

mikrokristalna celuloza, manitol (E421), natrijev karmelozat, premreženi, hipromeloza (E464), magnezijev stearat, laktoza monohidrat, titanov dioksid (E171), triacetin (E1518), rdeči železov oksid (samo 10 mg tablete) (E172), rumeni železov oksid (E172) in smukec.

### **Izgled zdravila Efient in vsebina pakiranja**

Efient 10 mg: Tablete so bež barve, v obliki dvojne puščice, z vtisnjanim "10 MG" na eni strani in "4759" na drugi strani.

Efient 5 mg: Tablete so rumene barve, v obliki dvojne puščice, z vtisnjanim "5 MG" na eni strani in "4760" na drugi strani.

Zdravilo Efient je na voljo v pakiranjih po 14, 28, 30, 30 (x1), 56, 84, 90 (x1) in 98 tablet.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

**Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom:**

SUBSTIPHARM

24 rue Erlanger

75016 Paris

Francija

**Proizvajalec:**

Daiichi Sankyo Europe GmbH

Luitpoldstrasse 1

85276 Pfaffenhofen

Nemčija

Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na predstavništvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom:

**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

**Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne {MM/LLLL}**

**Drugi viri informacij**

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila  
<http://www.ema.europa.eu>.