

**PŘÍLOHA I**  
**SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU**

## 1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Efient 5 mg potahované tablety.

## 2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna tableta obsahuje 5 mg prasugrelum (jako hydrochlorid).  
Pomocné látka: jedna tableta obsahuje 2,7 mg laktózy.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

## 3. LÉKOVÁ FORMA

Potahovaná tableta (tableta).

Žlutá tableta ve tvaru oboustranné šipky, na jedné straně vyraženo „5 MG” a na druhé straně „4760”.

## 4. KLINICKÉ ÚDAJE

### 4.1 Terapeutické indikace

Přípravek Efient, podávaný současně s kyselinou acetylsalicylovou (ASA), je indikován k prevenci aterosklerotických příhod u pacientů s akutním koronárním syndromem (t.j. nestabilní anginou pectoris, infarktem myokardu bez elevace ST segmentu [NAP/NSTEMI] nebo infarktem myokardu s elevací ST segmentu [STEMI]), kteří podstupují primární nebo elektivní perkutánní koronární intervenci (PCI).

Další informace viz bod 5.1.

### 4.2 Dávkování a způsob podání

#### Dávkování

##### Dospělí

Podávání přípravku Efient se má zahájit jednorázovou úvodní dávkou 60 mg a pak pokračovat dávkou 10 mg podávanou jednou denně. Pacienti užívající Efient by měli zároveň užívat denně ASA (75 mg až 325 mg).

U pacientů s akutním koronárním syndromem (ACS), kteří jsou léčeni PCI, by mohlo předčasné vysazení jakéhokoli protideštičkového léku, včetně přípravku Efient, vést ke zvýšenému riziku trombózy, infarktu myokardu nebo úmrtí v důsledku základního onemocnění. Doporučuje se trvání léčby až po dobu 12 měsíců, pokud není ukončení léčby přípravkem Efient klinicky indikováno (viz body 4.4 a 5.1).

##### Pacienti ve věku $\geq 75$ let

Užívání přípravku Efient u pacientů ve věku  $\geq 75$  let se zpravidla nedoporučuje. Pokud po pečlivém vyhodnocení individuálního poměru prospěchu a rizika ošetřující lékař považuje léčbu ve věkové skupině  $\geq 75$  let za nezbytnou (viz bod 4.4), má být po jednorázové úvodní dávce 60 mg předepsána udržovací dávka 5 mg. Pacienti starší 75 let mají vyšší citlivost ke krvácení a vyšší expozici k aktivnímu metabolitu prasugrelu (viz body 4.4, 4.8, 5.1 a 5.2).

Důkaz pro použití dávky 5 mg je založen na analýze farmakodynamických a farmakokinetických parametrů a v současné době nejsou k dispozici klinické údaje o bezpečnosti použití této dávky u pacientů ve věkové skupině  $\geq 75$  let.

#### Pacienti s tělesnou hmotností <60 kg

Efient se má podat jako jednorázová úvodní dávka 60 mg a pak pokračovat dávkou 5 mg jednou denně. Udržovací dávka 10 mg se nedoporučuje. Je to kvůli zvýšené expozici aktivnímu metabolitu prasugrelu a zvýšenému riziku krvácení u pacientů s tělesnou hmotností <60 kg oproti pacientům vážícím  $\geq 60$  kg, pokud se podává dávka 10 mg jednou denně. Účinnost a bezpečnost dávky 5 mg nebyla prospektivně hodnocena (viz body 4.4, 4.8 a 5.2).

#### Poškození ledvin

U pacientů s poškozením ledvin, včetně pacientů s terminálním onemocněním ledvin, není nutná žádná úprava dávky (viz bod 5.2). U pacientů s poškozením ledvin jsou terapeutické zkušenosti omezené (viz bod 4.4).

#### Poškození jater

U osob s mírnou až středně závažnou poruchou funkce jater (Child Pugh třída A a B) není nutná žádná úprava dávky (viz bod 5.2). U pacientů s mírnou až středně závažnou poruchou funkce jater jsou terapeutické zkušenosti omezené (viz bod 4.4).

#### Děti a dospívající

Efient se nedoporučuje užívat u dětí mladších 18 let, vzhledem k nedostatečným údajům o bezpečnosti a účinnosti.

#### Způsob podání

K perorálnímu podání. Přípravek Efient je možné podávat nezávisle na jídle. Podání úvodní dávky 60 mg prasugrelu nalačno může vést k rychlejšímu nástupu účinku (viz bod 5.2). Tableta se nemá drtit ani lámat.

### **4.3 Kontraindikace**

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku tohoto přípravku.

Aktivní patologické krvácení.

Anamnéza cévní mozkové příhody nebo tranzitorní ischemické ataky (TIA).

Těžké poškození funkce jater (Child Pugh třída C).

### **4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití**

#### Riziko krvácení

Mezi kritérii pro vyloučení z klinického hodnocení fáze 3 byly zvýšené riziko krvácení; anemie; trombocytopenie; anamnéza patologického intrakraniálního nálezu. U pacientů s akutními koronárními syndromy, kteří podstupovali PCI a byli léčeni přípravky Efient a ASA, se zvyšovalo riziko velkého i malého krvácení podle klasifikačního systému TIMI. Užívání přípravku Efient u pacientů se zvýšeným rizikem krvácení by se proto mělo zvažovat pouze tehdy, pokud lze usuzovat, že příznivý efekt prevence ischemických příhod převáží nad rizikem závažného krvácení. Tato záležitost se týká zejména pacientů:

- $\geq 75$  let věku (viz níže).
- se sklonem ke krvácení (např. kvůli nedávnému úrazu, nedávno prodělané operaci, nedávnému nebo opakovanému gastrointestinálnímu krvácení nebo aktivnímu peptickému vředu).
- s tělesnou hmotností <60 kg (viz body 4.2 a 4.8). U těchto pacientů se nedoporučuje udržovací dávka 10 mg. Měla by se podávat udržovací dávka 5 mg.
- se současným užíváním léčivých přípravků, které mohou zvyšovat riziko krvácení, včetně perorálních antikoagulancií, klopidogrelu, nesteroidních antiflogistik (NSAID) a fibrinolytik.

U pacientů s aktivním krvácením, u kterých je vyžadováno zrušení farmakologického účinku přípravku

Efient, může být vhodná transfuze krevních destiček.

Užívání přípravku Efient u pacientů ve věku  $\geq 75$  let se zpravidla nedoporučuje a mělo by probíhat s opatrností pouze poté, kdy předepisující lékař po pečlivém zvážení individuálního poměru prospěchu a rizika usoudí, že příznivé účinky v rámci prevence ischemických příhod budou převažovat nad rizikem závažného krvácení. V klinickém hodnocení fáze 3 měli tito pacienti oproti pacientům ve věku  $<75$  zvýšené riziko krvácení, včetně fatálního. Pokud je přípravek EFIENT těmto pacientům předepsán, měla by se podávat nižší udržovací dávka 5 mg; udržovací dávka 10 mg se nedoporučuje (viz body 4.2 a 4.8).

U pacientů s poškozením ledvin (včetně terminálního stádia poškození) a u pacientů se středně závažnou poruchou funkce jater jsou terapeutické zkušenosti omezené. U těchto pacientů může být zvýšené riziko krvácení. U těchto pacientů by se proto měl prasugrel užívat s opatrností.

Pacienti by měli být informováni, že zástava krvácení může při užívání prasugrelu (v kombinaci s ASA) trvat déle než obvykle a že by měli hlásit jakékoli (místem nebo trváním) neobvyklé krvácení svému lékaři.

#### Operace

Pacienti by měli být poučeni o nutnosti informovat před plánováním jakékoli operace a před podáním jakéhokoli nového léčivého přípravku lékaře a dentisty o skutečnosti, že užívají prasugrel. Pokud se pacient chystá na plánovanou operaci a protideštičkový účinek není žádoucí, Efient by se měl vysadit minimálně 7 dní před zákrokem. U pacientů podstupujících operaci CABG během 7 dní po vysazení prasugrelu může docházet k častějšímu (3násobné zvýšení frekvence výskytu) a závažnějšímu krvácení (viz bod 4.8). U pacientů, u kterých nebyla ujasněna anatomie koronárního řečiště a u kterých existuje možnost urgentní CABG, by se mělo pečlivě zvážit příznivé působení prasugrelu i jeho rizika.

#### Hypersenzitivita včetně angioedému

Byly hlášeny hypersenzitivní reakce včetně angioedému u pacientů užívajících prasugrel, včetně pacientů s předchozí hypersenzitivní reakcí na klopidoogrel. U pacientů se známou alergií na thienopyridiny se doporučuje sledovat příznaky hypersensitivity (viz bod 4.8).

#### Trombotická trombocytopenická purpura (TTP)

Při užívání prasugrelu byla hlášena TTP. TTP je závažné onemocnění, které vyžaduje rychlou léčbu.

#### Laktóza

Pacienti se vzácnými dědičnými problémy jako je nesnášenlivost galaktózy, vrozený nedostatek laktázy nebo porucha vstřebávání glukózy-galaktózy by neměli Efient užívat.

### **4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce**

*Warfarin:* Současné podávání přípravku Efient s jinými kumarinovými deriváty než warfarin nebylo studováno. Kvůli možnosti zvýšení rizika krvácení by se měly warfarin (nebo jiné kumarinové deriváty) a prasugrel současně podávat jen s opatrností (viz bod 4.4).

*Nesteroidní antiflogistika (NSAID):* Současné podávání s dlouhodobě užívanými NSAID nebylo studováno. Kvůli možnosti zvýšení rizika krvácení by se chronicky užívaná NSAID (včetně inhibitorů COX-2) a Efient měly současně podávat pouze s opatrností (viz bod 4.4).

Efient lze současně podávat s léčivými přípravky metabolizovanými enzymy cytochromu P450 (včetně statinů) nebo s léčivými přípravky, které indukují nebo inhibují enzymy cytochromu P450. Efient je také možné podávat současně s ASA, heparinem, digoxinem a léčivými přípravky, který zvyšují žaludeční pH, včetně inhibitorů protonové pumpy a H<sub>2</sub> blokátorů. Efient sice nebyl studován ve specifických studiích zaměřených na interakce, byl ale v klinickém hodnocení fáze 3 podáván současně s nízkomolekulárním heparinem, bivalirudinem a inhibitory GP IIb/IIIa (nejsou k dispozici žádné

informace o druhu použitého inhibitoru GP IIb/IIIa), aniž by se prokázaly klinicky významné nežádoucí interakce.

#### Účinky jiných léčivých přípravků na Efient

*Kyselina acetylsalicylová:* Efient se má podávat současně s kyselinou acetylsalicylovou (ASA). Ačkoliv je možná farmakodynamická interakce s ASA, která vede ke zvýšenému riziku krvácení, průkaz účinnosti a bezpečnosti prasugrelu pochází od pacientů současně léčených ASA.

*Heparin:* Jednotlivá bolusová nitrožilní dávka nefrakcionovaného heparinu (100 U/kg) významně nezměnila prasugrelem zprostředkovanou inhibici agregace destiček. Stejně tak prasugrel významně neměnil vliv heparinu na koagulační parametry. Oba léčivé přípravky tedy lze podávat současně. Pokud se Efient podává současně s heparinem, je možné zvýšení rizika krvácení.

*Statiny:* Atorvastatin (80 mg denně) neměnil farmakokinetiku prasugrelu a jeho inhibici destičkové agregace. U statinů, které jsou substráty CYP3A, se tedy nepředpokládá, že by nějak ovlivňovaly farmakokinetiku prasugrelu nebo inhibici agregace destiček tímto přípravkem.

*Léčivé přípravky, které zvyšují žaludeční pH:* Denní současné podávání ranitidinu (H<sub>2</sub> blokátor) nebo lansoprazolu (inhibitor protonové pumpy) neměnilo AUC ani T<sub>max</sub> aktivního metabolitu prasugrelu, ale ranitidin snižoval jeho C<sub>max</sub> o 14% a lansoprazol o 29%. V klinickém hodnocení fáze 3 byl Efient aplikován bez ohledu na současné podávání inhibitoru protonové pumpy nebo H<sub>2</sub> blokátoru. Podání úvodní dávky 60 mg prasugrelu bez současné aplikace inhibitorů protonové pumpy může vést k rychlejšímu nástupu účinku.

*Inhibitory CYP3A:* Ketokonazol (400 mg denně), selektivní a silný inhibitor CYP3A4 a CYP3A5, neovlivňoval prasugrelem zprostředkovanou inhibici destičkové agregace či AUC a T<sub>max</sub> aktivního metabolitu prasugrelu, ale snižoval jeho C<sub>max</sub> o 34% až 46%. U inhibitorů CYP3A, jako jsou azolová antimykotika, inhibitory HIV proteázy, klaritromycin, telitromycin, verapamil, diltiazem, indinavir, ciprofloxacin a grepová šťáva, se proto nepředpokládá, že by měly významný vliv na farmakokinetiku aktivního metabolitu.

*Léky indukující enzymy cytochromu P450:* Rifampicin (600 mg denně), silný induktor CYP3A a CYP2B6 a induktor CYP2C9, CYP2C19 a CYP2C8, významně neměnil farmakokinetiku prasugrelu. U známých induktorů CYP3A, jako je rifampicin, karbamazepin a jiné induktory enzymů cytochromu P450 se tedy nepředpokládá, že by významně ovlivňovaly farmakokinetiku aktivního metabolitu.

#### Účinky přípravku Efient na jiné léčivé přípravky

*Digoxin:* prasugrel nemá žádný klinicky významný vliv na farmakokinetiku digoxinu.

*Léčivé přípravky metabolizované enzymem CYP2C9:* prasugrel neinhiboval CYP2C9, neovlivňoval tedy ani farmakokinetiku S-warfarinu. Kvůli možnému zvýšení rizika krvácení by se warfarin a Efient měly současně podávat s opatrností (viz bod 4.4).

*Léčivé přípravky metabolizované enzymem CYP2B6:* prasugrel je slabý inhibitor CYP2B6. U zdravých subjektů prasugrel snižoval o 23% expozici hydroxybupropionu, metabolitu bupropionu, jehož tvorbu katalyzuje enzym CYP2B6. Tento účinek bude mít pravděpodobný klinický význam pouze tehdy, pokud by byl prasugrel podáván současně s léčivými přípravky, u kterých je CYP2B6 jedinou metabolickou cestou a které mají úzké terapeutické okno (např. cyklofosamid, efavirenz).

## **4.6 Fertilita, těhotenství a kojení**

U těhotných nebo kojících žen nebylo provedeno žádné klinické hodnocení.

Studie na zvířatech nenaznačují přímé ani nepřímé škodlivé účinky na průběh těhotenství, embryonální/fetální vývoj, porod nebo postnatální vývoj (viz bod 5.3). Protože reprodukční studie na zvířatech nebývají vždy směrodatné pro předpovídání reakce u lidí, Efient by se měl v průběhu těhotenství užívat, pouze pokud potenciální příznivý vliv na matku ospravedlní potenciální riziko pro plod.

Není známo, zda se prasugrel vylučuje do lidského mateřského mléka. Studie na zvířatech prokázaly vylučování prasugrelu do mateřského mléka. Užívání prasugrelu v průběhu kojení se nedoporučuje.

Prasugrel při perorálních dávkách až do 240-násobku doporučené denní lidské udržovací dávky (stanoveno v mg/m<sup>2</sup>) nijak neovlivňoval fertilitu potkaních samců a samic.

#### **4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje**

Studie hodnotící účinky na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje nebyly provedeny. U prasugrelu se předpokládá, že nemá žádný nebo že má jen zanedbatelný vliv na schopnost řídit a obsluhovat stroje.

#### **4.8 Nežádoucí účinky**

##### ***a. Souhrn bezpečnostního profilu***

Bezpečnost pacientů s akutním koronárním syndromem, kteří podstupují PCI, byla hodnocena v jednom klinickém hodnocení kontrolovaném klopidogrelem (TRITON), ve kterém bylo prasugrelem léčeno 6741 pacientů (úvodní dávka 60 mg a udržovací dávka 10 mg jednou denně) po průměrnou dobu 14,5 měsíce (5802 pacientů bylo léčeno po 6 měsících, 4136 pacientů bylo léčeno po více než 1 rok). Podíl těch, u kterých byla terapie vysazena pro nežádoucí účinky, byl u prasugrelu 7,2% a u klopidogrelu 6,3%. Nejčastějším nežádoucím účinkem vedoucím k vysazení léčiva bylo u obou přípravků krvácení (2,5% u prasugrelu a 1,4% u klopidogrelu).

##### *Krvácení*

##### *Krvácení nesouvisející s koronárním by-passem (CABG)*

Podíl pacientů, u kterých došlo v klinickém hodnocení TRITON ke krvácení nesouvisejícímu s CABG, ukazuje tabulka 1. Incidence velkého krvácení nesouvisejícího s CABG (dle kritérií TIMI), včetně život ohrožujícího a fatálního krvácení, jakož i malého krvácení dle TIMI, byla v populaci s NAP/NSTEMI i v celé populaci s ACS statisticky významně vyšší u subjektů léčených prasugrelem než u subjektů léčených klopidogrelem. V populaci se STEMI nebyl zaznamenán žádný významný rozdíl. Nejčastějším místem spontánního krvácení byl gastrointestinální trakt (výskyt u prasugrelu 1,7% a u klopidogrelu 1,3%); nejčastějším místem provokovaného krvácení bylo místo vpichu do arterie (výskyt u prasugrelu 1,3% a u klopidogrelu 1,2%).

**Tabulka 1: Incidence krvácení nesouvisejícího s CABG<sup>a</sup> (% pacientů)**

Příhoda	Všechny ACS		NAP/NSTEMI		STEMI	
	Prasugrel <sup>b</sup> +ASA (N=6741)	Klopidogrel <sup>b</sup> +ASA (N=6716)	Prasugrel <sup>b</sup> +ASA (N=5001)	Klopidogrel <sup>b</sup> +ASA (N=4980)	Prasugrel <sup>b</sup> +ASA (N=1740)	Klopidogrel <sup>b</sup> +ASA (N=1736)
Velké krvácení dle TIMI <sup>c</sup>	2,2	1,7	2,2	1,6	2,2	2,0
Život ohrožující <sup>d</sup>	1,3	0,8	1,3	0,8	1,2	1,0
Fatální	0,3	0,1	0,3	0,1	0,4	0,1
Symptomatické ICH <sup>e</sup>	0,3	0,3	0,3	0,3	0,2	0,2
Vyžadující inotropika	0,3	0,1	0,3	0,1	0,3	0,2
Vyžadující chirurgický zákrok	0,3	0,3	0,3	0,3	0,1	0,2
Vyžadující transfúzi (≥4 jednotky)	0,7	0,5	0,6	0,3	0,8	0,8
Malé krvácení dle TIMI <sup>f</sup>	2,4	1,9	2,3	1,6	2,7	2,6

*a* Centrálně posuzované příhody, definované kritérii Studijní skupiny pro trombolýzu u infarktu myokardu (Thrombolysis in Myocardial Infarction, TIMI).

*b* Pokud to bylo vhodné, použily se jiné standardní možnosti léčby.

*c* Jakékoli intrakraniální krvácení nebo jakékoli klinicky zjevné krvácením spojené s poklesem hemoglobinu o  $\geq 5$  g/dl.

*d* Život ohrožující krvácení je podskupinou velkých krvácení dle TIMI a zahrnuje níže uvedené druhy krvácení. Pacienti mohou spadat do více než jedné kategorie.

*e* ICH=intrakraniální krvácení.

*f* Klinicky zjevné krvácení spojené s poklesem hemoglobinu o  $\geq 3$  g/dl, ale  $< 5$  g/dl.

#### Pacienti ve věku $\geq 75$ let

V klinickém hodnocení fáze 3 byl výskyt velkého nebo malého krvácení dle TIMI, nesouvisejícího s CABG, u pacientů ve dvou věkových skupinách následující:

Věk	Prasugrel	Klopidogrel
$\geq 75$ let (N=1785)	9,0% (1,0% fatálních)	6,9% (0,1% fatálních)
$< 75$ let (N=11672)	3,8% (0,2% fatálních)	2,9% (0,1% fatálních)

#### Pacienti $< 60$ kg

V klinickém hodnocení fáze 3 byl výskyt velkého nebo malého krvácení dle TIMI, nesouvisejícího s CABG, u pacientů ve dvou váhových skupinách následující:

Tělesná hmotnost	Prasugrel	Klopidogrel
$< 60$ kg (N=664)	10,1% (0% fatálních)	6,5% (0,3% fatálních)
$\geq 60$ kg (N=12672)	4,2% (0,3% fatálních)	3,3% (0,1% fatálních)

U pacientů s tělesnou hmotností  $\geq 60$  kg a ve věku  $< 75$  let byl výskyt velkého nebo malého krvácení dle TIMI, nesouvisejícího s CABG, u prasugrelu 3,6% a u klopidogrelu 2,8%; výskyt fatálního krvácení byl u prasugrelu 0,2% a u klopidogrelu 0,1%.

#### Krvácení související s CABG

V klinickém hodnocení fáze 3 podstoupilo CABG během hodnocení 437 pacientů. Mezi těmito pacienty byla incidence velkého nebo malého krvácení dle TIMI, které souviselo s CABG, v prasugrelové skupině 14,1% a v klopidogrelové skupině 4,5%. Vyšší riziko krvácivých příhod u subjektů léčených

prasugrelem přetrvávalo až 7 dní od poslední dávky zkoušeného léčiva. U pacientů, kterým byl podáván jejich thienopyridin během 3 dnů před provedením CABG, byla frekvence velkého nebo malého krvácení dle TIMI 26,7% (12 ze 45 pacientů) ve skupině s prasugrelem, ve srovnání s 5,0% (3 z 60 pacientů) v klopido-grelové skupině. U pacientů, kterým byla jejich poslední dávka thienopyridinu podána během 4 až 7 dní před CABG, se frekvence snížila na 11,3% (9 z 80 pacientů) v prasugrelové skupině a na 3,4% (3 z 89 pacientů) v klopido-grelové skupině. Po uplynutí 7 dní od vysazení léčiva byl pozorovaný výskyt krvácení souvisejícího s CABG v obou léčebných skupinách obdobný (viz bod 4.4).

#### **b. Tabulkový přehled nežádoucích účinků**

Tabulka 2 podává přehled krvácivých i nekrvácivých nežádoucích účinků v klinickém hodnocení TRITON, nebo hlášených spontánně, klasifikovaných podle frekvence a třídy orgánového systému. Frekvence jsou definovány následovně:

Velmi časté ( $\geq 1/10$ ); časté ( $\geq 1/100$  až  $< 1/10$ ); méně časté ( $\geq 1/1000$  až  $< 1/100$ );

vzácné ( $\geq 1/10000$  až  $< 1/1000$ ); velmi vzácné ( $< 1/10000$ ); není známo (z dostupných údajů nelze odhadnout).

**Tabulka 2: Krvácivé a nekrvácivé nežádoucí reakce**

<b>Třída orgánového systému</b>	<b>Časté</b>	<b>Méně časté</b>	<b>Vzácné</b>	<b>Frekvence není známa</b>
<i>Poruchy krve a lymfatického systému</i>	Anemie		Trombocytopenie	Trombotická trombocytopenická purpura (TTP) – viz bod 4.4
<i>Poruchy imunitního systému</i>		Hypersenzitivita včetně angioedému		
<i>Poruchy oka</i>		Oční krvácení		
<i>Cévní poruchy</i>	Hematom			
<i>Respirační, hrudní a mediastinální poruchy</i>	Epistaxe	Hemoptýza		
<i>Gastrointestinální poruchy</i>	Gastrointestinální krvácení	Retroperitoneální krvácení Krvácení z konečníku Hematochezie Krvácení z dásní		
<i>Poruchy kůže a podkožní tkáně</i>	Vyrážka Ekchymóza			
<i>Poruchy ledvin a močových cest</i>	Hematurie			
<i>Celkové poruchy a reakce v místě aplikace</i>	Hematom v místě vpichu injekce Krvácení v místě vpichu injekce			
<i>Poranění, otravy a procedurální komplikace</i>	Kontuze	Postprocedurální krvácení	Podkožní hematom	

U pacientů s nebo bez anamnézy TIA nebo cévní mozkové příhody byla incidence cévní mozkové příhody v klinickém hodnocení fáze 3 následující (viz bod 4.4):

Anamnéza TIA nebo cévní mozkové příhody	Prasugrel	Klopido-grel
Ano (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=intrakraniální krvácení.

## 4.9 Předávkování

Předávkování přípravkem Efient může vést k prodloužení doby krvácení a k následným krvácivým komplikacím. Nejsou k dispozici žádné údaje o zvrácení farmakologického účinku prasugrelu; pokud je však vyžadována rychlá úprava prodloužené doby krvácení, je možné zvážit transfuzi krevních destiček a/nebo jiných krevních derivátů.

## 5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

### 5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Antiagregancia kromě heparinu, ATC kód: B01AC22.

#### Farmakodynamika

Prasugrel je inhibitor aktivace a agregace krevních destiček prostřednictvím ireverzibilní vazby jeho aktivního metabolitu na třídu P2Y<sub>12</sub> receptorů ADP na destičkách. Protože se krevní destičky podílejí na iniciaci a/nebo rozvoji trombotických komplikací aterosklerotické choroby, inhibice funkce destiček může vést ke snížení výskytu kardiovaskulárních příhod, jako jsou úmrtí, infarkt myokardu nebo cévní mozková příhoda.

Po podání úvodní dávky 60 mg prasugrelu nastává inhibice ADP indukované agregace destiček při 5  $\mu$ M ADP během 15 minut a při 20  $\mu$ M ADP během 30 minut. Maximální prasugrelová inhibice ADP indukované agregace destiček je při 5  $\mu$ M ADP 83% a při 20  $\mu$ M ADP 79%, přičemž v obou případech dosahuje během 1 hodiny minimálně 50-procentní inhibice destiček 89% zdravých subjektů a pacientů se stabilní aterosklerózou. Prasugrelem navozená inhibice agregace destiček se vyznačuje nízkou variabilitou mezi subjekty (9%) i u jednoho subjektu (12%), a to jak při 5  $\mu$ M ADP, tak při 20  $\mu$ M ADP. Průměrná inhibice destičkové agregace byla v ustáleném stavu při 5  $\mu$ M ADP 74% a při 20  $\mu$ M ADP 69% a dosahovalo se jí po uplynutí 3 až 5 dní podávání udržovací dávky 10 mg prasugrelu, předcházené úvodní dávkou 60 mg. U více než 98% subjektů docházelo v průběhu podávání udržovacích dávek k inhibici agregace destiček o  $\geq$ 20%.

Agregace destiček se postupně vrátila k výchozím hodnotám během 7 až 9 dní po podání jednotlivé úvodní dávky 60 mg prasugrelu a během 5 dní po vysazení udržovací dávky v ustáleném stavu.

**Klopidogrel:** Po podávání 75 mg klopidogrelu jednou denně po 10 dní bylo 40 zdravých subjektů převedeno na prasugrel 10 mg jednou denně s nebo bez úvodní dávky 60 mg. U prasugrelu byla pozorována obdobná nebo vyšší inhibice agregace destiček. Přímý převod na úvodní dávku 60 mg prasugrelu vedl k rychlejšímu nástupu silnější inhibice destiček. Po podání úvodní dávky 900 mg klopidogrelu (s ASA) bylo 56 subjektů s ACS léčeno po 14 dní buď prasugrelem 10 mg jednou denně, nebo klopidogrelem 150 mg jednou denně a pak převedeno na klopidogrel 150 mg nebo prasugrel 10 mg na dalších 14 dní. U pacientů, kteří přešli na 10 mg prasugrelu, byla ve srovnání s těmi, kteří byli léčeni 150 mg klopidogrelu, pozorována silnější inhibice agregace destiček. Nejsou k dispozici žádné údaje o přechodu z úvodní dávky klopidogrelu přímo na úvodní dávku prasugrelu.

#### Účinnost a bezpečnost u akutního koronárního syndromu (ACS)

Klinické hodnocení fáze 3 TRITON porovnávalo Efient (prasugrel) s klopidogrelem, oba podávané současně s ASA a další standardní léčbou. TRITON bylo multicentrické, mezinárodní, randomizované, dvojitě zaslepené klinické hodnocení s paralelními skupinami, které zahrnovalo 13608 pacientů. Pacienti měli ACS se středním až vysokým rizikem NAP, NSTEMI nebo STEMI a byli léčeni PCI.

Pacienti s NAP/NSTEMI během 72 hodin od začátku příznaků nebo se STEMI v rozmezí 12 hodin až 14 dní od začátku příznaků byli randomizováni poté, co se ozřejmila anatomie koronárního řečiště. Pacienti se STEMI do 12 hodin od začátku příznaků, u kterých byla v plánu primární PCI, mohli být randomizováni bez znalosti anatomie koronárního řečiště. U všech pacientů mohla být úvodní dávka

podána kdykoliv mezi randomizací a 1 hodinou poté, co pacient opustil katetrizační sál.

U pacientů randomizovaných na prasugrel (úvodní dávka 60 mg, následovaná 10 mg jednou denně) nebo ke klopido-grelu (úvodní dávka 300 mg, následovaná 75 mg jednou denně) byla střední doba léčby 14,5 měsíce (maximálně 15 měsíců s minimálně 6-měsíčním následným sledováním). Pacienti užívali současně ASA (75 mg až 325 mg jednou denně). Užití jakéhokoli thienopyridinu během 5 dní před zařazením bylo vylučovacím kritériem. Jiné léky, jak heparin a inhibitory GPIIb/IIIa, byly podávány podle uvážení lékaře. Zhruba 40% pacientů (v každé z léčených skupin) dostalo inhibitory GPIIb/IIIa jako adjuvanci PCI (žádné dostupné údaje o druhu použitého inhibitoru GP IIb/IIIa). Přibližně 98% pacientů (v každé z léčených skupin) užívalo antitrombiny (heparin, nízkomolekulární heparin, bivalirudin nebo jiný přípravek) jako přímou adjuvanci PCI.

Primárním cílovým parametrem účinnosti v klinickém hodnocení byla doba do prvního výskytu kardiovaskulárního (KV) úmrtí, nefatálního infarktu myokardu (IM) nebo nefatální cévní mozkové příhody. Analýza sloučeného cílového parametru účinnosti v celé populaci s ACS (kombinace kohort s NAP/NSTEMI a STEMI) byla podmíněna průkazem statistické superiority prasugrelu oproti klopido-grelu v kohortě s NAP/NSTEMI ( $p < 0,05$ ).

*Celá populace s ACS:* Efient vykázal ve srovnání s klopido-grelem vyšší účinnost při snižování výskytu příhod primárního sloučeného cílového parametru i předem specifikovaných příhod sekundárního cílového parametru, včetně trombózy stentu (viz tabulka 3). Příznivý vliv prasugrelu byl patrný během prvních 3 dní a přetrvával až do konce klinického hodnocení. Vyšší účinnost byla doprovázena zvýšením výskytu velkého krvácení (viz body 4.4 a 4.8). Populace pacientů byla z 92% bělošské rasy, z 26% ženského pohlaví a ze 39% ve věku  $\geq 65$  let. Příznivé působení spojené s prasugrelem nezáviselo na užívání jiných akutních a dlouhodobých kardiovaskulárních léků, včetně heparinu/nízkomolekulárního heparinu, bivalirudinu, intravenózních inhibitorů GPIIb/IIIa, hypolipidemik, betablokátorů a inhibitorů angiotenzin konvertujícího enzymu. Účinnost prasugrelu nezávisela na dávce ASA (75 mg až 325 mg jednou denně). V klinickém hodnocení TRITON nebylo povoleno užívat orální antikoagulancia, jiné než hodnocené protidestičkové léčivé přípravky a chronicky užívaná nesteroidní antiflogistika. V celé populaci s ACS byl prasugrel ve srovnání s klopido-grelem spojen s nižší incidencí KV úmrtí, nefatálního IM nebo nefatální cévní mozkové příhody, bez ohledu na vstupní charakteristiky, jako jsou věk, pohlaví, tělesná hmotnost, geografická oblast, užívání inhibitorů GPIIb/IIIa a typ stentu. Příznivé působení bylo primárně podmíněno významným snížením výskytu nefatálního IM (viz tabulka 3). U subjektů s diabetem došlo k významnému snížení v primárním a všech sekundárních sloučených cílových parametrech.

Pozorované příznivé působení prasugrelu u pacientů ve věku  $\geq 75$  let bylo menší než příznivé působení pozorované u pacientů ve věku  $< 75$  let.

U pacientů ve věku  $\geq 75$  let bylo zvýšené riziko krvácení, včetně fatálního (viz body 4.2, 4.4 a 5.8). Průkaznější příznivé působení prasugrelu u pacientů ve věku  $\geq 75$  let bylo pozorováno u pacientů s diabetem, STEMI, vyšším rizikem trombózy stentu nebo s opakujícími se příhodami.

U pacientů s anamnézou TIA nebo s anamnézou ischemické cévní mozkové příhody prodělané před více než 3 měsíci před léčbou prasugrelem nedošlo k žádnému snížení v primárním sloučeném cílovém parametru účinnosti.

**Tabulka 3: Pacienti s výslednými příhodami v primární analýze klinického hodnocení TRITON**

	<b>Prasugrel + ASA</b>	<b>Klopidogrel +ASA</b>	<b>Hazard Ratio (HR) (95% CI)</b>	<b>Hodnota p</b>
<b>Výsledné příhody</b>				
<b>Všechny ACS</b>	<b>(N=6813) %</b>	<b>(N=6795) %</b>		
<b>Příhody primárního sloučeného ukazatele</b> Kardiovaskulární (KV) úmrtí, nefatální IM nebo nefatální cévní mozková příhoda	9,4	11,5	0,812 (0,732; 0,902)	<0,001
<b>Jednotlivé příhody primárního cílového parametru</b>				
KV úmrtí	2,0	2,2	0,886 (0,701; 1,118)	0,307
Nefatální IM	7,0	9,1	0,757 (0,672; 0,853)	<0,001
Nefatální cévní mozková příhoda	0,9	0,9	1,016 (0,712; 1,451)	0,930
<b>NAP/NSTEMI</b>	<b>(N= 5044) %</b>	<b>(N=5030) %</b>		
<b>Příhody primárního sloučeného cílového parametru</b>				
KV úmrtí, nefatální IM nebo nefatální cévní mozková příhoda	9,3	11,2	0,820 (0,726; 0,927)	0,002
KV úmrtí	1,8	1,8	0,979 (0,732;1,309)	0,885
Nefatální IM	7,1	9,2	0,761 (0,663;0,873)	<0,001
Nefatální cévní mozková příhoda	0,8	0,8	0,979 (0,633;1,513)	0,922
<b>STEMI</b>	<b>(N= 1769) %</b>	<b>(N=1765) %</b>		
<b>Příhody primárního sloučeného cílového parametru</b>				
KV úmrtí, nefatální IM nebo nefatální cévní mozková příhoda	9,8	12,2	0,793 (0,649; 0,968)	0,019
KV úmrtí	2,4	3,3	0,738 (0,497;1,094)	0,129
Nefatální IM	6,7	8,8	0,746 (0,588;0,948)	0,016
Nefatální cévní mozková příhoda	1,2	1,1	1,097 (0,590;2,040)	0,770

V celé populaci s ACS prokázala analýza všech sekundárních cílových parametrů účinnosti významný benefit ( $p < 0,001$ ) prasugrelu ve srovnání s klopidogrelem. Mezi těmito cílovými parametry byla jednoznačná nebo pravděpodobná trombóza stentu na konci klinického hodnocení (0,9% vs 1,8%; HR 0,498; CI 0,364, 0,683); KV úmrtí, nefatální IM nebo urgentní zprůchodnění cílové cévy během 30 dní (5,9% vs 7,4%; HR 0,784; CI 0,688, 0,894); úmrtí ze všech příčin, nefatální IM nebo nefatální cévní mozková příhoda v období do konce klinického hodnocení (10,2% vs 12,1%; HR 0,831; CI 0,751, 0,919); KV úmrtí, nefatální IM, nefatální cévní mozková příhoda nebo rehospitalizace pro srdeční ischemickou příhodu v období do konce klinického hodnocení (11,7% vs 13,8%; HR 0,838; CI 0,762, 0,921). Analýza všech příčin úmrtí neprokázala signifikantní rozdíl mezi prasugrelem a klopidogrelem v celé populaci ACS (2,76% oproti 2,90%), populaci NAP/NSTEMI (2,5% oproti 2,41%) a populaci STEMI (3,28% oproti 4,31%).

Prasugrel byl během 15-měsíčního období následného sledování spojen se snížením výskytu trombózy ve stentu o 50%.

Snížení výskytu trombózy ve stentu při užívání přípravku Efient bylo pozorováno časně i po uplynutí 30 dní jak u nepotahovaných kovových stentů, tak také u potahovaných stentů vylučujících léky.

Dle analýzy pacientů, kteří přežili ischemickou příhodu, byl prasugrel spojen se snížením incidence následných příhod primárního cílového parametru účinnosti (7,8% pro prasugrel vs 11,9% pro klopidogrel).

Ačkoliv se při prasugrelu zvyšoval výskyt krvácení, analýza sloučeného cílového parametru úmrtí z jakékoli příčiny, nefatálního infarktu myokardu, nefatální cévní mozkové příhody a velkého krvácení dle TIMI nesouvisejícího s CABG, vyznívá příznivě pro Efient ve srovnání s klopidogrelem (hazard ratio 0,87; 95% CI 0,79 až 0,95;  $p = 0,004$ ). V klinickém hodnocení TRITON bylo na každých 1000

pacientů léčených přípravkem Efient ve srovnání s pacienty léčenými klopidogrelem o 22 pacientů méně s infarktem myokardu a o 5 pacientů více s velkými krváceními dle TIMI, nesouvisejícími s CABG.

Výsledky farmakodynamické/farmakogenomické studie provedené u 720 Asiátů s ACS, kteří podstoupili PCI prokázaly, že vyšší stupeň inhibice destiček se dosahuje při léčbě prasugrelem ve srovnání s klopidogrelem, a že zahajovací dávka prasugrelu 60 mg a udržovací dávka 10 mg u Asiátů s tělesnou hmotností alespoň 60 kg ve věku nižším než 75 let odpovídá dávkovacímu schématu (viz bod 4.2).

## 5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Prasugrel je prekurzor léčiva a rychle se *in vivo* metabolizuje na aktivní metabolit a neaktivní metabolity. Expozice metabolitu (AUC) se vyznačuje střední až nízkou variabilitou mezi subjekty (27%) a uvnitř subjektu (19%). Farmakokinetika prasugrelu je u zdravých subjektů, pacientů se stabilní aterosklerózou a pacientů podstupujících perkutánní koronární intervenci podobná.

### Absorpce

Prasugrel se rychle vstřebává a metabolizuje, s nástupem vrcholu plazmatické koncentrace ( $C_{max}$ ) aktivního metabolitu přibližně za 30 minut. Expozice aktivního metabolitu (AUC) se proporcionálně zvyšuje v celém rozmezí terapeutických dávek. Ve studii zdravých subjektů nebyla AUC aktivního metabolitu ovlivněna vysokokalorickou stravou s vysokým obsahem tuku, ale  $C_{max}$  byla nižší o 49% a doba do dosažení  $C_{max}$  ( $T_{max}$ ) se prodloužila z 0,5 na 1,5 hodiny. Efient byl v klinickém hodnocení TRITON podáván bez ohledu na jídlo. Efient je tedy možné podávat bez ohledu na jídlo, aplikace úvodní dávky prasugrelu nalačno však může zajistit nejrychlejší nástup účinku (viz bod 4.2).

### Distribuce

Vazba aktivního metabolitu na lidský sérový albumin (4% pufrovaný roztok) byla 98%.

### Metabolizmus

Prasugrel není po perorálním podání detekován v plazmě. Rychle se hydrolyzuje ve střevě na thiolakton, který se pak přeměňuje na aktivní metabolit jediným krokem metabolismu cytochromu P450, primárně enzymy CYP3A4 a CYP2B6 a do menší míry enzymy CYP2C9 a CYP2C19. Aktivní metabolit se dále metabolizuje na dvě neaktivní sloučeniny S- metylací nebo konjugací s cysteinem.

U zdravých subjektů, pacientů se stabilní aterosklerózou a pacientů s ACS, kteří užívali Efient, neměly genetické odchylky CYP3A5, CYP2B6, CYP2C9 nebo CYP2C19 žádný relevantní vliv na farmakokinetiku prasugrelu nebo na jeho inhibici destičkové agregace.

### Vylučování

Přibližně 68% dávky prasugrelu se vylučuje do moči a 27% do stolice, jako neaktivní metabolity. Eliminační poločas aktivního metabolitu je asi 7,4 hodiny (rozpětí 2 až 15 hodin).

### Zvláštní populace:

Starší pacienti: Ve studii u zdravých subjektů ve věku 20 až 80 let věk nijak významně neovlivňoval farmakokinetiku prasugrelu nebo jeho inhibici destičkové agregace. Ve velkém klinickém hodnocení fáze 3 byla průměrná odhadovaná expozice (AUC) aktivního metabolitu u velmi starých pacientů (ve věku  $\geq 75$  let) oproti subjektům ve věku  $<75$  let o 19% vyšší. Prasugrel by se měl u pacientů ve věku  $\geq 75$  let užívat opatrně, vzhledem k možnému riziku krvácení v této populaci (viz body 4.2 a 4.4).

Poškození jater: U pacientů s mírným až středně závažným poškozením funkce jater (Child Pugh třída A a B) není nutná žádná úprava dávky. Farmakokinetika prasugrelu a jeho inhibice destičkové agregace byly u subjektů s mírným až středně závažným poškozením jater podobné jako u zdravých subjektů. U pacientů s těžkým poškozením jater nebyla farmakokinetika ani farmakodynamika prasugrelu studována. Prasugrel se u pacientů s těžkým poškozením jater nesmí podávat (viz bod 4. 3).

Poškození ledvin: U pacientů s poškozením ledvin, včetně pacientů s terminálním onemocněním ledvin, není nutná žádná úprava dávky. Farmakokinetika prasugrelu a jeho inhibice destičkové agregace se u pacientů se středně těžkým poškozením ledvin (GF 30-<50 ml/min/1,73m<sup>2</sup>) a u zdravých subjektů podobala. Inhibice destičkové agregace prasugrelem byla také podobná u zdravých subjektů a u pacientů s terminálním onemocněním ledvin, kteří vyžadovali hemodialýzu, u pacientů s terminálním onemocněním ledvin však C<sub>max</sub> a AUC aktivního metabolitu klesaly o 51%, respektive o 42%.

Tělesná hmotnost: Průměrná expozice (AUC) aktivního metabolitu prasugrelu je u zdravých subjektů a pacientů s tělesnou hmotností <60 kg ve srovnání s těmi, kteří váží ≥60 kg, o přibližně 30 až 40% vyšší. Prasugrel by se u pacientů s tělesnou hmotností <60 kg měl užívat opatrně, vzhledem k možnému riziku krvácení v této populaci (viz bod 4.4).

Etnický původ: V klinických farmakologických studiích byla AUC aktivního metabolitu po adjustaci na tělesnou hmotnost u čínských, japonských a korejských subjektů ve srovnání s bělošskou populací o přibližně 19% vyšší, což převážně souvisí s vyšší expozicí u asijských subjektů vážících <60 kg. Není žádný rozdíl v expozici mezi čínskými, japonskými a korejskými subjekty. Expozice u subjektů afrického a hispánského původu je srovnatelná s expozicí u bělošské populace. Nedoporučuje se žádná úprava dávky pouze na podkladě etnického původu.

Pohlaví: U zdravých subjektů a pacientů je farmakokinetika prasugrelu podobná u mužů i u žen.

Děti a dospívající: Farmakokinetika a farmakodynamika prasugrelu v pediatrické populaci nebyly hodnoceny (viz bod 4.2).

### 5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Neklinické údaje získané na základě konvenčních farmakologických studií bezpečnosti, toxicity po opakovaném podávání, genotoxicity, hodnocení kancerogenního potenciálu a reprodukční toxicity neodhalily žádné zvláštní riziko pro člověka. V neklinických studiích byly pozorovány účinky pouze při expozicích považovaných za dostatečně přesahující maximální expozici u člověka, z čehož plyne jen nízká relevance pro klinické užití.

Toxikologické studie embryonálního a fetálního vývoje u potkanů a králíků neprokázaly žádné malformace způsobené prasugrelem. Při velmi vysoké dávce (>240-násobek doporučené denní lidské udržovací dávky stanovené v mg/m<sup>2</sup>), která působila na tělesnou hmotnost matky a/nebo spotřebu jídla, docházelo k lehkému poklesu tělesné hmotnosti potomstva (vzhledem ke kontrolám). V pre- a postnatálních studiích u potkanů neměla léčba matky žádný vliv na behaviorální nebo reprodukční vývoj potomstva při dávkách až do expozice 240-krát převyšující doporučenou denní lidskou udržovací dávku (stanovená v mg/m<sup>2</sup>).

Ve 2-leté studii s potkany vystavenými až 75-krát vyšší expozici prasugrelu než je doporučená terapeutická expozice u člověka (stanoveno na podkladě plazmatických expozic aktivního a hlavních cirkulujících lidských metabolitů) nebyly pozorovány žádné nádory, které by souvisely s touto sloučeninou. U myší exponovaných po 2 roky vysokým dávkám (>75-násobek expozice u člověka) se zvyšovala incidence nádorů (hepatocelulární adenomy), bylo to však považováno za následek prasugrelem navozené indukce enzymů. Pro hlodavce specifické spojení výskytu jaterních nádorů a léčivem navozenou enzymatickou indukci je v literatuře dobře dokumentováno. Zvýšený výskyt jaterních nádorů při podávání prasugrelu myším není považován za relevantní riziko pro člověka.

## **6. FARMACEUTICKÉ VLASTNOSTI**

### **6.1 Seznam pomocných látek**

Jádro tablety:

Mikrokrytalická celulóza

Mannitol (E421)

Sodná sůl kroskarmelózy

Hypromelóza (E464)

Magnesium-stearát

Potah tablety:

Monohdrát laktózy

Hypromelóza (E464)

Oxid titaničitý (E171)

Triacetin (E1518)

Žlutý oxid železitý (E172)

Mastek

### **6.2 Inkompatibility**

Neuplatňuje se.

### **6.3 Doba použitelnosti**

2 roky.

### **6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání**

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní teplotní podmínky uchovávání.

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před vzduchem a vlhkostí.

### **6.5 Druh obalu a velikost balení**

Blistry z hliníkové fólie v krabičkách po 14, 28, 30, 30 (x1), 56, 84, 90 (x1) a 98 tabletách.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

### **6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku**

Žádné zvláštní požadavky.

## **7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Eli Lilly Nederland BV, Grootslag 1-5, NL-3991 RA Houten, Nizozemsko.

## **8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)**

EU/1/08/503/001

EU/1/08/503/002

EU/1/08/503/003

EU/1/08/503/004

EU/1/08/503/005

EU/1/08/503/006

EU/1/08/503/007  
EU/1/08/503/015

**9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE**

25. února 2009

**10. DATUM REVIZE TEXTU**

{MM/RRRR}

## 1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Efient 10 mg potahované tablety.

## 2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna tableta obsahuje 10 mg prasugrelum (jako hydrochlorid).  
Pomocné látka: jedna tableta obsahuje 2,1 mg laktózy.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

## 3. LÉKOVÁ FORMA

Potahovaná tableta (tableta).

Béžová tableta ve tvaru oboustranné šipky, na jedné straně vyraženo „10 MG” a na druhé straně „4759”.

## 4. KLINICKÉ ÚDAJE

### 4.1 Terapeutické indikace

Přípravek Efient, podávaný současně s kyselinou acetylsalicylovou (ASA), je indikován k prevenci aterosklerotických příhod u pacientů s akutním koronárním syndromem (t.j. nestabilní anginou pectoris, infarktem myokardu bez elevace ST segmentu [NAP/NSTEMI] nebo infarktem myokardu s elevací ST segmentu [STEMI]), kteří podstupují primární nebo elektivní perkutánní koronární intervenci (PCI).

Další informace viz bod 5.1.

### 4.2 Dávkování a způsob podání

#### Dávkování

##### Dospělí

Podávání přípravku Efient se má zahájit jednorázovou úvodní dávkou 60 mg a pak pokračovat dávkou 10 mg podávanou jednou denně. Pacienti užívající Efient by měli zároveň užívat denně ASA (75 mg až 325 mg).

U pacientů s akutním koronárním syndromem (ACS), kteří jsou léčeni PCI, by mohlo předčasné vysazení jakéhokoli protidestičkového léku, včetně přípravku Efient, vést ke zvýšenému riziku trombózy, infarktu myokardu nebo úmrtí v důsledku základního onemocnění. Doporučuje se trvání léčby až po dobu 12 měsíců, pokud není ukončení léčby přípravkem Efient klinicky indikováno (viz body 4.4 a 5.1).

##### Pacienti ve věku $\geq 75$ let

Užívání přípravku Efient u pacientů ve věku  $\geq 75$  let se zpravidla nedoporučuje. Pokud po pečlivém vyhodnocení individuálního poměru prospěchu a rizika ošetřující lékař považuje léčbu ve věkové skupině  $\geq 75$  let za nezbytnou (viz bod 4.4), má být po jednorázové úvodní dávce 60 mg předepsána udržovací dávka 5 mg. Pacienti starší 75 let mají vyšší citlivost ke krvácení a vyšší expozici k aktivnímu metabolitu prasugrelu (viz body 4.4, 4.8, 5.1 a 5.2).

Důkaz pro použití dávky 5 mg je založen na analýze farmakodynamických a farmakokinetických parametrů a v současné době nejsou k dispozici klinické údaje o bezpečnosti použití této dávky u pacientů ve věkové skupině  $\geq 75$  let.

#### Pacienti s tělesnou hmotností <60 kg

Efient se má podat jako jednorázová úvodní dávka 60 mg a pak pokračovat dávkou 5 mg jednou denně. Udržovací dávka 10 mg se nedoporučuje. Je to kvůli zvýšené expozici aktivnímu metabolitu prasugrelu a zvýšenému riziku krvácení u pacientů s tělesnou hmotností <60 kg oproti pacientům vážícím  $\geq 60$  kg, pokud se podává dávka 10 mg jednou denně. Účinnost a bezpečnost dávky 5 mg nebyla prospektivně hodnocena (viz body 4.4, 4.8 a 5.2).

#### Poškození ledvin

U pacientů s poškozením ledvin, včetně pacientů s terminálním onemocněním ledvin, není nutná žádná úprava dávky (viz bod 5.2). U pacientů s poškozením ledvin jsou terapeutické zkušenosti omezené (viz bod 4.4).

#### Poškození jater

U osob s mírnou až středně závažnou poruchou funkce jater (Child Pugh třída A a B) není nutná žádná úprava dávky (viz bod 5.2). U pacientů s mírnou až středně závažnou poruchou funkce jater jsou terapeutické zkušenosti omezené (viz bod 4.4).

#### Děti a dospívající

Efient se nedoporučuje užívat u dětí mladších 18 let, vzhledem k nedostatečným údajům o bezpečnosti a účinnosti.

#### Způsob podání

K perorálnímu podání. Přípravek Efient je možné podávat nezávisle na jídle. Podání úvodní dávky 60 mg prasugrelu nalačno může vést k rychlejšímu nástupu účinku (viz bod 5.2). Tableta se nemá drtit ani lámat.

### **4.3 Kontraindikace**

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku tohoto přípravku.

Aktivní patologické krvácení.

Anamnéza cévní mozkové příhody nebo tranzitorní ischemické ataky (TIA).

Těžké poškození funkce jater (Child Pugh třída C).

### **4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití**

#### Riziko krvácení

Mezi kritérii pro vyloučení z klinického hodnocení fáze 3 byly zvýšené riziko krvácení; anemie; trombocytopenie; anamnéza patologického intrakraniálního nálezu. U pacientů s akutními koronárními syndromy, kteří podstupovali PCI a byli léčeni přípravky Efient a ASA, se zvyšovalo riziko velkého i malého krvácení podle klasifikačního systému TIMI. Užívání přípravku Efient u pacientů se zvýšeným rizikem krvácení by se proto mělo zvažovat pouze tehdy, pokud lze usuzovat, že příznivý efekt prevence ischemických příhod převáží nad rizikem závažného krvácení. Tato záležitost se týká zejména pacientů:

- $\geq 75$  let věku (viz níže).
- se sklonem ke krvácení (např. kvůli nedávnému úrazu, nedávno prodělané operaci, nedávnému nebo opakovanému gastrointestinálnímu krvácení nebo aktivnímu peptickému vředu).
- s tělesnou hmotností <60 kg (viz body 4.2 a 4.8). U těchto pacientů se nedoporučuje udržovací dávka 10 mg. Měla by se podávat udržovací dávka 5 mg.
- se současným užíváním léčivých přípravků, které mohou zvyšovat riziko krvácení, včetně perorálních antikoagulancií, klopidogrelu, nesteroidních antiflogistik (NSAID) a fibrinolytik.

U pacientů s aktivním krvácením, u kterých je vyžadováno zrušení farmakologického účinku přípravku

Efient, může být vhodná transfuze krevních destiček.

Užívání přípravku Efient u pacientů ve věku  $\geq 75$  let se zpravidla nedoporučuje a mělo by probíhat s opatrností pouze poté, kdy předepisující lékař po pečlivém zvážení individuálního poměru prospěchu a rizika usoudí, že příznivé účinky v rámci prevence ischemických příhod budou převažovat nad rizikem závažného krvácení. V klinickém hodnocení fáze 3 měli tito pacienti oproti pacientům ve věku  $<75$  zvýšené riziko krvácení, včetně fatálního. Pokud je přípravek EFIENT těmto pacientům předepsán, měla by se podávat nižší udržovací dávka 5 mg; udržovací dávka 10 mg se nedoporučuje (viz body 4.2 a 4.8).

U pacientů s poškozením ledvin (včetně terminálního stádia poškození) a u pacientů se středně závažnou poruchou funkce jater jsou terapeutické zkušenosti omezené. U těchto pacientů může být zvýšené riziko krvácení. U těchto pacientů by se proto měl prasugrel užívat s opatrností.

Pacienti by měli být informováni, že zástava krvácení může při užívání prasugrelu (v kombinaci s ASA) trvat déle než obvykle a že by měli hlásit jakékoli (místem nebo trváním) neobvyklé krvácení svému lékaři.

#### Operace

Pacienti by měli být poučeni o nutnosti informovat před plánováním jakékoli operace a před podáním jakéhokoli nového léčivého přípravku lékaře a dentisty o skutečnosti, že užívají prasugrel. Pokud se pacient chystá na plánovanou operaci a protideštičkový účinek není žádoucí, Efient by se měl vysadit minimálně 7 dní před zákrokem. U pacientů podstupujících operaci CABG během 7 dní po vysazení prasugrelu může docházet k častějšímu (3násobné zvýšení frekvence výskytu) a závažnějšímu krvácení (viz bod 4.8). U pacientů, u kterých nebyla ujasněna anatomie koronárního řečiště a u kterých existuje možnost urgentní CABG, by se mělo pečlivě zvážit příznivé působení prasugrelu i jeho rizika.

#### Hypersenzitivita včetně angioedému

Byly hlášeny hypersenzitivní reakce včetně angioedému u pacientů užívajících prasugrel, včetně pacientů s předchozí hypersenzitivní reakcí na klopidoogrel. U pacientů se známou alergií na thienopyridiny se doporučuje sledovat příznaky hypersensitivity (viz bod 4.8).

#### Trombotická trombocytopenická purpura (TTP)

Při užívání prasugrelu byla hlášena TTP. TTP je závažné onemocnění, které vyžaduje rychlou léčbu.

#### Laktóza

Pacienti se vzácnými dědičnými problémy jako je nesnášenlivost galaktózy, vrozený nedostatek laktázy nebo porucha vstřebávání glukózy-galaktózy by neměli Efient užívat.

### **4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce**

*Warfarin:* Současné podávání přípravku Efient s jinými kumarinovými deriváty než warfarin nebylo studováno. Kvůli možnosti zvýšení rizika krvácení by se měly warfarin (nebo jiné kumarinové deriváty) a prasugrel současně podávat jen s opatrností (viz bod 4.4).

*Nesteroidní antiflogistika (NSAID):* Současné podávání s dlouhodobě užívanými NSAID nebylo studováno. Kvůli možnosti zvýšení rizika krvácení by se chronicky užívaná NSAID (včetně inhibitorů COX-2) a Efient měly současně podávat pouze s opatrností (viz bod 4.4).

Efient lze současně podávat s léčivými přípravky metabolizovanými enzymy cytochromu P450 (včetně statinů) nebo s léčivými přípravky, které indukují nebo inhibují enzymy cytochromu P450. Efient je také možné podávat současně s ASA, heparinem, digoxinem a léčivými přípravky, který zvyšují žaludeční pH, včetně inhibitorů protonové pumpy a H<sub>2</sub> blokátorů. Efient sice nebyl studován ve specifických studiích zaměřených na interakce, byl ale v klinickém hodnocení fáze 3 podáván současně s nízkomolekulárním heparinem, bivalirudinem a inhibitory GP IIb/IIIa (nejsou k dispozici žádné

informace o druhu použitého inhibitoru GP IIb/IIIa), aniž by se prokázaly klinicky významné nežádoucí interakce.

#### Účinky jiných léčivých přípravků na Efient

*Kyselina acetylsalicylová:* Efient se má podávat současně s kyselinou acetylsalicylovou (ASA). Ačkoliv je možná farmakodynamická interakce s ASA, která vede ke zvýšenému riziku krvácení, průkaz účinnosti a bezpečnosti prasugrelu pochází od pacientů současně léčených ASA.

*Heparin:* Jednotlivá bolusová nitrožilní dávka nefrakcionovaného heparinu (100 U/kg) významně nezměnila prasugrelem zprostředkovanou inhibici agregace destiček. Stejně tak prasugrel významně neměnil vliv heparinu na koagulační parametry. Oba léčivé přípravky tedy lze podávat současně. Pokud se Efient podává současně s heparinem, je možné zvýšení rizika krvácení.

*Statiny:* Atorvastatin (80 mg denně) neměnil farmakokinetiku prasugrelu a jeho inhibici destičkové agregace. U statinů, které jsou substráty CYP3A, se tedy nepředpokládá, že by nějak ovlivňovaly farmakokinetiku prasugrelu nebo inhibici agregace destiček tímto přípravkem.

*Léčivé přípravky, které zvyšují žaludeční pH:* Denní současné podávání ranitidinu (H<sub>2</sub> blokátor) nebo lansoprazolu (inhibitor protonové pumpy) neměnilo AUC ani T<sub>max</sub> aktivního metabolitu prasugrelu, ale ranitidin snižoval jeho C<sub>max</sub> o 14% a lansoprazol o 29%. V klinickém hodnocení fáze 3 byl Efient aplikován bez ohledu na současné podávání inhibitoru protonové pumpy nebo H<sub>2</sub> blokátoru. Podání úvodní dávky 60 mg prasugrelu bez současné aplikace inhibitorů protonové pumpy může vést k rychlejšímu nástupu účinku.

*Inhibitory CYP3A:* Ketokonazol (400 mg denně), selektivní a silný inhibitor CYP3A4 a CYP3A5, neovlivňoval prasugrelem zprostředkovanou inhibici destičkové agregace či AUC a T<sub>max</sub> aktivního metabolitu prasugrelu, ale snižoval jeho C<sub>max</sub> o 34% až 46%. U inhibitorů CYP3A, jako jsou azolová antimykotika, inhibitory HIV proteázy, klaritromycin, telitromycin, verapamil, diltiazem, indinavir, ciprofloxacín a grepová šťáva, se proto nepředpokládá, že by měly významný vliv na farmakokinetiku aktivního metabolitu.

*Léky indukující enzymy cytochromu P450:* Rifampicin (600 mg denně), silný induktor CYP3A a CYP2B6 a induktor CYP2C9, CYP2C19 a CYP2C8, významně neměnil farmakokinetiku prasugrelu. U známých induktorů CYP3A, jako je rifampicin, karbamazepin a jiné induktory enzymů cytochromu P450 se tedy nepředpokládá, že by významně ovlivňovaly farmakokinetiku aktivního metabolitu.

#### Účinky přípravku Efient na jiné léčivé přípravky

*Digoxin:* prasugrel nemá žádný klinicky významný vliv na farmakokinetiku digoxinu.

*Léčivé přípravky metabolizované enzymem CYP2C9:* prasugrel neinhiboval CYP2C9, neovlivňoval tedy ani farmakokinetiku S-warfarinu. Kvůli možnému zvýšení rizika krvácení by se warfarin a Efient měly současně podávat s opatrností (viz bod 4.4).

*Léčivé přípravky metabolizované enzymem CYP2B6:* prasugrel je slabý inhibitor CYP2B6. U zdravých subjektů prasugrel snižoval o 23% expozici hydroxybupropionu, metabolitu bupropionu, jehož tvorbu katalyzuje enzym CYP2B6. Tento účinek bude mít pravděpodobný klinický význam pouze tehdy, pokud by byl prasugrel podáván současně s léčivými přípravky, u kterých je CYP2B6 jedinou metabolickou cestou a které mají úzké terapeutické okno (např. cyklofosamid, efavirenz).

## **4.6 Fertilita, těhotenství a kojení**

U těhotných nebo kojících žen nebylo provedeno žádné klinické hodnocení.

Studie na zvířatech nenaznačují přímé ani nepřímé škodlivé účinky na průběh těhotenství, embryonální/fetální vývoj, porod nebo postnatální vývoj (viz bod 5.3). Protože reprodukční studie na zvířatech nebývají vždy směrodatné pro předpovídání reakce u lidí, Efient by se měl v průběhu těhotenství užívat, pouze pokud potenciální příznivý vliv na matku ospravedlní potenciální riziko pro plod.

Není známo, zda se prasugrel vylučuje do lidského mateřského mléka. Studie na zvířatech prokázaly vylučování prasugrelu do mateřského mléka. Užívání prasugrelu v průběhu kojení se nedoporučuje.

Prasugrel při perorálních dávkách až do 240-násobku doporučené denní lidské udržovací dávky (stanoveno v mg/m<sup>2</sup>) nijak neovlivňoval fertilitu potkaních samců a samic.

#### **4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje**

Studie hodnotící účinky na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje nebyly provedeny. U prasugrelu se předpokládá, že nemá žádný nebo že má jen zanedbatelný vliv na schopnost řídit a obsluhovat stroje.

#### **4.8 Nežádoucí účinky**

##### ***a. Souhrn bezpečnostního profilu***

Bezpečnost pacientů s akutním koronárním syndromem, kteří podstupují PCI, byla hodnocena v jednom klinickém hodnocení kontrolovaném klopido-grelem (TRITON), ve kterém bylo prasugrelem léčeno 6741 pacientů (úvodní dávka 60 mg a udržovací dávka 10 mg jednou denně) po průměrnou dobu 14,5 měsíce (5802 pacientů bylo léčeno po 6 měsících, 4136 pacientů bylo léčeno po více než 1 rok). Podíl těch, u kterých byla terapie vysazena pro nežádoucí účinky, byl u prasugrelu 7,2% a u klopido-grelu 6,3%. Nejčastějším nežádoucím účinkem vedoucím k vysazení léčiva bylo u obou přípravků krvácení (2,5% u prasugrelu a 1,4% u klopido-grelu).

##### *Krvácení*

##### *Krvácení nesouvisející s koronárním by-passem (CABG)*

Podíl pacientů, u kterých došlo v klinickém hodnocení TRITON ke krvácení nesouvisejícímu s CABG, ukazuje tabulka 1. Incidence velkého krvácení nesouvisejícího s CABG (dle kritérií TIMI), včetně život ohrožujícího a fatálního krvácení, jakož i malého krvácení dle TIMI, byla v populaci s NAP/NSTEMI i v celé populaci s ACS statisticky významně vyšší u subjektů léčených prasugrelem než u subjektů léčených klopido-grelem. V populaci se STEMI nebyl zaznamenán žádný významný rozdíl. Nejčastějším místem spontánního krvácení byl gastrointestinální trakt (výskyt u prasugrelu 1,7% a u klopido-grelu 1,3%); nejčastějším místem provokovaného krvácení bylo místo vpichu do arterie (výskyt u prasugrelu 1,3% a u klopido-grelu 1,2%).

**Tabulka 1: Incidence krvácení nesouvisejícího s CABG<sup>a</sup> (% pacientů)**

Příhoda	Všechny ACS		NAP/NSTEMI		STEMI	
	Prasugrel <sup>b</sup> +ASA (N=6741)	Klopidogrel <sup>b</sup> +ASA (N=6716)	Prasugrel <sup>b</sup> +ASA (N=5001)	Klopidogrel <sup>b</sup> +ASA (N=4980)	Prasugrel <sup>b</sup> +ASA (N=1740)	Klopidogrel <sup>b</sup> +ASA (N=1736)
Velké krvácení dle TIMI <sup>c</sup>	2,2	1,7	2,2	1,6	2,2	2,0
Život ohrožující <sup>d</sup>	1,3	0,8	1,3	0,8	1,2	1,0
Fatální	0,3	0,1	0,3	0,1	0,4	0,1
Symptomatické ICH <sup>e</sup>	0,3	0,3	0,3	0,3	0,2	0,2
Vyžadující inotropika	0,3	0,1	0,3	0,1	0,3	0,2
Vyžadující chirurgický zákrok	0,3	0,3	0,3	0,3	0,1	0,2
Vyžadující transfúzi (≥4 jednotky)	0,7	0,5	0,6	0,3	0,8	0,8
Malé krvácení dle TIMI <sup>f</sup>	2,4	1,9	2,3	1,6	2,7	2,6

*a* Centrálně posuzované příhody, definované kritérii Studijní skupiny pro trombolýzu u infarktu myokardu (Thrombolysis in Myocardial Infarction, TIMI).

*b* Pokud to bylo vhodné, použily se jiné standardní možnosti léčby.

*c* Jakékoli intrakraniální krvácení nebo jakékoli klinicky zjevné krvácením spojené s poklesem hemoglobinu o  $\geq 5$  g/dl.

*d* Život ohrožující krvácení je podskupinou velkých krvácení dle TIMI a zahrnuje níže uvedené druhy krvácení. Pacienti mohou spadat do více než jedné kategorie.

*e* ICH=intrakraniální krvácení.

*f* Klinicky zjevné krvácení spojené s poklesem hemoglobinu o  $\geq 3$  g/dl, ale  $< 5$  g/dl.

#### Pacienti ve věku $\geq 75$ let

V klinickém hodnocení fáze 3 byl výskyt velkého nebo malého krvácení dle TIMI, nesouvisejícího s CABG, u pacientů ve dvou věkových skupinách následující:

Věk	Prasugrel	Klopidogrel
$\geq 75$ let (N=1785)	9,0% (1,0% fatálních)	6,9% (0,1% fatálních)
$< 75$ let (N=11672)	3,8% (0,2% fatálních)	2,9% (0,1% fatálních)

#### Pacienti $< 60$ kg

V klinickém hodnocení fáze 3 byl výskyt velkého nebo malého krvácení dle TIMI, nesouvisejícího s CABG, u pacientů ve dvou váhových skupinách následující:

Tělesná hmotnost	Prasugrel	Klopidogrel
$< 60$ kg (N=664)	10,1% (0% fatálních)	6,5% (0,3% fatálních)
$\geq 60$ kg (N=12672)	4,2% (0,3% fatálních)	3,3% (0,1% fatálních)

U pacientů s tělesnou hmotností  $\geq 60$  kg a ve věku  $< 75$  let byl výskyt velkého nebo malého krvácení dle TIMI, nesouvisejícího s CABG, u prasugrelu 3,6% a u klopidogrelu 2,8%; výskyt fatálního krvácení byl u prasugrelu 0,2% a u klopidogrelu 0,1%.

#### Krvácení související s CABG

V klinickém hodnocení fáze 3 podstoupilo CABG během hodnocení 437 pacientů. Mezi těmito pacienty byla incidence velkého nebo malého krvácení dle TIMI, které souviselo s CABG, v prasugrelové skupině 14,1% a v klopidogrelové skupině 4,5%. Vyšší riziko krvácivých příhod u subjektů léčených

prasugrelem přetrvávalo až 7 dní od poslední dávky zkoušeného léčiva. U pacientů, kterým byl podáván jejich thienopyridin během 3 dnů před provedením CABG, byla frekvence velkého nebo malého krvácení dle TIMI 26,7% (12 ze 45 pacientů) ve skupině s prasugrelem, ve srovnání s 5,0% (3 z 60 pacientů) v klopido-grelové skupině. U pacientů, kterým byla jejich poslední dávka thienopyridinu podána během 4 až 7 dní před CABG, se frekvence snížila na 11,3% (9 z 80 pacientů) v prasugrelové skupině a na 3,4% (3 z 89 pacientů) v klopido-grelové skupině. Po uplynutí 7 dní od vysazení léčiva byl pozorovaný výskyt krvácení souvisejícího s CABG v obou léčebných skupinách obdobný (viz bod 4.4).

#### **b. Tabulkový přehled nežádoucích účinků**

Tabulka 2 podává přehled krvácivých i nekrvácivých nežádoucích účinků v klinickém hodnocení TRITON, nebo hlášených spontánně, klasifikovaných podle frekvence a třídy orgánového systému. Frekvence jsou definovány následovně:

Velmi časté ( $\geq 1/10$ ); časté ( $\geq 1/100$  až  $< 1/10$ ); méně časté ( $\geq 1/1000$  až  $< 1/100$ );

vzácné ( $\geq 1/10000$  až  $< 1/1000$ ); velmi vzácné ( $< 1/10000$ ); není známo (z dostupných údajů nelze odhadnout).

**Tabulka 2: Krvácivé a nekrvácivé nežádoucí reakce**

<b>Třída orgánového systému</b>	<b>Časté</b>	<b>Méně časté</b>	<b>Vzácné</b>	<b>Frekvence není známa</b>
<i>Poruchy krve a lymfatického systému</i>	Anemie		Trombocytopenie	Trombotická trombocytopenická purpura (TTP) – viz bod 4.4
<i>Poruchy imunitního systému</i>		Hypersenzitivita včetně angioedému		
<i>Poruchy oka</i>		Oční krvácení		
<i>Cévní poruchy</i>	Hematom			
<i>Respirační, hrudní a mediastinální poruchy</i>	Epistaxe	Hemoptýza		
<i>Gastrointestinální poruchy</i>	Gastrointestinální krvácení	Retroperitoneální krvácení Krvácení z konečníku Hematochezie Krvácení z dásní		
<i>Poruchy kůže a podkožní tkáně</i>	Vyrážka Ekchymóza			
<i>Poruchy ledvin a močových cest</i>	Hematurie			
<i>Celkové poruchy a reakce v místě aplikace</i>	Hematom v místě vpichu injekce Krvácení v místě vpichu injekce			
<i>Poranění, otravy a procedurální komplikace</i>	Kontuze	Postprocedurální krvácení	Podkožní hematom	

U pacientů s nebo bez anamnézy TIA nebo cévní mozkové příhody byla incidence cévní mozkové příhody v klinickém hodnocení fáze 3 následující (viz bod 4.4):

Anamnéza TIA nebo cévní mozkové příhody	Prasugrel	Klopido-grel
Ano (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=intrakraniální krvácení.

## 4.9 Předávkování

Předávkování přípravkem Efient může vést k prodloužení doby krvácení a k následným krvácivým komplikacím. Nejsou k dispozici žádné údaje o zvrácení farmakologického účinku prasugrelu; pokud je však vyžadována rychlá úprava prodloužené doby krvácení, je možné zvážit transfuzi krevních destiček a/nebo jiných krevních derivátů.

## 5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

### 5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Antiagregancia kromě heparinu, ATC kód: B01AC22.

#### Farmakodynamika

Prasugrel je inhibitor aktivace a agregace krevních destiček prostřednictvím ireverzibilní vazby jeho aktivního metabolitu na třídu P2Y<sub>12</sub> receptorů ADP na destičkách. Protože se krevní destičky podílejí na iniciaci a/nebo rozvoji trombotických komplikací aterosklerotické choroby, inhibice funkce destiček může vést ke snížení výskytu kardiovaskulárních příhod, jako jsou úmrtí, infarkt myokardu nebo cévní mozková příhoda.

Po podání úvodní dávky 60 mg prasugrelu nastává inhibice ADP indukované agregace destiček při 5  $\mu$ M ADP během 15 minut a při 20  $\mu$ M ADP během 30 minut. Maximální prasugrelová inhibice ADP indukované agregace destiček je při 5  $\mu$ M ADP 83% a při 20  $\mu$ M ADP 79%, přičemž v obou případech dosahuje během 1 hodiny minimálně 50-procentní inhibice destiček 89% zdravých subjektů a pacientů se stabilní aterosklerózou. Prasugrelem navozená inhibice agregace destiček se vyznačuje nízkou variabilitou mezi subjekty (9%) i u jednoho subjektu (12%), a to jak při 5  $\mu$ M ADP, tak při 20  $\mu$ M ADP. Průměrná inhibice destičkové agregace byla v ustáleném stavu při 5  $\mu$ M ADP 74% a při 20  $\mu$ M ADP 69% a dosahovalo se jí po uplynutí 3 až 5 dní podávání udržovací dávky 10 mg prasugrelu, předcházené úvodní dávkou 60 mg. U více než 98% subjektů docházelo v průběhu podávání udržovacích dávek k inhibici agregace destiček o  $\geq$ 20%.

Agregace destiček se postupně vrátila k výchozím hodnotám během 7 až 9 dní po podání jednotlivé úvodní dávky 60 mg prasugrelu a během 5 dní po vysazení udržovací dávky v ustáleném stavu.

Klopidogrel: Po podávání 75 mg klopidogrelu jednou denně po 10 dní bylo 40 zdravých subjektů převedeno na prasugrel 10 mg jednou denně s nebo bez úvodní dávky 60 mg. U prasugrelu byla pozorována obdobná nebo vyšší inhibice agregace destiček. Přímý převod na úvodní dávku 60 mg prasugrelu vedl k rychlejšímu nástupu silnější inhibice destiček. Po podání úvodní dávky 900 mg klopidogrelu (s ASA) bylo 56 subjektů s ACS léčeno po 14 dní buď prasugrelem 10 mg jednou denně, nebo klopidogrelem 150 mg jednou denně a pak převedeno na klopidogrel 150 mg nebo prasugrel 10 mg na dalších 14 dní. U pacientů, kteří přešli na 10 mg prasugrelu, byla ve srovnání s těmi, kteří byli léčeni 150 mg klopidogrelu, pozorována silnější inhibice agregace destiček. Nejsou k dispozici žádné údaje o přechodu z úvodní dávky klopidogrelu přímo na úvodní dávku prasugrelu.

#### Účinnost a bezpečnost u akutního koronárního syndromu (ACS)

Klinické hodnocení fáze 3 TRITON porovnávalo Efient (prasugrel) s klopidogrelem, oba podávané současně s ASA a další standardní léčbou. TRITON bylo multicentrické, mezinárodní, randomizované, dvojitě zaslepené klinické hodnocení s paralelními skupinami, které zahrnovalo 13608 pacientů. Pacienti měli ACS se středním až vysokým rizikem NAP, NSTEMI nebo STEMI a byli léčeni PCI.

Pacienti s NAP/NSTEMI během 72 hodin od začátku příznaků nebo se STEMI v rozmezí 12 hodin až 14 dní od začátku příznaků byli randomizováni poté, co se ozřejmila anatomie koronárního řečiště. Pacienti se STEMI do 12 hodin od začátku příznaků, u kterých byla v plánu primární PCI, mohli být randomizováni bez znalosti anatomie koronárního řečiště. U všech pacientů mohla být úvodní dávka

podána kdykoliv mezi randomizací a 1 hodinou poté, co pacient opustil katetrizační sál.

U pacientů randomizovaných na prasugrel (úvodní dávka 60 mg, následovaná 10 mg jednou denně) nebo ke klopido-grelu (úvodní dávka 300 mg, následovaná 75 mg jednou denně) byla střední doba léčby 14,5 měsíce (maximálně 15 měsíců s minimálně 6-měsíčním následným sledováním). Pacienti užívali současně ASA (75 mg až 325 mg jednou denně). Užití jakéhokoli thienopyridinu během 5 dní před zařazením bylo vylučovacím kritériem. Jiné léky, jak heparin a inhibitory GPIIb/IIIa, byly podávány podle uvážení lékaře. Zhruba 40% pacientů (v každé z léčených skupin) dostalo inhibitory GPIIb/IIIa jako adjuvanci PCI (žádné dostupné údaje o druhu použitého inhibitoru GP IIb/IIIa). Přibližně 98% pacientů (v každé z léčených skupin) užívalo antitrombiny (heparin, nízkomolekulární heparin, bivalirudin nebo jiný přípravek) jako přímou adjuvanci PCI.

Primárním cílovým parametrem účinnosti v klinickém hodnocení byla doba do prvního výskytu kardiovaskulárního (KV) úmrtí, nefatálního infarktu myokardu (IM) nebo nefatální cévní mozkové příhody. Analýza sloučeného cílového parametru účinnosti v celé populaci s ACS (kombinace kohort s NAP/NSTEMI a STEMI) byla podmíněna průkazem statistické superiority prasugrelu oproti klopido-grelu v kohortě s NAP/NSTEMI ( $p < 0,05$ ).

Celá populace s ACS: Efient vykázal ve srovnání s klopido-grelem vyšší účinnost při snižování výskytu příhod primárního sloučeného cílového parametru i předem specifikovaných příhod sekundárního cílového parametru, včetně trombózy stentu (viz tabulka 3). Příznivý vliv prasugrelu byl patrný během prvních 3 dní a přetrvával až do konce klinického hodnocení. Vyšší účinnost byla doprovázena zvýšením výskytu velkého krvácení (viz body 4.4 a 4.8). Populace pacientů byla z 92% bělošské rasy, z 26% ženského pohlaví a ze 39% ve věku  $\geq 65$  let. Příznivé působení spojené s prasugrelem nezáviselo na užívání jiných akutních a dlouhodobých kardiovaskulárních léků, včetně heparinu/nízkomolekulárního heparinu, bivalirudinu, intravenózních inhibitorů GPIIb/IIIa, hypolipidemik, betablokátorů a inhibitorů angiotenzin konvertujícího enzymu. Účinnost prasugrelu nezávisela na dávce ASA (75 mg až 325 mg jednou denně). V klinickém hodnocení TRITON nebylo povoleno užívat orální antikoagulancia, jiné než hodnocené protidestičkové léčivé přípravky a chronicky užívaná nesteroidní antiflogistika. V celé populaci s ACS byl prasugrel ve srovnání s klopido-grelem spojen s nižší incidencí KV úmrtí, nefatálního IM nebo nefatální cévní mozkové příhody, bez ohledu na vstupní charakteristiky, jako jsou věk, pohlaví, tělesná hmotnost, geografická oblast, užívání inhibitorů GPIIb/IIIa a typ stentu. Příznivé působení bylo primárně podmíněno významným snížením výskytu nefatálního IM (viz tabulka 3). U subjektů s diabetem došlo k významnému snížení v primárním a všech sekundárních sloučených cílových parametru.

Pozorované příznivé působení prasugrelu u pacientů ve věku  $\geq 75$  let bylo menší než příznivé působení pozorované u pacientů ve věku  $< 75$  let.

U pacientů ve věku  $\geq 75$  let bylo zvýšené riziko krvácení, včetně fatálního (viz body 4.2, 4.4 a 5.8). Průkaznější příznivé působení prasugrelu u pacientů ve věku  $\geq 75$  let bylo pozorováno u pacientů s diabetem, STEMI, vyšším rizikem trombózy stentu nebo s opakujícími se příhodami.

U pacientů s anamnézou TIA nebo s anamnézou ischemické cévní mozkové příhody prodělané před více než 3 měsíci před léčbou prasugrelem nedošlo k žádnému snížení v primárním sloučeném cílovém parametru účinnosti.

**Tabulka 3: Pacienti s výslednými příhodami v primární analýze klinického hodnocení TRITON**

	<b>Prasugrel + ASA</b>	<b>Klopidogrel +ASA</b>	<b>Hazard Ratio (HR) (95% CI)</b>	<b>Hodnota p</b>
<b>Výsledné příhody</b>				
<b>Všechny ACS</b>	<b>(N=6813) %</b>	<b>(N=6795) %</b>		
<b>Příhody primárního sloučeného ukazatele</b> Kardiovaskulární (KV) úmrtí, nefatální IM nebo nefatální cévní mozková příhoda	9,4	11,5	0,812 (0,732; 0,902)	<0,001
<b>Jednotlivé příhody primárního cílového parametru</b>				
KV úmrtí	2,0	2,2	0,886 (0,701; 1,118)	0,307
Nefatální IM	7,0	9,1	0,757 (0,672; 0,853)	<0,001
Nefatální cévní mozková příhoda	0,9	0,9	1,016 (0,712; 1,451)	0,930
<b>NAP/NSTEMI</b>	<b>(N= 5044) %</b>	<b>(N=5030) %</b>		
<b>Příhody primárního sloučeného cílového parametru</b>				
KV úmrtí, nefatální IM nebo nefatální cévní mozková příhoda	9,3	11,2	0,820 (0,726; 0,927)	0,002
KV úmrtí	1,8	1,8	0,979 (0,732;1,309)	0,885
Nefatální IM	7,1	9,2	0,761 (0,663;0,873)	<0,001
Nefatální cévní mozková příhoda	0,8	0,8	0,979 (0,633;1,513)	0,922
<b>STEMI</b>	<b>(N= 1769) %</b>	<b>(N=1765) %</b>		
<b>Příhody primárního sloučeného cílového parametru</b>				
KV úmrtí, nefatální IM nebo nefatální cévní mozková příhoda	9,8	12,2	0,793 (0,649; 0,968)	0,019
KV úmrtí	2,4	3,3	0,738 (0,497;1,094)	0,129
Nefatální IM	6,7	8,8	0,746 (0,588;0,948)	0,016
Nefatální cévní mozková příhoda	1,2	1,1	1,097 (0,590;2,040)	0,770

V celé populaci s ACS prokázala analýza všech sekundárních cílových parametrů účinnosti významný benefit ( $p < 0,001$ ) prasugrelu ve srovnání s klopidogrelem. Mezi těmito cílovými parametry byla jednoznačná nebo pravděpodobná trombóza stentu na konci klinického hodnocení (0,9% vs 1,8%; HR 0,498; CI 0,364, 0,683); KV úmrtí, nefatální IM nebo urgentní zprůchodnění cílové cévy během 30 dní (5,9% vs 7,4%; HR 0,784; CI 0,688, 0,894); úmrtí ze všech příčin, nefatální IM nebo nefatální cévní mozková příhoda v období do konce klinického hodnocení (10,2% vs 12,1%; HR 0,831; CI 0,751, 0,919); KV úmrtí, nefatální IM, nefatální cévní mozková příhoda nebo rehospitalizace pro srdeční ischemickou příhodu v období do konce klinického hodnocení (11,7% vs 13,8%; HR 0,838; CI 0,762, 0,921). Analýza všech příčin úmrtí neprokázala signifikantní rozdíl mezi prasugrelem a klopidogrelem v celé populaci ACS (2,76% oproti 2,90%), populaci NAP/NSTEMI (2,5% oproti 2,41%) a populaci STEMI (3,28% oproti 4,31%).

Prasugrel byl během 15-měsíčního období následného sledování spojen se snížením výskytu trombózy ve stentu o 50%.

Snížení výskytu trombózy ve stentu při užívání přípravku Efient bylo pozorováno časně i po uplynutí 30 dní jak u nepotahovaných kovových stentů, tak také u potahovaných stentů vylučujících léky.

Dle analýzy pacientů, kteří přežili ischemickou příhodu, byl prasugrel spojen se snížením incidence následných příhod primárního cílového parametru (7,8% pro prasugrel vs 11,9% pro klopidogrel).

Ačkoliv se při prasugrelu zvyšoval výskyt krvácení, analýza sloučeného cílového parametru úmrtí z jakékoli příčiny, nefatálního infarktu myokardu, nefatální cévní mozkové příhody a velkého krvácení dle TIMI nesouvisejícího s CABG, vyznívá příznivě pro Efient ve srovnání s klopidogrelem (hazard ratio 0,87; 95% CI 0,79 až 0,95;  $p = 0,004$ ). V klinickém hodnocení TRITON bylo na každých 1000 pacientů léčených přípravkem Efient ve srovnání s pacienty léčenými klopidogrelem o 22 pacientů méně s infarktem myokardu a o 5 pacientů více s velkými krváceními dle TIMI, nesouvisejícími s CABG.

Výsledky farmakodynamické/farmakogenomické studie provedené u 720 Asiátů s ACS, kteří podstoupili PCI prokázaly, že vyšší stupeň inhibice destiček se dosahuje při léčbě prasugrelem ve srovnání s klopido-grelem, a že zahajovací dávka prasugrelu 60 mg a udržovací dávka 10 mg u Asiátů s tělesnou hmotností alespoň 60 kg ve věku nižším než 75 let odpovídá dávkovacímu schématu (viz bod 4.2).

## 5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Prasugrel je prekurzor léčiva a rychle se *in vivo* metabolizuje na aktivní metabolit a neaktivní metabolity. Expozice metabolitu (AUC) se vyznačuje střední až nízkou variabilitou mezi subjekty (27%) a uvnitř subjektu (19%). Farmakokinetika prasugrelu je u zdravých subjektů, pacientů se stabilní aterosklerózou a pacientů podstupujících perkutánní koronární intervenci podobná.

### Absorpce

Prasugrel se rychle vstřebává a metabolizuje, s nástupem vrcholu plazmatické koncentrace ( $C_{max}$ ) aktivního metabolitu přibližně za 30 minut. Expozice aktivního metabolitu (AUC) se proporcionálně zvyšuje v celém rozmezí terapeutických dávek. Ve studii zdravých subjektů nebyla AUC aktivního metabolitu ovlivněna vysokokalorickou stravou s vysokým obsahem tuku, ale  $C_{max}$  byla nižší o 49% a doba do dosažení  $C_{max}$  ( $T_{max}$ ) se prodloužila z 0,5 na 1,5 hodiny. Efient byl v klinickém hodnocení TRITON podáván bez ohledu na jídlo. Efient je tedy možné podávat bez ohledu na jídlo, aplikace úvodní dávky prasugrelu nalačno však může zajistit nejrychlejší nástup účinku (viz bod 4.2).

### Distribuce

Vazba aktivního metabolitu na lidský sérový albumin (4% pufovaný roztok) byla 98%.

### Metabolismus

Prasugrel není po perorálním podání detekován v plazmě. Rychle se hydrolyzuje ve střevě na thiolakton, který se pak přeměňuje na aktivní metabolit jediným krokem metabolismu cytochromu P450, primárně enzymy CYP3A4 a CYP2B6 a do menší míry enzymy CYP2C9 a CYP2C19. Aktivní metabolit se dále metabolizuje na dvě neaktivní sloučeniny S- metylací nebo konjugací s cysteinem.

U zdravých subjektů, pacientů se stabilní aterosklerózou a pacientů s ACS, kteří užívali Efient, neměly genetické odchylky CYP3A5, CYP2B6, CYP2C9 nebo CYP2C19 žádný relevantní vliv na farmakokinetiku prasugrelu nebo na jeho inhibici destičkové agregace.

### Vylučování

Přibližně 68% dávky prasugrelu se vylučuje do moči a 27% do stolice, jako neaktivní metabolity. Eliminační poločas aktivního metabolitu je asi 7,4 hodiny (rozpětí 2 až 15 hodin).

### Zvláštní populace:

Starší pacienti: Ve studii u zdravých subjektů ve věku 20 až 80 let věk nijak významně neovlivňoval farmakokinetiku prasugrelu nebo jeho inhibici destičkové agregace. Ve velkém klinickém hodnocení fáze 3 byla průměrná odhadovaná expozice (AUC) aktivního metabolitu u velmi starých pacientů (ve věku  $\geq 75$  let) oproti subjektům ve věku  $< 75$  let o 19% vyšší. Prasugrel by se měl u pacientů ve věku  $\geq 75$  let užívat opatrně, vzhledem k možnému riziku krvácení v této populaci (viz body 4.2 a 4.4).

Poškození jater: U pacientů s mírným až středně závažným poškozením funkce jater (Child Pugh třída A a B) není nutná žádná úprava dávky. Farmakokinetika prasugrelu a jeho inhibice destičkové agregace byly u subjektů s mírným až středně závažným poškozením jater podobné jako u zdravých subjektů. U pacientů s těžkým poškozením jater nebyla farmakokinetika ani farmakodynamika prasugrelu studována. Prasugrel se u pacientů s těžkým poškozením jater nesmí podávat (viz bod 4. 3).

Poškození ledvin: U pacientů s poškozením ledvin, včetně pacientů s terminálním onemocněním ledvin, není nutná žádná úprava dávky. Farmakokinetika prasugrelu a jeho inhibice destičkové agregace se u

pacientů se středně těžkým poškozením ledvin (GF 30-<50 ml/min/1,73m<sup>2</sup>) a u zdravých subjektů podobala. Inhibice destičkové agregace prasugrelem byla také podobná u zdravých subjektů a u pacientů s terminálním onemocněním ledvin, kteří vyžadovali hemodialýzu, u pacientů s terminálním onemocněním ledvin však C<sub>max</sub> a AUC aktivního metabolitu klesaly o 51%, respektive o 42%.

*Tělesná hmotnost:* Průměrná expozice (AUC) aktivního metabolitu prasugrelu je u zdravých subjektů a pacientů s tělesnou hmotností <60 kg ve srovnání s těmi, kteří váží ≥60 kg, o přibližně 30 až 40% vyšší. Prasugrel by se u pacientů s tělesnou hmotností <60 kg měl užívat opatrně, vzhledem k možnému riziku krvácení v této populaci (viz bod 4.4).

*Etnický původ:* V klinických farmakologických studiích byla AUC aktivního metabolitu po adjustaci na tělesnou hmotnost u čínských, japonských a korejských subjektů ve srovnání s bělošskou populací o přibližně 19% vyšší, což převážně souvisí s vyšší expozicí u asijských subjektů vážících <60 kg. Není žádný rozdíl v expozici mezi čínskými, japonskými a korejskými subjekty. Expozice u subjektů afrického a hispánského původu je srovnatelná s expozicí u bělošské populace. Nedoporučuje se žádná úprava dávky pouze na podkladě etnického původu.

*Pohlaví:* U zdravých subjektů a pacientů je farmakokinetika prasugrelu podobná u mužů i u žen.

*Děti a dospívající:* Farmakokinetika a farmakodynamika prasugrelu v pediatrické populaci nebyly hodnoceny (viz bod 4.2).

### **5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti**

Neklinické údaje získané na základě konvenčních farmakologických studií bezpečnosti, toxicity po opakovaném podávání, genotoxicity, hodnocení kancerogenního potenciálu a reprodukční toxicity neodhalily žádné zvláštní riziko pro člověka. V neklinických studiích byly pozorovány účinky pouze při expozicích považovaných za dostatečně přesahující maximální expozici u člověka, z čehož plyne jen nízká relevance pro klinické užití.

Toxikologické studie embryonálního a fetálního vývoje u potkanů a králíků neprokázaly žádné malformace způsobené prasugrelem. Při velmi vysoké dávce (>240-násobek doporučené denní lidské udržovací dávky stanovené v mg/m<sup>2</sup>), která působila na tělesnou hmotnost matky a/nebo spotřebu jídla, docházelo k lehkému poklesu tělesné hmotnosti potomstva (vzhledem ke kontrolám). V pre- a postnatálních studiích u potkanů neměla léčba matky žádný vliv na behaviorální nebo reprodukční vývoj potomstva při dávkách až do expozice 240-krát převyšující doporučenou denní lidskou udržovací dávku (stanovena v mg/m<sup>2</sup>).

Ve 2-leté studii s potkany vystavenými až 75-krát vyšší expozici prasugrelu než je doporučená terapeutická expozice u člověka (stanoveno na podkladě plazmatických expozic aktivního a hlavních cirkulujících lidských metabolitů) nebyly pozorovány žádné nádory, které by souvisely s touto sloučeninou. U myši exponovaných po 2 roky vysokým dávkám (>75-násobek expozice u člověka) se zvyšovala incidence nádorů (hepatocelulární adenomy), bylo to však považováno za následek prasugrelem navozené indukce enzymů. Pro hlodavce specifické spojení výskytu jaterních nádorů a léčivem navozenou enzymatickou indukci je v literatuře dobře dokumentováno. Zvýšený výskyt jaterních nádorů při podávání prasugrelu myším není považován za relevantní riziko pro člověka.

## **6. FARMACEUTICKÉ VLASTNOSTI**

### **6.1 Seznam pomocných látek**

Jádro tablety:

Mikrokrytalická celulóza

Mannitol (E421)

Sodná sůl kroskarmelózy  
Hypromelóza (E464)  
Magnesium-stearát

Potah tablety:  
Monohdrát laktózy  
Hypromelóza (E464)  
Oxid titaničitý (E171)  
Triacetin (E1518)  
Červený oxid železitý (E172)  
Žlutý oxid železitý (E172)  
Mastek

## **6.2 Inkompatibility**

Neuplatňuje se.

## **6.3 Doba použitelnosti**

2 roky.

## **6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání**

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní teplotní podmínky uchovávání.  
Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před vzduchem a vlhkostí.

## **6.5 Druh obalu a velikost balení**

Blistry z hliníkové fólie v krabičkách po 14, 28, 30, 30 (x1), 56, 84, 90 (x1) a 98 tabletách.  
Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

## **6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku**

Žádné zvláštní požadavky.

## **7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Eli Lilly Nederland BV, Grootslag 1-5, NL-3991 RA Houten, Nizozemsko.

## **8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)**

EU/1/08/503/008  
EU/1/08/503/009  
EU/1/08/503/010  
EU/1/08/503/011  
EU/1/08/503/012  
EU/1/08/503/013  
EU/1/08/503/014  
EU/1/08/503/016

**9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE**

25. února 2009

**10. DATUM REVIZE TEXTU**

{MM/RRRR}

## **PŘÍLOHA II**

- A. VÝROBCE ODPOVĚDNÝ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ**
- B. PODMÍNKY REGISTRACE**
- C. ZVLÁŠTNÍ POVINNOSTI DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

## A. VÝROBCE ODPOVĚDNÝ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ

Název a adresa výrobce odpovědného/výrobců odpovědných za propouštění šarží

Lilly S.A.  
Avda. de la Industria 30  
E-28108 Alcobendas (Madrid)  
Španělsko.

## B. PODMÍNKY REGISTRACE

### • **PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ, KLADENÉ NA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis.

### • **PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Držitel registračního rozhodnutí poskytne edukační materiál všem lékařům, kteří se mohou podílet na léčbě pacientů prasugrelem. Formát a rozsah rozšíření tohoto materiálu musí být diskutován s odpovídajícími odbornými společnostmi. Výsledky diskuze a v případě potřeby obsah materiálu musí být odsouhlasen odpovídající národní autoritou a musí být v každém členském státě dostupný před zahájením uvádění přípravku na trh.

Edukační materiál musí obsahovat:

- kopii SPC
- zdůraznění, že:
  - závažné krvácivé projevy jsou častější u pacientů ve věkové skupině  $\geq 75$  let (včetně fatálních) a s tělesnou hmotností  $< 60$  kg
  - léčba prasugrelem není obecně doporučena u pacientů ve věku  $\geq 75$  let
  - pokud po pečlivém vyhodnocení individuálního poměru prospěchu a rizika ošetřující lékař považuje léčbu ve věkové skupině  $\geq 75$  let za nezbytnou, má být po jednorázové úvodní dávce 60 mg předepsána udržovací dávka 5 mg.
  - u pacientů s tělesnou hmotností  $< 60$  kg by měla být udržovací dávka snížena na 5mg
  - Důkaz pro použití dávky 5 mg je založen na analýze farmakodynamických a farmakokinetických parametrů a v současné době nejsou k dispozici klinické údaje o bezpečnosti použití této dávky u pacientů v těchto rizikových podskupinách.

### • **DALŠÍ PODMÍNKY**

#### *Farmakovigilační systém*

Držitel rozhodnutí o registraci musí zajistit, aby byl zaveden funkční systém farmakovigilance uvedený v modulu 1.8.1 žádosti o registraci, předtím, než bude přípravek uveden na trh, a dále po celou dobu, kdy bude přípravek na trhu.

#### *Plán řízení rizik*

Držitel rozhodnutí o registraci se zavazuje, že uskuteční studie a další činnosti v oblasti farmakovigilance podrobně uvedené v plánu farmakovigilance tak, jak byly schváleny ve verzi 1.4 plánu řízení rizik (RMP)

uvedeném v modulu 1.8.2. žádosti o registraci a v příštích aktualizacích plánu řízení rizik schválených Výborem pro humánní léčivé přípravky (CHMP).

V souladu s pokynem Výboru pro humánní léčivé přípravky k systémům řízení rizik pro humánní léčivé přípravky má být aktualizovaný plán řízení rizik předložen současně s příští periodicky aktualizovanou zprávou o bezpečnosti (PSUR).

Dále má být aktualizovaný plán řízení rizik předložen:

- Jestliže byly obdrženy nové informace, které mohou mít dopad na současné specifikace bezpečnosti, farmakovigilanční plán nebo na činnosti k minimalizaci rizik
- Do 60 dní po dosažení důležitého milníku (týkajícího se farmakovigilance nebo minimalizace rizik)
- Na žádost EMEA

**PŘÍLOHA III**  
**OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÁ INFORMACE**

## **A. OZNAČENÍ NA OBALU**

## ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

### PAPÍROVÁ SKLÁDAČKA 5 mg POTAHOVANÉ TABLETY

#### 1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Efient 5 mg potahované tablety  
prasugrelum

#### 2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna tableta obsahuje 5 mg prasugrelu (jako hydrochlorid)

#### 3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Obsahuje laktózu. Další údaje viz příbalová informace.

#### 4. LÉKOVÁ FORMA A VELIKOST BALENÍ

14 potahovaných tablet  
28 potahovaných tablet  
30x1 potahovaná tableta  
56 potahovaných tablet  
84 potahovaných tablet  
90x1 potahovaná tableta  
98 potahovaných tablet  
30 potahovaných tablet

#### 5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.  
Perorální podání

#### 6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOSAH A DOHLED DĚTÍ

Uchovávejte mimo dosah a dohled dětí.

#### 7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

**8. POUŽITELNOST**

EXP

**9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ**

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před vzduchem a vlhkostí.

**10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z TAKOVÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ, POKUD JE TO VHODNÉ****11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Eli Lilly Nederland BV, Grootslag 1-5, NL-3991 RA Houten, Nizozemsko.

**12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA**

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

**13. ČÍSLO ŠARŽE**

Lot

**14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**

Výdej léčivého přípravku vázán na lékařský předpis.

**15. NÁVOD K POUŽITÍ****16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

Efient 5 mg

**MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH NEBO STRIPECH**

**BLISTR 5 mg POTAHOVANÉ TABLETY**

**1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Efient 5 mg potahované tablety  
prasugrelum

**2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Lilly

**3. POUŽITELNOST**

EXP

**4. ČÍSLO ŠARŽE**

Lot

**5. JINÉ**

<PO, ÚT, ST, ČT, PÁ, SO, NE, >

## ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

### PAPÍROVÁ SKLÁDAČKA 10 mg POTAHOVANÉ TABLETY

#### 1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Efient 10 mg potahované tablety  
prasugrelum

#### 2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna tableta obsahuje 10 mg prasugrelu (jako hydrochlorid)

#### 3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Obsahuje laktózu. Další údaje viz příbalová informace.

#### 4. LÉKOVÁ FORMA A VELIKOST BALENÍ

14 potahovaných tablet  
28 potahovaných tablet  
30x1 potahovaná tableta  
56 potahovaných tablet  
84 potahovaných tablet  
90x1 potahovaná tableta  
98 potahovaných tablet  
30 potahovaných tablet

#### 5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.  
Perorální podání.

#### 6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOSAH A DOHLED DĚTÍ

Uchovávejte mimo dosah a dohled dětí.

#### 7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

**8. POUŽITELNOST**

EXP

**9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ**

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před vzduchem a vlhkostí.

**10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z TAKOVÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ, POKUD JE TO VHODNÉ****11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Eli Lilly Nederland BV, Grootslag 1-5, NL-3991 RA Houten, Nizozemsko.

**12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA**

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

**13. ČÍSLO ŠARŽE**

Lot

**14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**

Výdej léčivého přípravku vázán na lékařský předpis.

**16. NÁVOD K POUŽITÍ****16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

Efient 10 mg

**MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH NEBO STRIPECH**

**BLISTR 10 mg POTAHOVANÉ TABLETY**

**1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Efient 10 mg potahované tablety  
prasugrelum

**2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Lilly

**3. POUŽITELNOST**

EXP

**4. ČÍSLO ŠARŽE**

Lot

**5. JINÉ**

<PO, ÚT, ST, ČT, PÁ, SO, NE, >

## **B. PŘÍBALOVÁ INFORMACE**

## PŘÍBALOVÁ INFORMACE: INFORMACE PRO UŽIVATELE

### **Efient 10 mg potahované tablety**

### **Efient 5 mg potahované tablety**

Prasugrel

#### **Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek užívat.**

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.
- Tento přípravek byl předepsán Vám. Nedávejte jej žádné další osobě. Mohl by jí ublížit, a to i tehdy, má-li stejné příznaky jako Vy.
- Pokud se kterýkoli z nežádoucích účinků vyskytne v závažné míře, nebo pokud si všimnete jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci, prosím, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi.

#### **V příbalové informaci naleznete:**

1. Co je přípravek Efient a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Efient užívat
3. Jak se přípravek Efient užívá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek Efient uchovávat
6. Další informace

### **1. CO JE PŘÍPRAVEK EFIENT A K ČEMU SE POUŽÍVÁ**

Efient patří ke skupině léků zvaných protidestičkové látky. Krevní destičky jsou velmi malé buněčné částice, které kolují krví. Když je krevní céva poškozená, například říznutím, destičky se shluknou, aby pomohly vytvořit krevní sraženinu (trombus). Destičky jsou tedy velmi důležité jako pomoc při zastavování krvácení. Pokud se vytvoří sraženiny ve ztvrdlé krevní cévě, například tepně, mohou být velmi nebezpečné, protože mohou bránit krevnímu zásobení a vést k srdečnímu infarktu, cévní mozkové příhodě nebo k úmrtí. Krevní sraženiny v tepnách, které zásobují krví srdce, mohou také snižovat krevní zásobení a vést k nestabilní angině pectoris (těžká bolest na hrudníku).

Přípravek Efient potlačuje shlukování destiček a tak snižuje riziko vytvoření krevní sraženiny.

Byl vám předepsán přípravek Efient, protože jste již prodělal/a infarkt myokardu nebo jste měl/a nestabilní anginu pectoris a byl/a jste léčen/a zákrokem, při kterém se zprůchodňovaly uzavřené tepny v srdci. Můžete mít také zavedený jeden nebo více stentů k udržení otevřeného průsvitu ucpané nebo zúžené tepny přivádějící krev do srdce. Efient snižuje riziko toho, že proděláte další infarkt myokardu nebo cévní mozkovou příhodu, nebo že zemřete na jednu z těchto aterotrombotických příhod. Váš lékař vám také bude podávat acetylsalicylovou kyselinu (např. Anopyrin), další protidestičkový přípravek.

### **2. ČEMU MUSÍTE VĚNOVAT POZORNOST, NEŽ ZAČNETE PŘÍPRAVEK EFIENT UŽÍVAT**

#### **Neužívejte přípravek Efient**

- Jestliže jste alergický/á (přecitlivělý/á) na prasugrel nebo na kteroukoli další složku přípravku Efient. Alergická reakce se může projevit jako vyrážka, svědění, otok obličeje, otok rtů nebo dušnost. Pokud se vám to přihodí, sdělte to **ihned** svému lékaři.
- Jestliže trpíte onemocněním, které vede v současnosti ke krvácení, například krvácení ze žaludku nebo střev.

- Jestliže jste někdy prodělal/a cévní mozkovou příhodu nebo tzv. tranzitorní ischemickou ataku (TIA).
- Jestliže trpíte těžkým onemocněním jater.

### **Zvláštní opatření při použití přípravku Efient je zapotřebí**

Před užitím přípravku Efient byste měl/a uvědomit svého lékaře, pokud se na Vás vztahuje cokoli z níže uvedeného:

- Pokud máte zvýšené riziko krvácení, například:
  - věk 75 let nebo více. Váš lékař by měl předepsat denní dávku 5 mg, protože u pacientů starších 75 let je vyšší riziko krvácení
  - nedávno prodělaný závažný úraz
  - nedávno podstoupená operace (včetně některých zubních zákroků)
  - nedávné nebo opakované krvácení ze žaludku nebo ze střev (např. žaludeční vřed nebo polypy v tlustém střevě)
  - tělesná hmotnost nižší než 60 kg. Váš lékař by měl předepsat denní dávku 5 mg přípravku Efient, pokud vážíte méně než 60 kg
  - onemocnění ledvin nebo středně těžké potíže s játry
  - užívání určitých druhů léků (viz níže, „Vzájemné působení s dalšími léčivými přípravky“)
  - plánovaná operace (včetně některých zubních zákroků) v následujících sedmi dnech. Váš lékař může kvůli zvýšenému riziku krvácení chtít, abyste přestal/a dočasně užívat Efient.
- Pokud jste měl/a alergickou reakci (hypersenzitivitu) na klopidogrel, nebo jakoukoli jinou protidestičkovou látku, sdělte to prosím svému lékaři před zahájením léčby přípravkem Efient. Pokud následně užíváte přípravek Efient a dojde u vás k alergické reakci, která se může projevit jako vyrážka, svědění, otok tváře, otok rtů nebo potíže s dýcháním, sdělte to prosím **ihned** svému lékaři.

Po dobu užívání přípravku Efient:

Informujte prosím ihned svého lékaře, pokud u vás dojde k rozvoji stavu nazývaného trombotická trombocytopenická purpura (TTP), který zahrnuje horečku a tvorbu modřin, které mohou vypadat jako červené kulaté tečkovité podkožní podlitiny; může a nemusí se dostavit také nevysvětlitelná výrazná únava, zmatenost, zežloutnutí kůže nebo očí (žloutenka) (viz část 4 „MOŽNÉ NEŽÁDOUCÍ ÚČINKY“).

### **Vzájemné působení s dalšími léčivými přípravky**

Prosím, informujte svého lékaře o všech lécích, které užíváte nebo jste užíval/a v nedávné době, a to i o lécích, které jsou dostupné bez lékařského předpisu, potravinových doplňcích a bylinných přípravcích. Je obzvláště důležité, abyste informoval/a svého lékaře, pokud se léčíte klopidogrelem (protidestičkový přípravek), warfarinem (protisrážlivý přípravek) nebo „nesteroidními antiflogistiky“, podávanými kvůli bolesti a horečce (například ibuprofenem, naproxenem, etorikoxibem). Pokud se tyto léky podávají současně s přípravkem Efient, mohou zvyšovat riziko krvácení.

Pokud užíváte Efient, užívejte jiné léčivé přípravky pouze v případě, že vám to schválí váš lékař.

### **Užívání přípravku Efient s jídlem a pitím**

Efient je možné užívat nezávisle na jídle.

### **Těhotenství a kojení**

Informujte svého lékaře, pokud otěhotníte nebo pokud plánujete těhotenství v době, kdy užíváte Efient. Měla byste Efient užívat pouze poté, co se svým lékařem prodiskutujete potenciální příznivé působení a jakákoli potenciální rizika hrozící vašemu nenarozenému dítěti.

Jestliže kojíte, požádejte svého lékaře nebo lékárníka o radu předtím, než začnete užívat jakýkoli lék.

### **Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů**

Nebyly provedeny žádné studie zaměřené na vliv přípravku Efient na schopnost řídit dopravní prostředky a obsluhovat stroje. Není pravděpodobné, že by Efient ovlivňoval schopnost řídit dopravní prostředky nebo obsluhovat stroje.

### **Důležité informace o některých složkách přípravku Efient**

Efient obsahuje laktózu. Pokud vám lékař sdělil, že trpíte nesnášenlivostí některých cukrů, předtím, než tento léčivý přípravek užijete, obraťte se na svého lékaře.

## **3. JAK SE PŘÍPRAVEK EFIENT UŽÍVÁ**

Vždy užívejte Efient přesně podle pokynů svého lékaře. Pokud si nejste jistý/á, poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem.

Váš lékař vám sdělí, kolik tablet přípravku Efient máte užívat. Obvyklá dávka přípravku Efient je 10 mg denně. Léčbu zahájíte jednorázovou dávkou 60 mg.

Pokud vážíte méně než 60 kg nebo je vám více než 75 let, dávka přípravku Efient je 5 mg denně. Váš lékař vám také řekne, abyste užíval/a acetylsalicylovou kyselinu – sdělí vám přesnou dávku, kterou budete užívat (obvykle mezi 75 mg a 325 mg denně).

Můžete užívat Efient s jídlem nebo bez jídla. Svou dávku užívejte každý den přibližně ve stejnou dobu. Tabletou nelámejte ani nedrt'ete.

Je důležité sdělit vašemu lékaři, stomatologovi a lékárníkovi, že užíváte Efient. Efient by neměly užívat děti a dospívající mladší 18 let.

### **Jestliže jste užil/a více přípravku Efient, než jste měl/a**

Neprodleně se obraťte na svého lékaře nebo nemocnici, protože vám může hrozit nadměrné krvácení. Měl/a byste lékaři ukázat svoje balení přípravku Efient.

### **Jestliže jste zapomněl/a užít přípravek Efient**

Pokud zapomenete užít svoji plánovanou denní dávku, užijte přípravek Efient tehdy, kdy si vzpomenete. Pokud zapomenete na svou dávku po celý den, jen pokračujte v užívání přípravku Efient následující den v obvyklé dávce. Neužívejte dvě dávky v jednom dni. U balení obsahující 14, 28, 56, 84 a 98 tablet můžete zkontrolovat den, ve kterém jste naposled užil/a tabletu přípravku Efient, podle kalendáře vytištěného na blistru.

### **Jestliže jste přestal/a užívat přípravek Efient**

Nepřestávejte užívat Efient, aniž byste se poradil/a se svým lékařem. Je obzvláště důležité hovořit s lékařem předtím, než přestanete užívat Efient, protože rizika a příznivé působení vycházejí z pravidelného užívání.

Máte-li jakékoli další otázky, týkající se užívání tohoto přípravku, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.

## **4. MOŽNÉ NEŽÁDOUCÍ ÚČINKY**

Podobně jako všechny léky, může mít i Efient nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

Obraťte se **ihned** na svého lékaře, pokud si všimnete čehokoliv z následujícího:

- Náhlá necitlivost nebo slabost paže, dolní končetiny nebo obličeje, zejména pokud postihuje pouze jednu stranu těla
- náhlá zmatenost, potíže s řečí nebo s chápáním ostatních
- náhlé potíže s chůzí nebo ztráta rovnováhy či koordinace
- náhlá závrať nebo náhlá těžká bolest hlavy bez známé příčiny

Všechno z výše uvedeného může být známkou cévní mozkové příhody. Cévní mozková příhoda je méně častým nežádoucím účinkem přípravku Efient u pacientů, kteří nikdy dříve neprodělali cévní mozkovou příhodu nebo tranzitorní ischemickou ataku (TIA).

Kontaktujte **ihned** svého lékaře také, pokud si všimnete čehokoli z následujícího:

- horečka a tvorba modřin, které mohou vypadat jako červené kulaté tečkovité podkožní podlitiny, může a nemusí se dostavit také nevysvětlitelná výrazná únava, zmatenost, zežloutnutí kůže a očí (žloutenka) (viz část 2 „ČEMU MUSÍTE VĚNOVAT POZORNOST, NEŽ ZAČNETE PŘÍPRAVEK EFIENT UŽÍVAT“).
- vyrážka, svědění, otok tváře, otok rtů nebo potíže s dýcháním. Tyto příznaky mohou být známkou alergické reakce (viz část 2 „ČEMU MUSÍTE VĚNOVAT POZORNOST, NEŽ ZAČNETE PŘÍPRAVEK EFIENT UŽÍVAT“).

**Okamžitě** informujte svého lékaře, pokud si všimnete čehokoliv z následujícího:

- Krev v moči
- Krvácení z konečníku, krev ve stolici nebo černá stolice
- Nevladatelné krvácení, například z řezné rány

Všechno z výše uvedeného může být známkou krvácení, nejčastějšího nežádoucího účinku přípravku Efient. I když nastává méně často, závažné krvácení může ohrožovat život.

*Časté nežádoucí účinky (postihuje 1 až 10 uživatelů ze 100)*

- Krvácení do žaludku nebo do střev
- Krvácení z místa vpichu jehly
- Krvácení z nosu
- Kožní vyrážka
- Malé červené podlitiny v kůži (ekchymózy)
- Krev v moči
- Hematom (krvácení pod kůží v místě vpichu injekce nebo ve svalu, způsobující otok)
- Nízká hladina hemoglobinu nebo nízký počet červených krvinek v krvi (anemie)
- Podlitiny

*Méně časté nežádoucí účinky (postihuje 1 až 10 uživatelů z 1000)*

- Alergické reakce (vyrážka, svědění, otok rtů/jazyka nebo potíže s dýcháním)
- Samovolné krvácení z oka, konečníku, dásní nebo do břicha kolem vnitřních orgánů
- Krvácení po operaci
- Vykašlávání krve
- Krev ve stolici

*Vzácné nežádoucí účinky (postihuje 1 až 10 uživatelů z 10000)*

- Nízký počet krevních destiček
- Podkožní hematom (krvácení pod kůží vyvolávající otok)

Pokud se kterýkoli z nežádoucích účinků vyskytne v závažné míře, nebo pokud si všimnete jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci, prosím, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi.

## 5. JAK PŘÍPRAVEK EFIENT UCHOVÁVAT

Uchovávejte mimo dosah a dohled dětí

Efient nepoužívejte po uplynutí doby použitelnosti, uvedené na blistru a krabičce za zkratkou EXP. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před vzduchem a vlhkostí.

Léčivé přípravky se nesmí vyhazovat do odpadních vod nebo domácího odpadu. Zeptejte se svého lékárníka, jak máte likvidovat přípravky, které již nepotřebujete. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

## 6. DALŠÍ INFORMACE

### Co přípravek Efient obsahuje

- Léčivou látkou je prasugrelum.  
Efient 10 mg: Jedna tableta obsahuje 10 mg prasugrelu (jako hydrochlorid).  
Efient 5 mg: Jedna tableta obsahuje 5 mg prasugrelu (jako hydrochlorid).
- Pomocnými látkami jsou mikrokrystalická celulóza, mannitol (E421), sodná sůl kroskarmelózy, hypromelóza (E464), magnesium-stearát, monohydrát laktózy, oxid titaničitý (E171), triacetin (E1518), červený oxid železitý (pouze tablety 10 mg) (E172), žlutý oxid železitý (E172) a mastek.

### Jak přípravek Efient vypadá a co obsahuje toto balení

Efient 10 mg: Tablety jsou béžové, ve tvaru oboustranné šipky, s vyražením „10 MG“ na jedné straně a „4759“ na druhé straně.

Efient 5 mg: Tablety jsou žluté, ve tvaru oboustranné šipky, s vyražením „5 MG“ na jedné straně a „4760“ na druhé straně.

Efient je k dispozici v baleních po 14, 28, 30, 56, 84, 90 a 98 tabletách.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

### Držitel rozhodnutí o registraci:

Eli Lilly Nederland BV  
Grootslag 1 – 5  
NL-3991 RA, Houten  
Nizozemsko.

### Výrobce:

Lilly S.A.  
Avda. de la Industria 30  
28108 Alcobendas  
Madrid  
Španělsko.

Další informace o tomto přípravku získáte u místního zástupce držitele rozhodnutí o registraci.

**Belgique/België/Belgien**

Daiichi Sankyo Belgium N.V.-S.A  
Tél/Tel: +32 (0) 10 48 95 95

**България**

ТП "Ели Лили Недерланд" Б.В. - България  
тел. +359 2 491 41 40

**Česká republika**

ELI LILLY ČR, s.r.o.  
Tel: +420 234 664 111

**Danmark**

Eli Lilly Danmark A/S  
Tlf: +45 45 26 60 00

**Deutschland**

Daiichi Sankyo Deutschland GmbH  
Tel. +49 (0) 69 50 98 53 41

**Eesti**

Eli Lilly Holdings Limited Eesti filiaal  
Tel: +372 6 817 280

**Ελλάδα**

ΦΑΡΜΑΣΕΡΒ-ΛΙΛΛΥ Α.Ε.Β.Ε.  
Τηλ: +30 210 629 4600

**España**

Daiichi Sankyo España, S.A.  
Tel: +34 (0) 91 539 99 11

**France**

Daiichi Sankyo France SAS  
Tél: +33 (0) 1 55 62 14 60

**Ireland**

Daiichi Sankyo UK Ltd  
Tel: +44 (0) 1753 893 600

**Ísland**

Icepharma hf.  
Sími: +354 540 8000

**Italia**

Daiichi Sankyo Italia S.p.A.  
Tel: +39 (0) 06 85 2551

**Κύπρος**

Phadisco Ltd  
Τηλ: +357 22 715000

**Latvija**

Eli Lilly Holdings Limited pārstāvniecība Latvijā  
Tel: +371 67364000

**Lietuva**

Eli Lilly Holdings Limited atstovybė  
Tel. +370 (5) 2649600

**Luxembourg/Luxemburg**

Daiichi Sankyo Belgium N.V.-S.A  
Tél/Tel: +32 (0) 10 48 95 95

**Magyarország**

Lilly Hungária Kft.  
Tel: + 36 1 328 5100

**Malta**

Charles de Giorgio Ltd.  
Tel: +356 25600 500

**Nederland**

Daiichi Sankyo Nederland B.V.  
Tel: +31 (0) 20 4 07 20 72

**Norge**

Eli Lilly Norge A.S.  
Tlf: +47 22 88 18 00

**Österreich**

Daiichi Sankyo Austria GmbH  
Tel: +43 (0) 1 481 06 45

**Polska**

Eli Lilly Polska Sp. z o.o.  
Tel. +48 (0) 22 440 33 00

**Portugal**

Daiichi Sankyo Portugal, Lda.  
Tel: +351 21 4232010

**România**

Eli Lilly România S.R.L.  
Tel: +40 21 4023000

**Slovenija**

Eli Lilly farmacevtska družba, d.o.o.  
Tel: +386 (0)1 580 00 10

**Slovenská republika**

Eli Lilly Slovakia, s.r.o.  
Tel: +421 220 663 111

**Suomi/Finland**

Oy Eli Lilly Finland Ab  
Puh/Tel: +358-(0) 9 85 45 250

**Sverige**

Eli Lilly Sweden AB  
Tel: + 46 (0) 8 7378800

**United Kingdom**

Daiichi Sankyo UK Ltd  
Tel: +44 (0) 1753 893 600

**Tato příbalová informace byla naposledy schválena {MM/RRRR}.**

Podrobné informace o tomto přípravku jsou uveřejněny na webových stránkách Evropská agentura pro léčivé přípravky: <http://www.ema.europa.eu>