

LISA I
RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Efient 5 mg õhukese polümeerikattega tabletid.

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks tablett sisaldab 5 mg prasugreeli (vesinikkloriidina).

Abiaine: Üks tablett sisaldab 2,7 mg laktoosi.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Õhukese polümeerikattega tablett (tablett).

Kollane ja topeltnoole-kujuline tablett, ühele poole sisse pressitud "5 MG" ja teisele poole "4760".

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

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

Lisainformatsiooni saamiseks vaadake palun lõik 5.1.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Annustamine

Täiskasvanud

Efient -ravi tuleb alustada ühekordse löökannusega 60 mg ja seejärel jätkata annusega 10 mg üks kord päevas. Efient'i võtavad patsiendid peavad jätkama ka ASH igapäevast võtmist (75...325 mg).

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

≥ 75-aastased patsiendid

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

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

5 mg suuruse annuse kasutamise ohutusest ≥75-aastastel patsientidel puudub hetkel igasugune kliiniline tõestus ning andmed põhinevad ainult farmakodünaamilistel ning farmakokineetilistel analüüsidel.

Patsiendid kehakaaluga <60 kg

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

Neerupuudulikkus

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

Maksapuudulikkus

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

Lapsed ja noorukid

Efient ei ole alla 18-aastastele lastele soovitatav piisavate ohutuse ja efektiivsuse andmete puudumise tõttu.

Manustamisviis

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

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeaine või ravimi ükskõik millise abiaine suhtes.

Äge patoloogiline verejooks.

Anamneesis insult või transitoorne isheemiline atakk (TIA).

Raske maksapuudulikkus (Child Pugh klass C).

4.4 Hoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Verejooksurisk

III faasi kliinilises uuringus kuulusid uuringust väljajätmise võtmekriteeriumite hulka suurenenud veritsusrisk, aneemia, trombotsütopeenia; anamneesis patoloogilised intrakraniaalsed leiud.

Ägeda koronaarsündroomiga perkutaansele koronaarsele interventsioonile minevatel patsientidel,

keda raviti Efient'i ja ASH-ga, esines suurenenud risk suuremateks ja väiksemateks verejooksudeks, vastavalt TIMI klassifikatsiooni süsteemile. Seetõttu tuleb Efient'i kasutamist suurenenud verejooksuriskiga patsientidel kaaluda ainult juhul, kui isheemiliste episoodide preventsoonist saadav kasu kaalub tugevalt üles raske verejooksu riski. Eriti tuleb antud asjaolu kaaluda järgmiste patsientide puhul:

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

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

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

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

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

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

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

Operatsioonid

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

Ülitundlikkusreaktsioonid, sh angioödeem

Prasugreeli saavatel patsientidel on täheldatud ülitundlikkusreaktsioonide, sh angioödeemi teket, kasjuures ka anamneesis klopidogreelile ülitundlikel patsientidel. Tienopüridiinidele teadaoleva

ülitundlikkusega patsiente on soovitatav ülitundlikusreaktsioonide nähtude suhtes jälgida. (vt lõik 4.8.)

Trombootiline trombotsütopeeniline purpur (TTP)

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

Laktoos

Harvaesineva päriliku galaktoositalumatuse, laktaasipuudulikkuse või glükoosi-galaktoosi malabsorptsiooniga patsiendid ei tohi Efient'i kasutada.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

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

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

Efient'i võib manustada koos ravimitega, mis metaboliseeruvad ensüüm tsütokroom P450 vahendusel (k.a statiinid), või ravimitega, mis on tsütokroom P450 ensüümsüsteemi indutseerijad või inhibiitorid. Efient'i võib manustada ka koos ASH, hepariini, digoksiini ja mao pH sisaldust suurendavate ravimitega, k.a prootonpumba inhibiitorid ja H₂ blokaatorid. Kuigi seda spetsiifilistes koostoime uuringutes ei ole uuritud, on Efient'i III faasi kliinilises uuringus manustatud koos madalmolekulaarse hepariini, bivalirudiini ja glükoproteiin IIB/IIIA inhibiitoritega (kasutatud glükoproteiin IIB/IIIA inhibiitori tüübi kohta andmeid ei ole) ilma oluliste kliiniliste kõrvaltoimete ilmnemiseta.

Teiste ravimite toime Efient'ile:

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

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

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

Ravimid, mis suurendavad maohappe pH taset: Igapäevane manustamine koos ranitidiini (H₂ blokaator) või lansoprasooliga (prootonpumba inhibiitor) ei muutnud prasugreeli aktiivse

metaboliidi AUC ja T_{max} väärtust, kuid langetas C_{max} vastavalt 14 % ja 29 % võrra. III faasi kliinilises uuringus manustati Efient'i ilma prootonpumba inhibiitorite või H_2 blokaatoritega koosmanustamisele tähelepanu pööramata. Prasugreeli 60 mg löökannuse manustamisel ilma prootonpumba inhibiitorite samaaegse manustamiseta võib esineda toime kiirem algus.

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

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

Efient'i toime teistele ravimitele:

Digoksiin: Prasugreelil puudub kliiniliselt oluline toime digoksiini farmakokineetikale.

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

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

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Kliinilisi uuringuid rasedate või imetavate naistega ei ole läbi viidud.

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

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

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

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Ravimi toime kohta autojuhtimisele ja masinate käsitlemise võimele ei ole uuringuid läbi viidud. Prasugreel eeldatavasti ei oma märkimisväärset toimet autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimele.

4.8 Kõrvaltoimed

a. Ohutusprofüüli kokkuvõte

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

Verejooks

Mitte-koronaararteri šunteerimisega (CABG) seotud verejooksud

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

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

Tabel 1: Mitte-CABG seotud verejooksude juhud^a (patsientide %)

sündmus	Kõik ACS		UA/NSTEMI		STEMI	
	Prasugreel ^b +ASH (N=6741)	Klopidoogreel ^b +ASH (N=6716)	Prasugreel ^b +ASH (N=5001)	Klopidoogreel ^b +ASH (N=4980)	Prasugreel ^b +ASH (N=1740)	Klopidoogreel ^b +ASH (N=1736)
TIMI suured verejooksud	2,2	1,7	2,2	1,6	2,2	2,0
Eluohtlikud	1,3	0,8	1,3	0,8	1,2	1,0
Surmaga lõppevad	0,3	0,1	0,3	0,1	0,4	0,1
Sümptomaatiline ICH ^e	0,3	0,3	0,3	0,3	0,2	0,2
Nõuab inotroope	0,3	0,1	0,3	0,1	0,3	0,2
Nõuab kirurgilist sekkumist	0,3	0,3	0,3	0,3	0,1	0,2
Nõuab vereülekannet	0,7	0,5	0,6	0,3	0,8	0,8

(≥4 ühikut)						
TIMI väikesed verejooksud	2,4	1,9	2,3	1,6	2,7	2,6

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

b teised vajadusel kasutatud standardsed ravid

c mistahes intrakraniaalne verejooks või mistahes kliiniliselt ilmne verejooks, mis on seotud hemoglobiini sisalduse langusega ≥5 g/dl.

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

e ICH=intrakraniaalne hemorraagia.

f kliiniliselt silmnähtav verejooks, mis on seotud hemoglobiini sisalduse langusega ≥3 g/dl, kuid <5 g/dl.

≥ 75-aastased patsiendid

III faasi kliinilises uuringus olid CABG-ga mitte seotud TIMI suurte ja väikeste verejooksude esinemissagedused kahes vanusegrupis järgmised:

Vanus	Prasugreel	Klopidogreel
≥ 75-aastased (N=1785)	9,0 % (1,0 % fataalsed)	6,9 % (0,1 % fataalsed)
< 75-aastased (N=11672)	3,8 % (0,2 % fataalsed)	2,9 % (0,1 % fataalsed)

< 60 kg kehakaaluga patsiendid

III faasi kliinilises uuringus olid CABG-ga mitte seotud TIMI suurte ja väikeste verejooksude esinemissagedused kahes kaalugrupis järgmised:

Kehakaal	Prasugreel	Klopidogreel
< 60 kg (N=664)	10,1 % (0 % fataalsed)	6,5 % (0,3 % fataalsed)
≥ 60 kg (N=12672)	4,2 % (0,3 % fataalsed)	3,3 % (0,1 % fataalsed)

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

Koronaararteri šunteerimisega (CABG) seotud verejooksud

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

b.Kõrvaltoimete tabelkokkuvõte

Tabelis 2 on kokku võetud TRITON-uuringus esinenud hemorraagilised ja mitte-hemorraagilised kõrvaltoimed, või need, mis saadi spontaansetest teadetest, mis on klassifitseeritud esinemissageduse ja organsüsteemide järgi. Esinemissagedused on defineeritud järgmiselt: Väga sage ($\geq 1/10$); sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$); aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $\leq 1/100$); harv ($\geq 1/10000$ kuni $\leq 1/1000$); väga harv ($\leq 1/10000$); teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel).

Tabel 2: Hemorraagilised ja mitte-hemorraagilised kõrvaltoimed

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

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

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

* ICH=intrakraniaalne hemorraagia.

4.9 Üleannustamine

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

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

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

Farmakodünaamika

Prasugreel on trombotsüütide aktivatsiooni ja agregatsiooni inhibiitor läbi tema aktiivse metaboliidi pöörduvatu seondumise trombotsüütide adenosiindifosfaadi (ADP) retseptorite P2Y₁₂ klassiga.

Kuna trombotsüüdid osalevad ateroskleroosilise haiguse korral trombootiliste komplikatsioonide vallandumises ja/või arengus, võib trombotsüütide funktsiooni inhibeerimine põhjustada kardiovaskulaarsete juhtumite nagu surmad, müokardiinfarkt või insult, arvu languse.

Pärast prasugreeli 60 mg löökannuse manustamist tekib ADP poolt indutseeritud trombotsüütide agregatsiooni inhibeerimine 15 minuti jooksul 5 µM ADP ja 30 minuti jooksul 20 µM ADP. Maksimaalne prasugreeli poolt tekitatud ADP-indutseeritud trombotsüütide agregatsiooni pärssimine oli 5 µM ADP-ga 83 % ja 20 µM ADP-ga 79 %, mõlemal juhul saavutati 89 %-l tervetest isikutest ja stabiilse ateroskleroosiga patsientidest 1 tunniga 50 %-ne trombotsüütide agregatsiooni pärssimine.

Prasugreeli poolt vahendatud trombotsüütide agregatsiooni pärssimisel on madal inter- ja individuaalne varieeruvus (vastavalt 9 % ja 12 %) nii 5 µM kui 20 µM ADP-ga. Trombotsüütide agregatsiooni keskmine tasakaalu inhibeerimine oli 5 µM ADP puhul 74 % ja 20 µM ADP puhul 69 %, ning see saavutati prasugreeli 10 mg annuse 3...5-päevase manustamise järel, sellele eelnes 60 mg löökannuse manustamine.

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

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

Klopidogreel: Pärast 10-päevast klopidogreeli manustamist annuses 75 mg üks kord päevas, viidi 40 tervet vabatahtlikku ilma või koos 60 mg löökannusega üle 10 mg prasugreelile üks kord päevas.

Prasugreeli korral täheldati sarnast või suuremat trombotsüütide agregatsiooni inhibeerimist. Üle viimine kohe 60 mg löökannusele tagab kiirema toime trombotsüütide ulatuslikumaks inhibeerimiseks.

Klopidogreeli 900 mg löökannuse manustamise järgselt (koos ASH-ga), raviti 56 ägeda koronaarsündroomiga isikut 14 päeva jooksul kas 10 mg prasugreeliga (üks kord päevas) või

150 mg klopidoogreeliga (üks kord päevas) ning seejärel vahetati järgnevalt 14 päevaks kas 150 mg klopidoogreelile või 10 mg prasugreelile.

Trombotsüütide agregatsiooni suuremat inhibeerimist täheldati patsientidel, kes viidi 10 mg prasugreelile võrreldes nendega, kes viidi 150 mg klopidoogreelile. Andmeid patsientide üleviimiselt klopidoogreeli löökannuselt otse prasugreeli löökannusele ei ole.

Efektiivsus ja ohutus ägeda koronaarsündroomi korral (ACS)

III faasi TRITON uuringus võrreldi Efient'i (prasugreeli) klopidoogreeliga, mõlemad manustati koos ASH ja teiste standard-raviviisidega. TRITON-uuring, mis hõlmas 13608 patsienti, oli multikeskuseline rahvusvaheline, randomiseeritud, topeltpime paralleelgrupiga uuring.

Patsientidel oli äge koronaarsündroom - mõõduka kuni kõrge riskiga UA, NSTEMI või STEMI ning neile tehti perkutaanse koronaarse interventsiooni protseduur.

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

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

Patsiente, kes randomiseeriti prasugreelile (60 mg löökannus, millele järgnevalt võeti edasi 10 mg üks kord päevas) või klopidoogreelile (300 mg löökannus, millele järgnevalt võeti edasi 75 mg üks kord päevas) raviti keskmiselt 14,5 kuud (maksimaalselt 15 kuud ja minimaalselt 6 kuud).

Patsiendid said ka atsetüülsalitsüülhapet (75...325 mg üks kord päevas). Mistahes tienopüridiini kasutamine 5 päeva jooksul enne grupeerimist oli uuringust väljajätmise kriteeriumiks. Teisi ravimeid, nt hepariini ja glükoproteiin IIb/IIIa inhibiitoreid manustati raviarsti äranägemisel. Ligikaudu 40 % patsientidest (igas ravigrupis) sai perkutaanse koronaarse interventsiooni läbiviimise toetamiseks glükoproteiin IIb/IIIa inhibiitoreid (kasutatud glükoproteiin IIb/IIIa inhibiitorite tüübi kohta andmeid ei ole). Ligikaudu 98 % patsientidest (igas ravigrupis) sai otse perkutaanse koronaarse interventsiooni läbiviimise ajal selle toetamiseks antitrombiini (hepariini, madalmolekulaarseid hepariine, bivalirudiini või teisi aineid).

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

Kõikide ägedate koronaarsündroomidega patsientide populatsioon: Efient näitas klopidoogreeliga võrreldes enamväljendunud toimet esmaste liit-tulemusnäitajate languse suhtes, aga samuti ka eelmääratletud sekundaarsete tulemusnäitajate suhtes, k.a stendi tromboos (vt tabel 3). Prasugreeli soodne toime ilmnis esimese 3 päevaga ja kestis kuni uuringu lõpuni. Soodsa toimega kaasnes suuremate verejooksude suurenemine (vt lõik 4.4 ja 4.8). Patsientide populatsioonist 92 % moodustasid isikud euroopidest rassist, 26 % olid naissoost ja 39 % ≥ 65 -aastased. Prasugreeliga seotud soodne toime esines sõltumata teistest akuutselt või krooniliselt kasutatavatest kardiovaskulaarsetest ravidest, k.a hepariin/madalmolekulaarne hepariin, bivalirudiin, intravenoossed glükoproteiin IIb/IIIa inhibiitorid, lipiidide sisaldust langetavad ravimid, beeta-adrenoblokaatorid ja angiotensiini konverteeriva ensüümi inhibiitorid. Prasugreeli efektiivsus ei sõltunud ASH annusest (75...325 mg üks kord päevas). Suukaudsete

antikoagulantide, uuringusse mittekuuluvate antitrombootiliste ravimite ja MSPVA-te krooniline kasutamine ei olnud TRITON-uuringus lubatud.

Kõikide ägedate koronaarsündroomiga patsientide populatsioonis seostati prasugreeli võrreldes klopidogreeliga kardiovaskulaarsete surmade, mitte-fataalse müokardiinfarkti või mitte-fataalse insuldi madalama esinemissagedusega, mis ei sõltunud sellistest põhiparameetritest nagu vanus, sugu, kehakaal, geograafiline asukoht, glükoproteiin IIb/IIIa inhibiitorite kasutamine ja stendi tüüp.

Soodne toime väljendus eeskätt mitte-fataalsete müokardiinfarktide esinemise märkimisväärse languses (vt tabel 3). Diabeediga isikutel oli primaarses ja kõikides sekundaarsetes liit-tulemusnäitajates märkimisväärne langus.

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

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

Tabel 3: TRITON uuringu patsientide esmase analüüsi tulemusnäitajad

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

mitte-fataalne MI	6,7	8,8	0,746 (0,588,0,948)	0,016
mitte-fataalne insult	1,2	1,1	1,097 (0,590,2,040)	0,770

Kõikide ägeda koronaarsündroomiga patsientide populatsioonis näitas iga sekundaarse tulemusnäitaja analüüs võrreldes klopidooreeliga prasugreeli märkimisväärset paremust ($p < 0,001$). Siia kuulusid kindlad või tõenäolised stendi tromboosid uuringu lõpus (0,9 % vs 1,8 %; HR 0,498; CI 0,364, 0,683); KV surmad, mitte-fataalsed müokardiinfarktid või kiire sihtveresoonte revaskularisatsiooni vajadus 30 päeva jooksul (5,9 % vs 7,4 %; HR 0,784; CI 0,688,0.894); mistahes põhjustel surmad, mitte-fataalsed müokardiinfarktid või mitte-fataalsed insuldid uuringu lõpus (10,2 % vs 12,1 %; HR 0,831; CI 0,751, 0,919); KV surmad, mitte-fataalsed müokardiinfarktid, mitte-fataalsed insuldid või rehospitaliseerimine kardialise isheemia tõttu uuringu lõpus (11,7 % vs 13,8 %; HR 0,838; CI 0,762, 0,921). Kõikide surma põhjustajate analüüsimisel ei esinenud prasugreeli ja klopidooreeli vahel märkimisväärset erinevust kogu ACS populatsioonis (2,76 % vs. 2,90 %), UA/STEMI populatsioonis (2,58 % vs. 2,41 %) ja STEMI populatsioonis (3,28 % vs. 4,31 %).

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

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

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

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

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

5.2 Farmakokineetilised omadused

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

Imendumine

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

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

Jaotumine

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

Metabolism

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

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

Eliminatsioon

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

Patsientide erigrupid:

Eakad: Trombotsüütide agregatsiooni inhibeerimises ega prasugreeli farmakokineetikas 20...80-aastaste tervete vabatahtlikega läbi viidud uuringus märkimisväärsed erinevusi ei olnud. Suures III faasi kliinilises uuringus oli peamise metaboliidi keskmine eeldatav ekspositsioon (AUC) väga eakatel (≥ 75 -aastased) patsientidel 19 % kõrgem kui < 75 -aastastel. ≥ 75 -aastastel patsientidel tuleb prasugreeli võimaliku verejooksu riski tõttu selles populatsioonis kasutada ettevaatusega (vt lõigud 4.2 ja 4.4).

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

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

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

Kehakaal: Prasugreeli aktiivse metaboliidi keskmine ekspositsioon (AUC) on tervetel isikutel ja patsientidel kehakaaluga $< 60 \text{ kg}$ ligikaudu 30...40 % kõrgem võrreldes $\geq 60 \text{ kg}$ kehakaaluga patsientidega. Prasugreeli tuleb patsientidel kehakaaluga $< 60 \text{ kg}$ kasutada võimaliku verejooksu

riski tõttu selles populatsioonis ettevaatusega (vt lõik 4.4).

Etnilised iseärasused: Kliinilise farmakoloogia uuringutes, pärast annuse kohaldamist vastavalt kehakaalule, oli aktiivse metaboliidi AUC hiinlastel, jaapanlastel ja korealastel võrreldes euroopiidse rassiga ligikaudu 19 % kõrgem, ülekaalukalt kõrge ekspositsioon oli < 60 kg kehakaaluga asiaatidel.

Hiinlaste, jaapanlaste ja korealaste vahel ekspositsiooni erinevusi ei olnud.

Aafrika ja Hispaania päritolu isikutel on ekspositsioon võrreldav euroopiidse rassi esindajatega. Tuginedes ainult etnilisele päritolule ei ole vaja annustamist muuta.

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

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

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Farmakoloogilise ohutuse, kroonilise toksilisuse, genotoksilisuse, kartsinogeensuse ja reproduktsioonitoksilisuse mittekliinilised uuringud ei ole näidanud kahjulikku toimet inimesele. Mittekliinilistes uuringutes täheldati toimeid vaid inimestele soovitatud kliinilistest maksimaalsetest annustest tunduvalt suuremate annuste manustamisel, mis viitab selle väheolulisusele kliinilises praktikas.

Embrüo-loote arengu toksilisuse uuringutes rottide ja küülikutega ei näidatud prasugreeli poolt tekitatavate kaasasündinud väärarengute teket. Väga suurte annuste kasutamisel (> 240 korda üle inimesel soovitatava ööpäevase säilitusannuse (lähtudes mg/m²), mis põhjustasid muutusi emaslooma kehakaalus ja/või toitumises, esines järglaste kehakaalu kergest langust (võrreldes kontrolliga). Pre- ja post-nataalsetes rotuuringutes ei põhjustanud emasloomale tehtav ravi järglastele käitumuslikke toimeid ega mõju reproduktiivsuse arengule annustes, mis olid > 240 korda üle inimesel soovitatava ööpäevase säilitusannuse (lähtudes mg/m²).

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

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

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

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Tableti sisu:

Mikrokristalne tselluloos

Mannitool (E421)

Kroskarmelloos naatrium

Hüpromelloos (E464)
Magneesiumstearaat

Polümeerikate:
Laktoosmonohüdraat
Hüpromelloos (E464)
Titaandioksiid (E171)
Triatsetiin (E1518)
Kollane raudoksiid (E172)
Talk

6.2 Sobimatus

Ei ole kohaldatav.

6.3 Kõlblikusaeg

2 aastat.

6.4 Säilitamise eritingimused

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

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

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

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimi hävitamiseks <käsitlemiseks>

Erinõuded puuduvad.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

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

8. MÜÜGILOA NUMBRID

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. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE
KUUPÄEV**

25.veebruar 2009

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

{KK/AAAA}

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Efient 10 mg õhukese polümeerikattega tabletid.

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks tablett sisaldab 10 mg prasugreeli (vesinikkloriidina).

Abiaine: Üks tablett sisaldab 2,1 mg laktoosi.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Õhukese polümeerikattega tablett (tablett).

Beež ja topeltnoole-kujuline tablett, ühele poole sisse pressitud “10 MG” ja teisele poole “4759”.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

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

Lisainformatsiooni saamiseks vaadake palun lõik 5.1.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Annustamine

Täiskasvanud

Efient -ravi tuleb alustada ühekordse löökannusega 60 mg ja seejärel jätkata annusega 10 mg üks kord päevas. Efient'i võtavad patsiendid peavad jätkama ka ASH igapäevast võtmist (75...325 mg).

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

≥ 75-aastased patsiendid

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

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

5 mg suuruse annuse kasutamise ohutusest ≥75-aastastel patsientidel puudub hetkel igasugune kliiniline tõestus ning andmed põhinevad ainult farmakodünaamilistel ning farmakokineetilistel analüüsidel.

Patsiendid kehakaaluga <60 kg

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

Neerupuudulikkus

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

Maksapuudulikkus

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

Lapsed ja noorukid

Efient ei ole alla 18-aastastele lastele soovitatav piisavate ohutuse ja efektiivsuse andmete puudumise tõttu.

Manustamisviis

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

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeaine või ravimi ükskõik millise abiaine suhtes.

Äge patoloogiline verejooks.

Anamneesis insult või transitoorne isheemiline atakk (TIA).

Raske maksapuudulikkus (Child Pugh klass C).

4.4 Hoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Verejooksurisk

III faasi kliinilises uuringus kuulusid uuringust väljajätmise võtmekriteeriumite hulka suurenenud veritsusrisk, aneemia, trombotsütopeenia; anamneesis patoloogilised intrakraniaalsed leiud.

Ägeda koronaarsündroomiga perkutaansele koronaarsele interventsioonile minevatel patsientidel,

keda raviti Efient'i ja ASH-ga, esines suurenenud risk suuremateks ja väiksemateks verejooksudeks, vastavalt TIMI klassifikatsiooni süsteemile. Seetõttu tuleb Efient'i kasutamist suurenenud verejooksuriskiga patsientidel kaaluda ainult juhul, kui isheemiliste episoodide preventsoonist saadav kasu kaalub tugevalt üles raske verejooksu riski. Eriti tuleb antud asjaolu kaaluda järgmiste patsientide puhul:

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

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

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

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

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

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

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

Operatsioonid

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

Ülitundlikkusreaktsioonid, sh angioödeem

Prasugreeli saavatel patsientidel on täheldatud ülitundlikkusreaktsioonide, sh angioödeemi teket, kasjuures ka anamneesis klopidoogreelile ülitundlikel patsientidel. Tienopüridiinidele teadaoleva

ülitundlikkusega patsiente on soovitatav ülitundlikusreaktsioonide nähtude suhtes jälgida. (vt lõik 4.8.)

Trombootiline trombotsütopeeniline purpur (TTP)

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

Laktoos

Harvaesineva päriliku galaktoositalumatuse, laktaasipuudulikkuse või glükoosi-galaktoosi malabsorptsiooniga patsiendid ei tohi Efient'i kasutada.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

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

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

Efient'i võib manustada koos ravimitega, mis metaboliseeruvad ensüüm tsütokroom P450 vahendusel (k.a statiinid), või ravimitega, mis on tsütokroom P450 ensüümsüsteemi indutseerijad või inhibiitorid. Efient'i võib manustada ka koos ASH, hepariini, digoksiini ja mao pH sisaldust suurendavate ravimitega, k.a prootonpumba inhibiitorid ja H₂ blokaatorid. Kuigi seda spetsiifilistes koostoime uuringutes ei ole uuritud, on Efient'i III faasi kliinilises uuringus manustatud koos madalmolekulaarse hepariini, bivalirudiini ja glükoproteiin IIB/IIIA inhibiitoritega (kasutatud glükoproteiin IIB/IIIA inhibiitori tüübi kohta andmeid ei ole) ilma oluliste kliiniliste kõrvaltoimete ilmnemiseta.

Teiste ravimite toime Efient'ile:

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

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

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

Ravimid, mis suurendavad maohappe pH taset: Igapäevane manustamine koos ranitidiini (H₂ blokaator) või lansoprasooliga (prootonpumba inhibiitor) ei muutnud prasugreeli aktiivse

metaboliidi AUC ja T_{max} väärtust, kuid langetas C_{max} vastavalt 14 % ja 29 % võrra. III faasi kliinilises uuringus manustati Efient'i ilma prootonpumba inhibiitorite või H_2 blokaatoritega koosmanustamisele tähelepanu pööramata. Prasugreeli 60 mg lõökannuse manustamisel ilma prootonpumba inhibiitorite samaaegse manustamiseta võib esineda toime kiirem algus.

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

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

Efient'i toime teistele ravimitele:

Digoksiin: Prasugreelil puudub kliiniliselt oluline toime digoksiini farmakokineetikale.

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

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

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Kliinilisi uuringuid rasedate või imetavate naistega ei ole läbi viidud.

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

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

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

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Ravimi toime kohta autojuhtimisele ja masinate käsitlemise võimele ei ole uuringuid läbi viidud. Prasugreel eeldatavasti ei oma märkimisväärset toimet autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimele.

4.8 Kõrvaltoimed

a. Ohutusprofüüli kokkuvõte

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

Verejooks

Mitte-koronaararteri šunteerimisega (CABG) seotud verejooksud

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

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

Tabel 1: Mitte-CABG seotud verejooksude juhud^a (patsientide %)

sündmus	Kõik ACS		UA/NSTEMI		STEMI	
	Prasugreel ^b +ASH (N=6741)	Klopidoogreel ^b +ASH (N=6716)	Prasugreel ^b +ASH (N=5001)	Klopidoogreel ^b +ASH (N=4980)	Prasugreel ^b +ASH (N=1740)	Klopidoogreel ^b +ASH (N=1736)
TIMI suured verejooksud	2,2	1,7	2,2	1,6	2,2	2,0
Eluohtlikud	1,3	0,8	1,3	0,8	1,2	1,0
Surmaga lõppevad	0,3	0,1	0,3	0,1	0,4	0,1
Sümptomaatiline ICH ^e	0,3	0,3	0,3	0,3	0,2	0,2
Nõuab inotroope	0,3	0,1	0,3	0,1	0,3	0,2
Nõuab kirurgilist sekkumist	0,3	0,3	0,3	0,3	0,1	0,2
Nõuab vereülekannet	0,7	0,5	0,6	0,3	0,8	0,8

(≥4 ühikut)						
TIMI väikesed verejooksud	2,4	1,9	2,3	1,6	2,7	2,6

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

b teised vajadusel kasutatud standardsed ravid

c mistahes intrakraniaalne verejooks või mistahes kliiniliselt ilmne verejooks, mis on seotud hemoglobiini sisalduse langusega ≥5 g/dl.

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

e ICH=intrakraniaalne hemorraagia.

f kliiniliselt silmnähtav verejooks, mis on seotud hemoglobiini sisalduse langusega ≥3 g/dl, kuid <5 g/dl.

≥ 75-aastased patsiendid

III faasi kliinilises uuringus olid CABG-ga mitte seotud TIMI suurte ja väikeste verejooksude esinemissagedused kahes vanusegrupis järgmised:

Vanus	Prasugreel	Klopidogreel
≥ 75-aastased (N=1785)	9,0 % (1,0 % fataalsed)	6,9 % (0,1 % fataalsed)
< 75-aastased (N=11672)	3,8 % (0,2 % fataalsed)	2,9 % (0,1 % fataalsed)

< 60 kg kehakaaluga patsiendid

III faasi kliinilises uuringus olid CABG-ga mitte seotud TIMI suurte ja väikeste verejooksude esinemissagedused kahes kaalugrupis järgmised:

Kehakaal	Prasugreel	Klopidogreel
< 60 kg (N=664)	10,1 % (0 % fataalsed)	6,5 % (0,3 % fataalsed)
≥ 60 kg (N=12672)	4,2 % (0,3 % fataalsed)	3,3 % (0,1 % fataalsed)

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

Koronaararteri šunteerimisega (CABG) seotud verejooksud

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

b.Kõrvaltoimete tabelkokkuvõte

Tabelis 2 on kokku võetud TRITON-uuringus esinenud hemorraagilised ja mitte-hemorraagilised kõrvaltoimed, või need, mis saadi spontaansetest teadetest, mis on klassifitseeritud esinemissageduse ja organsüsteemide järgi. Esinemissagedused on defineeritud järgmiselt: Väga sage ($\geq 1/10$); sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$); aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $\leq 1/100$); harv ($\geq 1/10000$ kuni $\leq 1/1000$); väga harv ($\leq 1/10000$); teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel).

Tabel 2: Hemorraagilised ja mitte-hemorraagilised kõrvaltoimed

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

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

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

Ei (N=13090)	0,9 % (0,2 % ICH*)	1,0 % (0,3 % ICH*)
--------------	--------------------	--------------------

* ICH=intrakraniaalne hemorraagia.

4.9 Üleannustamine

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

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

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

Farmakodünaamika

Prasugreel on trombotsüütide aktivatsiooni ja agregatsiooni inhibiitor läbi tema aktiivse metaboliidi pöördumatu seondumise trombotsüütide adenosiindifosfaadi (ADP) retseptorite P2Y₁₂ klassiga.

Kuna trombotsüüdid osalevad ateroskleroosilise haiguse korral trombootiliste komplikatsioonide vallandumises ja/või arengus, võib trombotsüütide funktsiooni inhibeerimine põhjustada kardiovaskulaarsete juhtumite nagu surmad, müokardiinfarkt või insult, arvu languse.

Pärast prasugreeli 60 mg löökannuse manustamist tekib ADP poolt indutseeritud trombotsüütide agregatsiooni inhibeerimine 15 minuti jooksul 5 µM ADP ja 30 minuti jooksul 20 µM ADP. Maksimalne prasugreeli poolt tekitatud ADP-indutseeritud trombotsüütide agregatsiooni pärssimine oli 5 µM ADP-ga 83 % ja 20 µM ADP-ga 79 %, mõlemal juhul saavutati 89 %-l tervetest isikutest ja stabiilse ateroskleroosiga patsientidest 1 tunniga 50 %-ne trombotsüütide agregatsiooni pärssimine.

Prasugreeli poolt vahendatud trombotsüütide agregatsiooni pärssimisel on madal inter- ja individuaalne varieeruvus (vastavalt 9 % ja 12 %) nii 5 µM kui 20 µM ADP-ga. Trombotsüütide agregatsiooni keskmine tasakaalu inhibeerimine oli 5 µM ADP puhul 74 % ja 20 µM ADP puhul 69 %, ning see saavutati prasugreeli 10 mg annuse 3...5-päevase manustamise järel, sellele eelnes 60 mg löökannuse manustamine.

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

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

Klopidogreel: Pärast 10-päevast klopidogreeli manustamist annuses 75 mg üks kord päevas, viidi 40 tervet vabatahtlikku ilma või koos 60 mg löökannusega üle 10 mg prasugreelile üks kord päevas.

Prasugreeli korral täheldati sarnast või suuremat trombotsüütide agregatsiooni inhibeerimist. Üle viimine kohe 60 mg löökannusele tagab kiirema toime trombotsüütide ulatuslikumaks inhibeerimiseks.

Klopidogreeli 900 mg löökannuse manustamise järgselt (koos ASH-ga), raviti 56 ägeda koronaarsündroomiga isikut 14 päeva jooksul kas 10 mg prasugreeliga (üks kord päevas) või

150 mg klopidoogreeliga (üks kord päevas) ning seejärel vahetati järgnevalt 14 päevaks kas 150 mg klopidoogreelile või 10 mg prasugreelile.

Trombotsüütide agregatsiooni suuremat inhibeerimist täheldati patsientidel, kes viidi 10 mg prasugreelile võrreldes nendega, kes viidi 150 mg klopidoogreelile. Andmeid patsientide üleviimiselt klopidoogreeli löökannuselt otse prasugreeli löökannusele ei ole.

Efektiivsus ja ohutus ägeda koronaarsündroomi korral (ACS)

III faasi TRITON uuringus võrreldi Efient'i (prasugreeli) klopidoogreeliga, mõlemad manustati koos ASH ja teiste standard-raviviisidega. TRITON-uuring, mis hõlmas 13608 patsienti, oli multikeskuseline rahvusvaheline, randomiseeritud, topeltpime paralleelgrupiga uuring.

Patsientidel oli äge koronaarsündroom - mõõduka kuni kõrge riskiga UA, NSTEMI või STEMI ning neile tehti perkutaanse koronaarse interventsiooni protseduur.

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

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

Patsiente, kes randomiseeriti prasugreelile (60 mg löökannus, millele järgnevalt võeti edasi 10 mg üks kord päevas) või klopidoogreelile (300 mg löökannus, millele järgnevalt võeti edasi 75 mg üks kord päevas) raviti keskmiselt 14,5 kuud (maksimaalselt 15 kuud ja minimaalselt 6 kuud).

Patsiendid said ka atsetüülsalitsüülhapet (75...325 mg üks kord päevas). Mistahes tienopüridiini kasutamine 5 päeva jooksul enne grupeerimist oli uuringust väljajätmise kriteeriumiks. Teisi ravimeid, nt hepariini ja glükoproteiin IIb/IIIa inhibiitoreid manustati raviarsti äranägemisel. Ligikaudu 40 % patsientidest (igas ravigrupis) sai perkutaanse koronaarse interventsiooni läbiviimise toetamiseks glükoproteiin IIb/IIIa inhibiitoreid (kasutatud glükoproteiin IIb/IIIa inhibiitorite tüübi kohta andmeid ei ole). Ligikaudu 98 % patsientidest (igas ravigrupis) sai otse perkutaanse koronaarse interventsiooni läbiviimise ajal selle toetamiseks antitrombiini (hepariini, madalmolekulaarseid hepariine, bivalirudiini või teisi aineid).

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

Kõikide ägedate koronaarsündroomidega patsientide populatsioon: Efient näitas klopidoogreeliga võrreldes enamväljendunud toimet esmaste liit-tulemusnäitajate languse suhtes, aga samuti ka eelmääratletud sekundaarsete tulemusnäitajate suhtes, k.a stendi tromboos (vt tabel 3). Prasugreeli soodne toime ilmnis esimese 3 päevaga ja kestis kuni uuringu lõpuni. Soodsa toimega kaasnes suuremate verejooksude suurenemine (vt lõik 4.4 ja 4.8). Patsientide populatsioonist 92 % moodustasid isikud euroopidsest rassist, 26 % olid naissoost ja 39 % ≥ 65 -aastased. Prasugreeliga seotud soodne toime esines sõltumata teistest akuutselt või krooniliselt kasutatavatest kardiovaskulaarsetest ravidest, k.a hepariin/madalmolekulaarne hepariin, bivalirudiin, intravenoossed glükoproteiin IIb/IIIa inhibiitorid, lipiidide sisaldust langetavad ravimid, beeta-adrenoblokaatorid ja angiotensiini konverteeriva ensüümi inhibiitorid. Prasugreeli efektiivsus ei sõltunud ASH annusest (75...325 mg üks kord päevas). Suukaudsete

antikoagulantide, uuringusse mittekuuluvate antitrombootiliste ravimite ja MSPVA-te krooniline kasutamine ei olnud TRITON-uuringus lubatud.

Kõikide ägedate koronaarsündroomiga patsientide populatsioonis seostati prasugreeli võrreldes klopidogreeliga kardiovaskulaarsete surmade, mitte-fataalse müokardiinfarkti või mitte-fataalse insuldi madalama esinemissagedusega, mis ei sõltunud sellistest põhiparameetritest nagu vanus, sugu, kehakaal, geograafiline asukoht, glükoproteiin IIb/IIIa inhibiitorite kasutamine ja stendi tüüp.

Soodne toime väljendus eeskätt mitte-fataalsete müokardiinfarktide esinemise märkimisväärse languses (vt tabel 3). Diabeediga isikutel oli primaarses ja kõikides sekundaarsetes liit-tulemusnäitajates märkimisväärne langus.

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

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

Tabel 3: TRITON uuringu patsientide esmase analüüsi tulemusnäitajad

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

mitte-fataalne MI	6,7	8,8	0,746 (0,588,0,948)	0,016
mitte-fataalne insult	1,2	1,1	1,097 (0,590,2,040)	0,770

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

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

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

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

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

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

5.2 Farmakokineetilised omadused

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

Imendumine

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

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

Jaotumine

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

Metabolism

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

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

Eliminatsioon

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

Patsientide erigrupid:

Eakad: Trombotsüütide agregatsiooni inhibeerimises ega prasugreeli farmakokineetikas 20...80-aastaste tervete vabatahtlikega läbi viidud uuringus märkimisväärsed erinevusi ei olnud. Suures III faasi kliinilises uuringus oli peamise metaboliidi keskmine eeldatav ekspositsioon (AUC) väga eakatel (≥ 75 -aastased) patsientidel 19 % kõrgem kui < 75 -aastastel. ≥ 75 -aastastel patsientidel tuleb prasugreeli võimaliku verejooksu riski tõttu selles populatsioonis kasutada ettevaatusega (vt lõigud 4.2 ja 4.4).

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

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

Kehakaal: Prasugreeli aktiivse metaboliidi keskmine ekspositsioon (AUC) on tervetel isikutel ja patsientidel kehakaaluga $< 60 \text{ kg}$ ligikaudu 30...40 % kõrgem võrreldes $\geq 60 \text{ kg}$ kehakaaluga patsientidega. Prasugreeli tuleb patsientidel kehakaaluga $< 60 \text{ kg}$ kasutada võimaliku verejooksu

riski tõttu selles populatsioonis ettevaatusega (vt lõik 4.4).

Etnilised iseärasused: Kliinilise farmakoloogia uuringutes, pärast annuse kohaldamist vastavalt kehakaalule, oli aktiivse metaboliidi AUC hiinlastel, jaapanlastel ja korealastel võrreldes euroopiidse rassiga ligikaudu 19 % kõrgem, ülekaalukalt kõrge ekspositsioon oli < 60 kg kehakaaluga asiaatidel.

Hiinlaste, jaapanlaste ja korealaste vahel ekspositsiooni erinevusi ei olnud.

Aafrika ja Hispaania päritolu isikutel on ekspositsioon võrreldav euroopiidse rassi esindajatega. Tuginedes ainult etnilisele päritolule ei ole vaja annustamist muuta.

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

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

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Farmakoloogilise ohutuse, kroonilise toksilisuse, genotoksilisuse, kartsinogeensuse ja reproduktsioonitoksilisuse mittekliinilised uuringud ei ole näidanud kahjulikku toimet inimesele. Mittekliinilistes uuringutes täheldati toimeid vaid inimestele soovitatud kliinilistest maksimaalsetest annustest tunduvalt suuremate annuste manustamisel, mis viitab selle väheolulisusele kliinilises praktikas.

Embrüo-loote arengu toksilisuse uuringutes rottide ja küülikutega ei näidatud prasugreeli poolt tekitatavate kaasasündinud väärangute teket. Väga suurte annuste kasutamisel (> 240 korda üle inimesel soovitatava ööpäevase säilitusannuse (lähtudes mg/m²), mis põhjustasid muutusi emaslooma kehakaalus ja/või toitumises, esines järglaste kehakaalu kergest langust (võrreldes kontrolliga). Pre- ja post-nataalsetes rotuuringutes ei põhjustanud emasloomale tehtav ravi järglastele käitumuslikke toimeid ega mõju reproduktiivsuse arengule annustes, mis olid > 240 korda üle inimesel soovitatava ööpäevase säilitusannuse (lähtudes mg/m²).

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

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

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

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Tableti sisu:

Mikrokristalne tselluloos

Mannitool (E421)

Kroskarmelloos naatrium

Hüpromelloos (E464)
Magneesiumstearaat

Polümeerikate:
Laktoosmonohüdraat
Hüpromelloos (E464)
Titaandioksiid (E171)
Triatsetiin (E1518)
Punane raudoksiid (E172) Kollane raudoksiid (E172)
Talk

6.2 Sobimatus

Ei ole kohaldatav.

6.3 Kõlblikusaeg

2 aastat.

6.4 Säilitamise eritingimused

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

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

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

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimi hävitamiseks <käsitlemiseks>

Erinõuded puuduvad.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

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

8. MÜÜGILOA NUMBRID

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. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE
KUUPÄEV**

25. veebruar 2009

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

{KK/AAAA}

LISA II

- A. TOOTMISLOA HOIDJA, KES VASTUTAB RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS
VABASTAMISE EEST**
- B. MÜÜGILOA TINGIMUSED**

A. TOOTMISLOA HOIDJA, KES VASTUTAB RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST

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

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

B. MÜÜGILOA TINGIMUSED

• MÜÜGILOA HOIDJALE ESITATUD HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED JA-PIIRANGUD

Retseptiravim

• TINGIMUSED VÕI PIIRANGUD, MIS PUUDUTAVAD RAVIMI OHUTUT JA TÕHUSAT KASUTAMIST

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

Õppematerjal peab sisaldama järgmist:

- Koopiat SPC-st
- Rõhuga lausetel:
 - Raskeid veritsusjuhte esineb sagedamini ≥ 75 -aastastel patsientidel (sh surmavaid veritsusjuhte) või patsientidel kehakaaluga < 60 kg.
 - Prasugreel-ravi ei ole üldiselt soovitatav ≥ 75 -aastaste patsientide seas.
 - Juhul, kui raviarsti poolt pärast hoolikalt läbi viidud kasu/riski suhte analüüsi määratakse ≥ 75 -aastastele patsientidele prasugreeli-ravi, tuleb peale 60 mg-st löökannust kasutada väikseimat, 5 mg säilitusannust.
 - Alla 60 kg kaaluvatel patsientidel tuleb kasutada väikseimat säilitusannust 5 mg.
 - 5 mg annuse tõestus põhineb ainult FK/FD analüüsidel ning hetkel ei ole olemas mingisuguseid kliinilisi andmeid selle annuse kasutamise ohutuse kohta riskigrupis.

• MUUD TINGIMUSED

Ravimiohutuse süsteem

Müügiloa hoidja peab tagama, et ravimiohutuse järelvalve süsteem, nagu on kirjeldatud müügiloa moodulis 1.8.1 esitatud versioonis, on loodud ja toimib enne toote turuletulekut ja toote turustamise ajal.

Riskijuhtimise plaan

Müügiloa Hoidja kohustub teostama täiendava farmakoloogilise järelevalve uuringuteks vajalikke tegevusi, mis on üksikasjaliselt kirjeldatud ravimiohutuse plaanis vastavalt riski juhtimise plaani (RJP) peatükile 1.4, mis on esitatud Müügiloa moodulis 1.8.2 ja RJP järgnevates kaasajastustes ning saanud nõusoleku Humaanravimite Komisjonilt (CHMP).

Vastavalt CHMP humaanravimite riski juhtimise süsteemide juhiste tuleb kaasajastatud RJK esitada samal ajal kui järgmine perioodiline ohutusaruanne (PSUR).

Lisaks tuleb esitada uuendatud RJP

- kui saadakse uut teavet, mis võib mõjutada käesolevat ohutusspetsifikatsiooni, farmakoloogilise järelevalve plaani või riski minimeerimistegevusi.
- 60 päeva jooksul pärast olulise (farmakoloogilise järelevalve või riski minimeerimise) järelduseni jõudmist.
- EMEA palvel.

LISA III
PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT

A. PAKENDI MÄRGISTUS

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

5 mg õhukese polümeerikattega tablettide karp

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Efient 5 mg õhukese polümeerikattega tabletid
prasugreel

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks tablett sisaldab 5 mg prasugreeli (vesinikkloriidina)

3. ABIAINED

Sisaldab laktoosi. Lisainformatsiooni vaata pakendi infolehest.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

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

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Suukaudne

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

Kõlblik kuni:

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida originaalpakendis, valguse ja niiskuse eest kaitstult.

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

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

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

13. PARTII NUMBER

Partii nr:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

Retseptiravim.

15. KASUTUSJUHEND

16. INFORMATSIOON BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

Efient 5 mg

MINIMAALSED NÕUDED, MIS PEAVAD OLEMA KIRJAS BLISTER- VÕI RIBAPAKENDIL

5 mg õhukese polümeerikattega tablettide blister

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Efient 5 mg õhukese polümeerikattega tabletid
prasugreel

2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI

Lilly

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. MUU

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

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

10 mg õhukese polümeerikattega tablettide karp

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Efient 10 mg õhukese polümeerikattega tabletid
prasugreel

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks tablett sisaldab 10 mg prasugreeli (vesinikkloriidina)

3. ABIAINED

Sisaldab laktoosi. Lisainformatsiooni vaata pakendi infolehest.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

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

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Suukaudne

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

Kõlblik kuni:

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida originaalpakendis, valguse ja niiskuse eest kaitstult.

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

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

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

13. PARTII NUMBER

Partii nr:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

Retseptiravim.

15. KASUTUSJUHEND

16. INFORMATSIOON BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

Efient 10 mg

MINIMAALSED NÕUDED, MIS PEAVAD OLEMA KIRJAS BLISTER- VÕI RIBAPAKENDIL

10 mg õhukese polümeerikattega tablettide blister

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Efient 10 mg õhukese polümeerikattega tabletid
prasugreel

2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI

Lilly

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. MUU

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

B. PAKENDI INFOLEHT

PAKENDI INFOLEHT: INFORMATSIOON KASUTAJALE

Efient 10 mg õhukese polümeerikattega tabletid **Efient 5 mg õhukese polümeerikattega tabletid**

Prasugreel

Enne ravimi võtmist lugege hoolikalt infolehte.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti või apteekriga.
- Ravim on välja kirjutatud teile. Ärge andke seda kellelegi teisele. Ravim võib olla neile kahjulik, isegi kui haigussümptomid on sarnased.
- Kui ükskõik milline kõrvaltoimetest muutub tõsiseks või kui te märkate mõnda kõrvaltoimet, mida selles infolehes ei ole nimetatud, palun rääkige sellest oma arstile või apteekrile.

Infolehes antakse ülevaade:

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

1. MIS RAVIM ON EFIENT JA MILLEKS SEDA KASUTATAKSE

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

Efient pärsib trombotsüütide kokkukleepumist ja vähendab nii vereklombi moodustumise võimalust.

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

2. MIDA ON VAJA TEADA ENNE EFIENT'I VÕTMIST

Ärge võtke Efient'i

- kui te olete allergiline (ülitundlik) prasugreeli või Efient'i mõne koostisosa suhtes. Allergiline reaktsioon võib avalduda lööbe, sügeluse, tursunud näo või huultena või hingeldusena. Kui teiega nii juhtub, pöörduge **koheselt** arsti poole.
- kui teil on meditsiiniline seisund, mis põhjustab teile veritsusi, nt kõhuõõnes või soolestikus.
- kui teil on kunagi olnud rabandus või mööduv isheemiline atakk (TIA).
- kui teil on raske maksahaigus.

Eriline ettevaatus on vajalik ravimiga Efient

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

Kui teil on suurenenud risk veritsuste tekkeks, nt:

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

Efient'i võtmise ajal:

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

-

Kasutamine koos teiste ravimitega

Palun informeerige oma arsti või apteekrit, kui te kasutate või olete hiljuti kasutanud mingeid muid ravimeid, kaasa arvatud ilma retseptita ostetud ravimeid, toidulisandeid ja taimseid preparaate. On eriti tähtis, et te ütleksite oma arstile, kui teid ravitakse klopidogreeli (hüübimisvastane aine), varfariini (hüübimisvastane aine) või mitte-steroidsete põletikuvastaste ainetega valu ja palaviku vastu (nt ibuprofeen, naprokseen, etorikoksiib). Koos Efient'iga manustatuna, võivad need ravimid suurendada veritsuste riski.

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

Efient'i võtmine koos toidu ja joogiga

Efient'i võib võtta koos toiduga või ilma.

Rasedus ja imetamine

Õelge oma arstile, kui te olete rase või plaanite rasestuda Efient'i ravi ajal. Te tohite Efient'i kasutada ainult pärast arstiga nõupidamist võimalike kasude ja võimalike riskide üle teie sündimata lapsele.

Kui te toidate rinnaga, küsige enne ükskõik millise ravimi võtmist nõu oma arstilt või apteekrilt.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

Uuringuid Efient'i mõjude kohta autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimele ei ole läbi viidud.

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

Oluline teave mõningate Efient'i koostisainete suhtes

Efient sisaldab laktoosi. Kui teie arst on teile öelnud, et te ei talu mõningaid suhkruid, pöörduge enne selle ravimi võtmist oma arsti poole.

3. KUIDAS EFIENT'I VÕTTA

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

Teie arst ütleb teile, kui palju Efient tablette te peate võtma. Tavaline Efient'i annus on 10 mg ööpäevas. Te alustate ravi ühekordse annusega 60 mg.

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

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

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

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

Kui te võtate Efient'i rohkem kui ette nähtud

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

Kui te unustate Efient'i võtta

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

Kui te lõpetate Efient'i võtmise

Ärge lõpetage Efient'i võtmist ilma eelnevalt arstiga konsulteerimata. On väga oluline rääkida oma arstiga enne Efient'i võtmise lõpetamist, kuna nii riskid kui ka kasud põhinevad regulaarsel kasutamisel.

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

4. VÕIMALIKUD KÕRVALTOIMED

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

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

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

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

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

- Palavik ning nahaalused nõelapea suurusel punased sinikad koos või ilma seletamatu tohutu väsimusega, segasus, naha või silmade kollasus (kollatõbi). (vt lõik 2 "MIDA ON VAJA TEADA ENNE EFIENT'I VÕTMIST")
- Lööve, sügelus või paistes nägu, huuled, keel või õhupuudus. Need sümptomid võivad olla allergilise reaktsiooni tunnuseks (vt lõik 2 "MIDA ON VAJA TEADA ENNE EFIENT'I VÕTMIST").

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

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

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

Sagedased kõrvaltoimed (1...10-l kasutajal 100-st):

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

Aeg-ajalt ilmnevad kõrvaltoimed (1...10-l kasutajal 1000-st):

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

- Veri väljaheidetes

Harvad kõrvaltoimed(1...10-l kasutajal 10000-st):

- Madal trombotsüütide tase
- Nahaalune hematoom (nahaalune veritsus, mis põhjustab turset).

Kui ükskõik milline kõrvaltoimetest muutub tõsiseks või kui te märkate mõnda kõrvaltoimet, mida selles infolehes ei ole nimetatud, palun rääkige sellest oma arstile või apteekrile.

5. KUIDAS EFIENT'i SÄILITADA

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage Efient'i pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud blistril ja karbil. Kõlblikkusaeg viitab kuu viimasele päevale.

Säilitada originaalpakendis, kaitstuna valguse ja niiskuse eest.

Ravimeid ei tohi ära visata kanalisatsiooni kaudu ega koos majapidamisprügiga. Küsige oma apteekrilt, kuidas hävitatakse ravimeid, mida enam ei vajata. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

6. LISAINFO

Mida Efient sisaldab:

- Toimeaine on prasugreel.
- Efient 10 mg: üks tablett sisaldab 10 mg prasugreeli (vesinikkloriidina).
- Efient 5 mg: üks tablett sisaldab 5 mg prasugreeli (vesinikkloriidina).
- Abiaine(d) on mikrokristalne tselluloos, mannitool (E 421), kroscarmelloosnaatrium, hüpromelloos (E 464), magneesiumstearaat, laktoosmonohüdraat, titaandioksiid (E 171), triatsetiin (E 1518), punane raudoksiid (E172) (ainult 10 mg tablettides), kollane raudoksiid (E 172) ja talk.

Kuidas Efient välja näeb ja pakendi sisu

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

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

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

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

Müügiloa hoidja

Eli Lilly Nederland BV

Grootslag 1 – 5

NL-3991 RA, Houten
Holland

Tootja

Lilly S.A.
Avda. de la Industria 30
28108 Alcobendas
Madríd
Hispaania

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

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: +3726 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

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

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

Sverige

Eli Lilly Sweden AB

Tel: + 46 (0) 8 7378800

United Kingdom

Daiichi Sankyo UK Ltd

Tel: +44 (0) 1753 893 600

Infoleht on viimati kooskõlastatud:

Täpne informatsioon selle ravimi kohta on kättesaadav Euroopa Ravimiameti kodulehel

<http://www.ema.europa.eu/>