

I PRIEDAS

PREPARATO CHARAKTERISTIKŲ SANTRAUKA

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Efient 5 mg plėvele dengtos tabletės

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Vienoje tabletėje yra 5 mg prasugrelio (hidrochlorido pavidalu).

Pagalbinė medžiaga: vienoje tabletėje yra 2,7 mg laktozės.

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

3. FARMACINĖ FORMA

Plėvele dengta tabletė (tabletė).

Geltonos dvigubos strėlės formos tabletės, kurių vienoje pusėje užrašyta „5 MG“, o kitoje „4760“.

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1 Terapinės indikacijos

Efient kartu su acetilsalicilo rūgštimi (ASR) skiriamas arterijų trombozės reiškinių profilaktikai pacientams, kuriems yra ūminis koronarinis sindromas (t. y. nestabili krūtinės angina, miokardo infarktas, kai nėra ST segmento pakilimo [angl., *Unstable angina, non-ST segment elevation myocardial infarction {UA/NSTEMI}*] arba miokardo infarktas su ST segmento pakilimu ST [angl., *ST-segment elevation myocardial infarction {STEMI}*]), kuriems atliekama pirmąją arba uždelsta perkutaninė vainikinių arterijų procedūra (PVAP).

Daugiau informacijos žr. 5.1 skyriuje.

4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Dozavimas

Suaugusieji

Iš pradžių reikia vartoti vienkartinę įsotinamąją Efient 60 mg dozę ir toliau tęsti, vartojant po 10 mg vieną kartą per parą. Efient vartojantys pacientai turi kiekvieną dieną gerti ASR (nuo 75 mg iki 325 mg).

Pacientams, kuriems yra ūminis koronarinis sindromas (ŪKS), kuriems atliekama PVAP, priešlaikinis trombocitų funkciją slopinančių vaistinių preparatų, įskaitant Efient, vartojimo nutraukimas gali didinti trombozės, miokardo infarkto ar mirties dėl gretutinės ligos riziką. Rekomenduojama tęsti gydymą iki 12 mėnesių, išskyrus atvejus, kai yra klinikinių indikacijų nutraukti Efient vartojimą (žr. 4.4 ir 5.1 skyrius).

≥ 75 metų pacientai

Efient paprastai nerekomenduojama vartoti 75 metų ir vyresniems pacientams. Jeigu prieš skiriant šį vaistinių preparatą gydytojas (žr. 4.4 skyrius), atidžiai įvertinęs individualų naudos ir rizikos santykį, nusprendžia, kad 75 metų ar vyresnį pacientą gydyti būtina, tokiam pacientui po įsotinosios 60 mg dozės reikia skirti vartoti mažesnę 5 mg palaikomąją dozę. 75 metų ir vyresni pacientai yra jautresni kraujavimui ir jų organizme esančiai didesnei aktyvaus prasugrelio metabolito ekspozicijai (žr. 4.4, 4.8, 5.1 ir 5.2 skyrius). 5 mg dozės vartojimo patirtis remiasi tik farmakodinamikos/farmakokinetikos analize, tokios dozės vartojimo 75 metų ir vyresniems pacientams saugumo klinikinių tyrimų duomenų šiuo metu nėra.

Pacientai, kurių kūno masė < 60 kg

Iš pradžių reikia vartoti vienkartinę įsotinamąją 60 mg dozę ir toliau tęsti, vartojant 5 mg dozę vieną kartą per parą. Vartoti 10 mg palaikomąją dozę nerekomenduojama. Tai susiję su aktyvaus prasugrelio metabolito ekspozicijos padidėjimu ir kraujavimo rizikos padidėjimu pacientams, kurių kūno masė < 60 kg, vartojant 10 mg dozę vieną kartą per parą, palyginti su pacientais, kurių kūno masė ≥ 60 kg. 5 mg dozės veiksmingumas ir saugumas perspektyviai netirti (žr. 4.4, 4.8 ir 5.2 skyrius).

Inkštų funkcijos sutrikimas

Pacientams, kurie serga inkštų funkcijos sutrikimu, įskaitant pacientus, kurie serga galutinės stadijos inkštų liga, dozės keisti nebūtina (žr. 5.2 skyrių). Pacientų, kurie serga inkštų funkcijos sutrikimu, gydymo patirtis ribota (žr. 4.4 skyrių).

Kepenų funkcijos sutrikimas

Asmenims, kurie serga lengvu ar vidutinio sunkumo kepenų funkcijos sutrikimu (A ir B klasės pagal *Child Pugh*), dozės keisti nebūtina (žr. 5.2 skyrių). Pacientų, kurie serga lengvu ir vidutinio sunkumo kepenų funkcijos sutrikimu, gydymo patirtis ribota (žr. 4.4 skyrių).

Vaikai ir paaugliai

Efient nerekomenduojama vartoti jaunesniems kaip 18 metų vaikams ir paaugliams, nes duomenų apie saugumą ir veiksmingumą nepakanka.

Vartojimo metodas

Vartoti per burną. Efient galima vartoti valgant arba be maisto. Pavartojus įsotinamąją 60 mg prasugrelio dozę nevalgius, vaistinis preparatas gali pradėti veikti greičiau (žr. 5.2 skyrių). Tabletes traiškyti ar laužyti negalima.

4.3 Kontraindikacijos

Padidėjęs jautrumas veikliajai arba bet kuriai pagalbinei vaistinio preparato medžiagai.

Aktyvus patologinis kraujavimas.

Anksčiau patirtas insultas ar praeinantysis smegenų išemijos priepuolis (PSIP).

Sunkus kepenų funkcijos sutrikimas (C klasės pagal *Child Pugh*).

4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

Kraujavimo rizika

Svarbiausi pašalinimo iš 3 fazės klinikinių tyrimų kriterijai buvo kraujavimo rizikos padidėjimas, anemija, trombocitopenija, anksčiau diagnozuota intrakranijinė patologija. Pacientai, kuriems pasireiškia ūminis koronarinis sindromas (ŪKS), kuriems atliekama PVAP, vartojant Efient ir ASR, padidėjo nedidelio ir masyvaus kraujavimo pagal TIMI klasifikaciją rizika. Dėl to pacientams, kuriems yra padidėjusi kraujavimo rizika, vartoti Efient galima tik tada, kai išeminių reiškinių profilaktikos nauda persveria sunkaus kraujavimo riziką. Ši aplinkybė labai svarbi šiems pacientams:

- 75 metų ir vyresniems (žr. toliau);
- kurie turi polinkį kraujuoti (pvz., dėl neseniai patirtos traumos, neseniai atliktos chirurginės operacijos, neseniai pasireiškusio arba pasikartojančio kraujavimo iš virškinimo trakto arba aktyvios pepsinės opos);
- kurių kūno masė < 60 kg (žr. 4.2 ir 4.8 skyrius). Tokiems pacientams vartoti 10 mg palaikomąją dozę nerekomenduojama. Reikia vartoti 5 mg palaikomąją dozę;
- kurie kartu vartoja kitų vaistinių preparatų, kurie gali didinti kraujavimo riziką, įskaitant per burną vartojamus antikoaguliantus, klopidogrelį, nesteroidinius vaistus nuo uždegimo (NVNU) ir fibrinolitikus.

Pacientams, kuriems pasireiškia aktyvus kraujavimas ir būtina panaikinti Efient farmakologinį veikimą, gali tiktai trombocitų masės perpylimas.

Effient vartoti 75 metų ir vyresniems pacientams paprastai nerekomenduojama. Tuo atveju vaistinį preparatą reikia vartoti atsargiai, skiriančiam gydytojui atidžiai įvertinus individualų naudos ir rizikos santykį, kuris rodo, kad išemijos reiškinių profilaktikos nauda persveria sunkaus kraujavimo riziką. 3 fazės klinikinių tyrimų duomenimis, kraujavimo rizika tokiems pacientams buvo didesnė, įskaitant mirtiną kraujavimą, palyginti su jaunesniais kaip 75 metų pacientais. Jeigu vaistinis preparatas skiriamas vartoti, reikia vartoti mažesnę palaikomąją 5 mg dozę. Vartoti 10 mg palaikomąją dozę nerekomenduojama (žr. 4.2 ir 4.8 skyrius).

Pacientų, kurie serga inkstų funkcijos sutrikimu (įskaitant galutinės stadijos inkstų liga [GSIL]), ir pacientų, kurie serga vidutinio sunkumo kepenų funkcijos sutrikimu, gydymo prasugreliu patirtis ribota. Tokiems pacientams gali būti didesnė kraujavimo rizika. Dėl to tokiems pacientams vartoti prasugrelį reikia atsargiai.

Pacientams reikia pasakyti, kad vartojant prasugrelį (kartu su ASR), gali pailgėti kraujavimas, ir kad jie turi pranešti gydytojui apie bet kokią neįprastą kraujavimą (iš neįprastos vietos ar neįprastos trukmės).

Chirurginė operacija

Pacientams reikia nurodyti, kad prieš bet kurią planuojamą operaciją arba pradėdant vartoti bet kurią naują vaistinį preparatą, pasakytų gydytojams ir odontologams, kad vartoja prasugrelį. Jeigu pacientui bus atliekama planinė chirurginė operacija ir trombocitų funkciją slopinančių vaistinių preparatų poveikis nepageidautinas, Effient vartojimą reikia nutraukti ne vėliau kaip likus 7 paroms iki operacijos. Kraujavimas gali pažeisti dažniau (3 kartus) ir būti sunkesnis pacientams, kuriems atliekama transplantacija vainikinės arterijos šuntavimui (TVAŠ) per 7 paras po to, kai nutraukiamas prasugrelio vartojimas (žr. 4.8 skyrių). Reikia atidžiai įvertinti prasugrelio vartojimo naudą ir riziką pacientams, kurių vainikinių arterijų anatomija nenustatyta ir gali prireikti skubiai atlikti TVAŠ.

Padidėjęs jautrumas, įskaitant angioneurozinę edemą

Prasugreliu gydomiems pacientams, įskaitant pacientus, kuriems anksčiau buvo padidėjusio jautrumo reakcijų klopidoagreliui, buvo padidėjusio jautrumo reakcijų, įskaitant angioneurozinę edemą, atveju. Patariama stebėti, ar pacientams, kurie yra alergiški tienopiridinams, neatsiranda padidėjusio jautrumo požymių (žr. 4.8 skyrių).

Trombinė trombocitopeninė purpura (TTP)

Vartojant prasugrelio, buvo pranešimų apie TTP. TTP yra sunki būklė, kurią reikia nedelsiant gydyti.

Laktozė

Effient negalima vartoti pacientams, kuriems nustatytas retas paveldimas sutrikimas – galaktozės netoleravimas, *Lapp* laktazės stygius arba gliukozės ir galaktozės malabsorbcija.

4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

Varfarinas. Effient vartojimas kartu su kumarino dariniais, kitokiais nei varfarinas, netirtas. Dėl galimo kraujavimo rizikos padidėjimo, varfariną (ar kitokius kumarino darinius) vartoti kartu su prasugreliu reikia atsargiai (žr. 4.4 skyrių).

Nesteroidiniai vaistai nuo uždegimo (NVNU). Vartojimas kartu su NVNU, kuriais gydoma ilgą laiką, netirtas. Dėl galimo kraujavimo rizikos padidėjimo, ilgą laiką vartoti NVNU (įskaitant COX-2 inhibitorius) kartu su Effient reikia atsargiai (žr. 4.4 skyrių).

Effient galima vartoti kartu su vaistiniais preparatais, kurių metabolizmą veikia citochromo P450 izofermentai (įskaitant statinus), ar vaistiniais preparatais, kurie sužadina arba slopina citochromo P450 izofermentus. Be to, Effient galima vartoti kartu su ASR, heparinu, digoksinu ir kitais vaistiniais preparatais, kurie didina skrandžio pH, įskaitant protonų siurblio inhibitorius ir H₂ receptorių blokatorius. Specialių sąveikos tyrimų neatlikta, vis dėlto klinikinių 3 fazės tyrimų metu Effient vartojant kartu su mažo molekulinio masės heparinu, bivalirudinu ir glikoproteino (GP) IIb/IIIa

inhibitoriais (informacijos apie tai, kokių GP IIb/IIIa inhibitorių buvo vartota, nėra), nėra duomenų apie pasireiškusią kliniškai reikšmingą nepageidaujamą sąveiką.

Kitų vaistinių preparatų poveikis Efient

Acetilsalicilo rūgštis. Efient buvo vartotas kartu su acetilsalicilo rūgštimi (ASR). Nors dėl farmakodinaminės sąveikos su ASR gali padidėti kraujavimo rizika, vis dėlto tyrimai parodė, kad prasugrelį vartoti kartu su ASR yra veiksminga ir saugu.

Heparinas. Vienkartinė boliusu sušvirksšta nefracionuoto heparino (100 V/kg) dozė reikšmingos įtakos prasugrelio veikiamam trombocitų agregacijos slopinimui neturėjo. Panašiai ir prasugrelis nedarė žymios įtakos heparino poveikiui kraujo krešėjimui. Dėl to abu vaistinius preparatus galima vartoti kartu. Efient vartojant kartu su heparinu, kraujavimo rizika gali padidėti.

Statinai. Atorvastatinas (80 mg per parą) nekeitė prasugrelio farmakokinetikos ir jo sukeliama trombocitų agregacijos slopinimo. Taigi nesitikima, kad statinai, kurie yra CYP3A substratas, turėtų įtakos prasugrelio farmakokinetikai ar jo sukeliama trombocitų agregacijos slopinimui.

Vaistiniai preparatai, kurie didina skrandžio pH. Kasdien vartojamas ranitidinas (H_2 receptorių blokatorius) ar lansoprazolas (protonų siurblio inhibitorius) nekeitė prasugrelio aktyvaus metabolito AUC ir T_{max} , bet atitinkamai 14% ir 29% sumažino C_{max} . Klinikinių 3 fazės tyrimų duomenimis, Efient buvo vartotas neatsižvelgiant į protonų siurblio inhibitorių ar H_2 receptorių blokatorių vartojimą kartu. Vartojant įsotinamąją 60 mg prasugrelio dozę ir kartu nevartojant protonų siurblio inhibitorių, poveikis gali pasireikšti greičiau.

CYP3A inhibitoriai. Selektivaus poveikio stiprus CYP3A4 ir CYP3A5 inhibitorius ketokonazolas (400 mg per parą) neveikė prasugrelio sukelta trombocitų agregacijos slopinimo ar prasugrelio aktyvaus metabolito AUC ir T_{max} , bet sumažino C_{max} nuo 34% iki 46%. Taigi nesitikima, kad CYP3A inhibitoriai, pavyzdžiui, azolo grupės priešgrybeliniai preparatai, ŽIV proteazės inhibitoriai, klaritromicinas, telitromicinas, verapamilis, diltiazemas, indinaviras, ciprofloksacinas ir greipfrutų sultys turėtų žymios įtakos aktyvaus metabolito farmakokinetikai.

Citochromo P450 izofermentus sužadinantys vaistiniai preparatai. Rifampicinas (600 mg per parą), kuris stipriai sužadina CYP3A ir CYP2B6 bei sužadina CYP2C9, CYP2C19 ir CYP2C8, reikšmingų prasugrelio farmakokinetikos pokyčių nesukėlė. Todėl nesitikima, kad žinomi CYP3A izofermentus sužadinantys vaistiniai preparatai, pavyzdžiui, rifampicinas, karbamazepinas ir kiti citochromo P450 izofermentus sužadinantys vaistiniai preparatai sukeltų žymų poveikį aktyvaus metabolito farmakokinetikai.

Efient poveikis kitiems vaistiniams preparatams

Digoksinas. Prasugrelis kliniškai reikšmingo poveikio digoksino farmakokinetikai nedaro.

Vaistiniai preparatai, kurių metabolizmą veikia CYP2C9. Prasugrelis neslopina CYP2C9 ir neveikia S-varfarino farmakokinetikos. Varfarinas gali didinti kraujavimo riziką, dėl to Efient vartoti kartu su varfarinu reikia atsargiai (žr. 4.4 skyrių).

Vaistiniai preparatai, kurių metabolizmą veikia CYP2B6. Prasugrelis yra silpnas CYP2B6 inhibitorius. Prasugrelis 23% sumažina bupropiono metabolito hidroksibupropiono, kuris atsiranda veikiant CYP2B6, ekspoziciją sveikų asmenų organizme. Toks poveikis turi klinikinę reikšmę tik tada, kai prasugrelis vartojamas kartu su vaistiniais preparatais, kurių metabolizmą veikia vien tik CYP2B6 ir kurių siaura terapinė veikimo platumas (pvz., ciklofosfamidą, efavirenzių).

4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis

Klinikinių tyrimų su moterimis nėštumo metu ar žindymo laikotarpiu neatlikta.

Tyrimai su gyvūnais tiesioginio kenksmingo poveikio nėštumo eigai, embriono ar vaisiaus vystymuisi, gimdymui ar postnataliniam vystymuisi neparodė (žr. 5.3 skyrių). Remiantis reprodukcijos tyrimų su gyvūnais duomenimis ne visada galima numatyti atsaką žmogaus organizme, taigi Efient nėštumo metu vartoti negalima, išskyrus atvejus, kai laukiama nauda motinai persveria galimą riziką vaisiui.

Ar prasugrelis prasiskverbia į motinos pieną, nežinoma. Su gyvūnais atlikti tyrimai parodė, kad prasugrelis prasiskverbia į patelių pieną. Prasugrelį vartoti žindymo laikotarpiu nerekomenduojama.

Girdant prasugrelis dozes, kurias vartojant, ekspozicija buvo iki 240 kartų didesnė nei rekomenduojama palaikomąją dozę vartojančio žmogaus organizme (apskaičiuota mg/m²), poveikio žiurkių patinų ar patelių vislumui nepasireiškė.

4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

Poveikio gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus tyrimų neatlikta. Manoma, kad prasugrelis gebėjimo vairuoti ir valdyti mechanizmus neveikia arba veikia nereikšmingai.

4.8 Nepageidaujamas poveikis

a) Saugumo duomenų suvestinė

Vaistinio preparato saugumas pacientams, kuriems pasireiškia ūminis koronarinis sindromas ir atliekama PVAP, įvertintas vienu klopido greliu kontroliuojamuoju tyrimu (TRITON), kurio metu 6741 pacientas buvo gydytas prasugrelis (išotinėmą 60 mg doze ir palaikomą 10 mg doze vieną kartą per parą) vidutiniškai 14,5 mėnesių (5802 pacientai buvo gydyti ilgiau kaip 6 mėnesius, 4136 pacientai buvo gydyti ilgiau kaip vienerius metus). Tiriamojo vaistinio preparato vartojimo nutraukimo dėl nepageidaujamų reiškinų dažnis buvo 7,2% prasugrelis ir 6,3% klopido greliu grupėje. Iš jų dažniausia nepageidaujama reakcija, dėl kurios tiriamojo vaistinio preparato vartojimas buvo nutrauktas, abiejų vaistinių preparatų grupėse buvo kraujavimas (2,5% prasugrelis ir 1,4% klopido greliu grupėje).

Kraujavimas

Kraujavimas, kuris nesusijęs su transplantacija vainikinės arterijos šuntavimui (TVAŠ)

TRITON tyrimo duomenys apie kraujavimo reiškinis, nesusijusius su TVAŠ, parodyti lentelėje nr. 1. Su TVAŠ nesusijęs masyvus, įskaitant gyvybei pavojingą ir mirtiną, ir nedidelis kraujavimas pagal TIMI buvo statistiškai reikšmingai dažnesnis asmenims, kurie buvo gydyti prasugrelis, palyginti su klopido greliu grupės UA/NSTEMI ir visais ŪKS pacientais. STEMI grupėje reikšmingo skirtumo nebuvo. Dažniausia vieta, iš kurios pasireiškė savaiminis kraujavimas, buvo virškinimo traktas (1,7% prasugrelis ir 1,3% klopido greliu grupėje). Dažniausia vieta, iš kurios dažniausiai pasireiškė išprovokuotas kraujavimas, buvo arterijos pradūrimo vieta (1,3% prasugrelis ir 1,2% klopido greliu grupėje).

Lentelė nr. 1. Kraujavimo, nesusijusio su TVAŠ, dažnis ^a (pacientų dalis %)

Reiškinys	Visi ŪKS		UA/NSTEMI		STEMI	
	Prasugrelis ^b +ASR (n = 6741)	Klopido greliu ^b +ASR (n = 6716)	Prasugrelis ^b +ASR (n = 5001)	Klopido greliu ^b +ASR (n = 4980)	Prasugrelis ^b +ASR (n = 1740)	Klopido greliu ^b +ASR (n = 1736)
Masyvus kraujavimas pagal TIMI ^c	2,2	1,7	2,2	1,6	2,2	2,0
Gyvybei pavojingas ^d	1,3	0,8	1,3	0,8	1,2	1,0
Mirtinas	0,3	0,1	0,3	0,1	0,4	0,1

Simptomus sukeliantis IKK ^e	0,3	0,3	0,3	0,3	0,2	0,2
Būtinai inotropai	0,3	0,1	0,3	0,1	0,3	0,2
Būtina chirurginė intervencija	0,3	0,3	0,3	0,3	0,1	0,2
Būtinasis kraujo perpylimas (≥4 vienetų)	0,7	0,5	0,6	0,3	0,8	0,8
Nedidelis kraujavimas pagal TIMI ^f	2,4	1,9	2,3	1,6	2,7	2,6

a Pripažinta, kad tai svarbiausi reiškiniai, kurie apibūdinami pagal miokardo infarktu sergančių pacientų trombolizės (angl., the Thrombolysis in Myocardial Infarction [TIMI]) tiriamosios grupės kriterijus.

b Jeigu tiko, buvo taikytas kitoks įprastinis gydymas.

c Bet kuris intrakranijinis kraujavimas ar bet kuris kliniškai reikšmingas kraujavimas, susijęs su hemoglobino koncentracijos sumažėjimu ≥ 5 g/dl.

d Gyvybei pavojingas kraujavimas yra masyvus kraujavimas pagal TIMI poabius ir apima toliau išvardytus tipus. Pacientai gali būti suskaičiuoti daugiau kaip vienoje eilutėje.

e IKK = intrakranijinis kraujavimas.

f Kliniškai reikšmingas kraujavimas, susijęs su hemoglobino koncentracijos sumažėjimu ≥ 3 g/dl, bet < 5 g/dl.

75 metų ir vyresni pacientai

Toliau pateikti klinikinio 3 fazės tyrimo duomenys apie su TVAŠ nesusijusio masyvus ar nedidelio kraujavimo pagal TIMI dažnį dviejų amžiaus grupių pacientams.

Amžius	Prasugrelis	Klopidogrelis
≥ 75 metų (n = 1785)	9,0% (1,0% mirtinas)	6,9% (0,1% mirtinas)
< 75 metų (n = 11672)	3,8% (0,2% mirtinas)	2,9% (0,1% mirtinas)

Pacientai < 60 kg

Klinikinio 3 fazės tyrimo duomenys apie su TVAŠ nesusijusio masyvus ar nedidelio kraujavimo pagal TIMI dažnį dviejų kūno masės grupių pacientams.

Kūno masės	Prasugrelis	Klopidogrelis
< 60 kg (n = 664)	10,1% (0% mirtinas)	6,5% (0,3% mirtinas)
≥ 60 kg (n = 12672)	4,2% (0,3% mirtinas)	3,3% (0,1% mirtinas)

Pacientų, kurie sveria 60 kg ir daugiau bei kurie jaunesni kaip 75 metų, su TVAŠ nesusijusio masyvus ar nedidelio kraujavimo pagal TIMI dažnis buvo 3,6% prasugrelio ir 2,8% klopidogrelio grupėje. Mirtino kraujavimo dažnis buvo 0,2% prasugrelio ir 0,1% klopidogrelio grupėje.

Su TVAŠ susijęs kraujavimas

Klinikinio 3 fazės tyrimo duomenimis, 437 pacientams tyrimo metu buvo atlikta TVAŠ. Šiems pacientams su TVAŠ susijusio masyvus ar nedidelio kraujavimo pagal TIMI dažnis prasugrelio grupėje buvo 14,1% ir 4,5% klopidogrelio grupėje. Prasugrelį vartojantiems asmenims didesnė kraujavimo reiškinų rizika išliko iki 7 parų po paskutiniosios tiriamojo vaistinio preparato dozės pavartojimo. Pacientams, kurie vartojo tienopiridinų trijų parų laikotarpiu prieš TVAŠ, masyvus ar nedidelio kraujavimo pagal TIMI dažnis prasugrelio grupėje buvo 26,7% (12 iš 45 pacientų), palyginti su 5,0% (3 iš 60 pacientų) klopidogrelio grupėje. Pacientams, kurie suvartojo paskutinįją tienopiridinų dozę 4-7 parų laikotarpiu prieš TVAŠ, dažnis prasugrelio grupėje sumažėjo 11,3% (9 iš 80 pacientų), klopidogrelio grupėje 3,4% (3 iš 89 pacientų). Per 7 paras po vaistinio preparato

vartojimo nutraukimo, abiejose gydymo grupėse buvo nustatytas panašus su TVAŠ susijusio kraujavimo dažnis (žr. 4.4 skyrių).

b) Nepageidaujamų reakcijų suvestinė pateikta lentelėje

Lentelėje nr. 2 pateikta su kraujavimu susijusių ir nesusijusių nepageidaujamų reakcijų, kurios pasireiškė tyrimo TRITON metu arba apie kurias buvo pranešta spontaniškai, suvestinė.

Nepageidaujamos reakcijos suskirstytos pagal organų sistemų klases ir dažnį, kuris apibūdinamas taip: labai dažni ($\geq 1/10$), dažni (nuo $\geq 1/100$ iki $< 1/10$), nedažni (nuo $\geq 1/1\ 000$ iki $\leq 1/100$), reti (nuo $\geq 1/10\ 000$ iki $\leq 1/1\ 000$), labai reti ($\leq 1/10\ 000$), dažnis nežinomas (negali būti įvertintas pagal turimus duomenis).

Lentelė nr. 2. Su kraujavimu susijusios ir nesusijusios nepageidaujamos reakcijos

Organų sistemų klasė	Dažni	Nedažni	Reti	Dažnis nežinomas
<i>Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai</i>	Anaemija		Trombocitopenija	Trombinė trombocitopeninė purpura (TTP), žr. 4.4 skyrių
<i>Imuninės sistemos sutrikimai</i>		Padidėjęs jautrumas, įskaitant angioneurozinę edemą		
<i>Akių sutrikimai</i>		Kraujavimas į akis		
<i>Kraujagyslių sutrikimai</i>	Hematoma			
<i>Kvėpavimo sistemos, krūtinės ląstos ir tarpuplaučio sutrikimai</i>	Kraujavimas iš nosies	Skrepliavimas krauju		
<i>Virškinimo trakto sutrikimai</i>	Kraujavimas iš virškinimo trakto	Kraujavimas į retroperitoninį ląstelyną Kraujavimas iš tiesiosios žarnos Kraujingos išmatos Kraujavimas iš dantenu		
<i>Odos ir poodinio audinio sutrikimai</i>	Išbėrimas Dėminės kraujosruvos			
<i>Inkstų ir šlapimo takų sutrikimai</i>	Kraujas šlapime			
<i>Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai</i>	Hematoma kraujagyslės pradūrimo vietoje Kraujavimas iš kraujagyslės pradūrimo vietos			
<i>Sužalojimai, apsinuodijimai ir procedūrų komplikacijos</i>	Sumušimas	Kraujavimas po procedūros	Poodinė hematoma	

Klinikinio 3 fazės tyrimo duomenys apie insulto dažnį pacientams, kuriuos anksčiau buvo ištikęs PSIP ar insultas (žr. 4.4 skyrių).

Anksčiau pasireiškė PSIP ar insultas	Prasugrelis	Klopidogrelis
Taip (n = 518)	6,5% (2,3% IKK*)	1,2% (0% IKK*)
Ne (n = 13090)	0,9% (0,2% IKK*)	1,0% (0,3% IKK*)

* *IKK* = intrakranijinis kraujavimas.

4.9 Perdozavimas

Dėl Efiend perdozavimo gali pailgėti kraujavimo laikas ir pasireikšti kraujavimo komplikacijų. Duomenų apie galimybes panaikinti prasugrelio farmakologinį poveikį nėra. Vis dėlto reikia nedelsiant koreguoti kraujavimo laiką, galima svarstyti trombocitų masės ir (arba) kitokių kraujo preparatų perpylimą.

5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė – trombocitų agregacijos inhibitoriai, išskyrus hepariną. ATC kodas – B01AC22.

Farmakodinamika

Prasugrelis yra trombocitų aktyvacijos ir agregacijos inhibitorius. Tokį poveikį vaistinis preparatas sukelia veikliajam metabolitui grįžtamuoju būdu prisijungus prie trombocitų P2Y₁₂ klasės ADP receptorių. Trombocitai lemia su tromboze susijusių aterosklerozės komplikacijų atsiradimą ir (arba) vystymąsi, dėl to trombocitų funkcijos slopinimas gali retinti kardiovaskulinių reiškinių, pavyzdžiui, mirties, miokardo infarkto ar insulto pasireiškimo dažnį.

Pavartojus įsotinamąją 60 mg prasugrelio dozę, ADP sužadintos trombocitų agregacijos slopinimas pasireiškia 15-tą minutę, kai ADP 5 mikromoliai, ir 30-tą minutę, kai ADP 20 mikromolių. Stipriausias prasugrelio sukeltas ADP sužadintos trombocitų agregacijos slopinimas yra 83%, kai ADP 5 mikromoliai, ir 79%, kai ADP 20 mikromolių, abiem atvejais per vieną valandą 89% sveikų asmenų ir pacientų, sergančių stabilia ateroskleroze, pasireiškė ne mažesnis kaip 50% trombocitų agregacijos slopinimas. Prasugrelio sukeltam trombocitų agregacijos slopinimui būdingas mažas individualus kintamumas (9%) ir kintamumas skirtingų asmenų organizme (12%), kai ADP 5 mikromoliai ar 20 mikromolių. Vidutinis trombocitų agregacijos slopinimas pusiausvyros apykaitos sąlygomis buvo atitinkamai 74% ir 69%, kai ADP 5 mikromoliai ir ADP 20 mikromolių, ir pasireiškė po 3-5 parų, vartojant palaikomąją 10 mg prasugrelio dozę po to, kai buvo pavartota įsotinamoji 60 mg dozė. Daugiau kaip 98% asmenų vartojant palaikomąją dozę pasireiškė $\geq 20\%$ trombocitų agregacijos slopinimas.

Trombocitų agregacija palaipsniui vėl tapo tokia, kokia buvo prieš pradėdant gydymą, praėjus 7-9 paroms po vienkartinės įsotinamosios 60 mg prasugrelio dozės pavartojimo ir praėjus 5 paroms po palaikomosios dozės vartojimo nutraukimo pusiausvyros apykaitos sąlygomis.

Klopidogrelis. Keturiasdešimt sveikų asmenų, kurie 10 parų vartojo 75 mg klopidogrelio dozę vieną kartą per parą, buvo skirta vartoti 10 mg prasugrelio vieną kartą per parą, pradėdant arba nepradėdant įsotinamąją 60 mg dozę. Vartojant prasugrelį, pasireiškė toks pat arba didesnis trombocitų agregacijos slopinimas. Pradėjus iš pradžių vartoti įsotinamąją 60 mg dozę, stipresnis trombocitų funkcijos slopinimas pasireiškė greičiau. Penkiasdešimt šeši asmenys, kuriems pasireiškė ŪKS ir kurie vartojo įsotinamąją 900 mg klopidogrelio dozę (kartu su ASR), 14 parų buvo gydyti arba 10 mg prasugrelio doze vieną kartą per parą, arba 150 mg klopidogrelio doze vieną kartą per parą, o vėliau gydymas

jiems pakeistas ir kitas 14 parų pacientai vartojo arba 150 mg klopidoirelio arba 10 mg prasugrelio. Stipresnis trombocitų agregacijos slopinimas pasireiškė pacientams, kurie pakeitus gydymą vartojo 10 mg prasugrelio, palyginti su pacientais, kurie buvo gydyti 150 mg klopidoirelio doze. Duomenų apie išotinosios klopidoirelio dozės tiesioginį pakeitimą išotinosia prasugrelio doze, nėra.

Veiksmingumas ir saugumas pacientams, kuriems pasireiškia ūminis koronarinis sindromas (ŪKS)

Trečios fazės TRITON tyrime, kurio metu Efient (prasugrelis) palygintas su klopidoireliu, abu vaistiniai preparatai buvo vartojami kartu su ASR ir kitokiais įprastiniais gydymo būdais. TRITON buvo tarptautinis daugiacentris, atsitiktinių imčių dvigubai aklu būdu atliktas paralelinių grupių tyrimas, kuriame dalyvavo 13 608 pacientai. Pacientams pasireiškė ŪKS ir buvo vidutinė arba didelė UA/NSTEMI ar STEMI rizika bei taikyta PVAP.

Pacientai, kuriems pasireiškė nestabili krūtinės angina ir per 72 valandas atsirado NSTEMI simptomų arba per nuo 12 valandų iki 14 parų laikotarpį atsirado STEMI simptomų, išsiaiškinus vainikinių kraujagyslių anatomiją, atsitiktiniu būdu buvo suskirstyti į grupes. Pacientai, kuriems per 12 valandų atsirado STEMI simptomų ir buvo planuota atlikti pirmą PVAP, buvo galima atsitiktiniu būdu suskirstyti į grupes, neišsiaiškinus vainikinių kraujagyslių anatomijos. Visiems pacientams išotinosia dozę buvo galima skirti vartoti bet kuriuo atsitiktinio suskirstymo į grupes metu ir praėjus vienai valandai po to, kai pacientas palieka kateterizavimo laboratoriją.

Pacientai, kuriems atsitiktiniu būdu paskirta vartoti prasugrelį (išotinosia 60 mg dozė, vėliau po 10 mg vieną kartą per parą) arba klopidoirelį (išotinosia 300 mg dozė, vėliau po 75 mg vieną kartą per parą), buvo gydyti vidutiniškai 14,5 mėnesių (ne ilgiau kaip 15 mėnesių, o po to ne trumpiau kaip 6 mėnesius stebimi). Be to, pacientai taip pat vartojo ASR (nuo 75 mg iki 325 mg vieną kartą per parą). Bet kokių tienopiridinų vartojimas per 5 paras prieš tyrimą buvo pašalinimo iš tyrimo kriterijus. Kitoks gydymas, pavyzdžiui, gydymas heparinu ir GP IIb/IIIa inhibitoriais, skirtas gydytojo nuožiūra. Maždaug 40% pacientų (kiekvienoje gydymo grupėje) PVAP buvo sustiprinta GP IIb/IIIa inhibitorių vartojimu (duomenų apie tai, kokio tipo GP IIb/IIIa inhibitorių vartota, nėra). Maždaug 98% pacientų (kiekvienoje gydymo grupėje) PVAP buvo tiesiogiai sustiprinta antitromboziniais preparatais (heparinu, mažo molekulinio svorio heparinu, bivalirudinu ar kitokiais vaistiniais preparatais).

Pirminė tyrimo vertinamoji baigtis buvo laikotarpis, per kurį pasireiškė pirmieji kardiovaskuliniai reiškiniai: kardiovaskulinė (KV) mirtis, nemirtinas miokardo infarktas (MI) ar nemirtinas insultas. Visų ŪKS populiacijos jungtinės vertinamosios baigties (jungtinė UA/NSTEMI ir STEMI kohortos) analizė parodė statistiškai reikšmingą prasugrelio pranašumą, palyginti su klopidoireliu UA/NSTEMI kohortoje ($p < 0,05$).

Visų ŪKS populiacija.

Efient veiksmingiau, palyginti su klopidoireliu, mažino pirminės jungtinės vertinamosios baigties reiškinų skaičių, o taip pat iš anksto numatytų, įskaitant stento trombozės, antrinės jungtinės vertinamosios baigties reiškinų skaičių (žr. lentelę nr. 3). Prasugrelio nauda tapo pastebima per pirmas 3 paras ir išliko iki tyrimo pabaigos. Didesnis veiksmingumas buvo susijęs su masyvaus kraujavimo padidėjimu (žr. 4.4 ir 4.8 skyrius). Pacientų populiaciją sudarė 92% baltųjų, 26% moterų ir 39% ≥ 65 metų pacientų. Su prasugreliu susijusi nauda nepriklausė nuo trumpalaikio ar ilgalaikio kitų kardiovaskulinę sistemą veikiančių vaistinių preparatų vartojimo, įskaitant heparino/mažo molekulinio svorio heparino, bivalirudino, į veną vartojamų GP IIb/IIIa inhibitorių, lipidų koncentraciją mažinančių vaistinių preparatų, beta adrenoreceptorių blokatorių ir angiotenziną konvertuojančio fermento inhibitorių vartojimo. Prasugrelio veiksmingumas nepriklausė nuo ASR dozės (nuo 75 mg iki 325 mg vieną kartą per parą). TRITON tyrimo metu nebuvo leista vartoti geriamųjų antikoagulantų, netiriamųjų trombocitų funkciją slopinančių vaistinių preparatų ir ilgą laiką vartoti NVNU. Visų ŪKS populiacijoje prasugrelis buvo susijęs su KV mirčių, nemirtino MI ar nemirtino insulto dažnio sumažėjimu, palyginti su klopidoireliu, neatsižvelgiant į prieš tyrimą buvusias paciento savybes, tokias kaip, amžių, lytį, kūno svorį, geografinį regioną, GP IIb/IIIa inhibitorių vartojimą ir stento tipą. Nauda visų pirma pasireiškė dėl to, kad labai sumažėjo nemirtino MI atvejų (žr. lentelę nr. 3). Asmenims, kurie serga diabetu, nustatytas reikšmingas pirminės ir visų antrinių jungtinių vertinamųjų baigčių sumažėjimas.

Prasugrelio nauda, kuri nustatyta 75 metų ir vyresniems pacientams, buvo mažesnė nei jaunesniems kaip 75 metų pacientams. 75 metų ir vyresniems pacientams yra didesnė kraujavimo, įskaitant mirtino, rizika (žr. 4.2, 4.4 ir 4.8 skyrius). Gydytas prasugreliu buvo naudingesnis tiems 75 metų ir vyresniems pacientams, kurie sirgo diabetu, STEMI, buvo didelė stento trombozės ar pasikartojančių reiškinių rizika.

Pacientai, kuriems anksčiau pasireiškė PSIP arba išeminis insultas, ilgiau kaip 3 mėnesius prieš pradėdami gydymą prasugreliu nebuvo jokio pirminės jungtinės vertinamosios baigties sumažėjimo.

Lentelė nr. 3. TRITON tyrimo pirminės analizės duomenys apie pacientus, kuriems nustatyta vertinamosios baigties reiškinių

Vertinamosios baigties reiškiniai	Prasugrelis + ASR	Klopidogrelis +ASR	Santykinė rizika (SR) (95% PI)	p- reikšmė
Visi ŪKS	(n = 6813) %	(n = 6795) %		
Pirminės jungtinės vertinamosios baigties reiškiniai Kardiovaskulinė (KV) mirtis, nemirtinas MI arba nemirtinas insultas	9,4	11,5	0,812 (0,732, 0,902)	< 0,001
Pirminės individualios vertinamosios baigties reiškiniai				
KV mirtis	2,0	2,2	0,886 (0,701, 1,118)	0,307
Nemirtinas MI	7,0	9,1	0,757 (0,672, 0,853)	< 0,001
Nemirtinas insultas	0,9	0,9	1,016 (0,712, 1,451)	0,930
UA/NSTEMI	(n = 5044) %	(n = 5030) %		
Pirminės jungtinės vertinamosios baigties reiškiniai Kardiovaskulinė (KV) mirtis, nemirtinas MI arba nemirtinas insultas	9,3	11,2	0,820 (0,726, 0,927)	0,002
KV mirtis	1,8	1,8	0,979 (0,732, 1,309)	0,885
Nemirtinas MI	7,1	9,2	0,761 (0,663, 0,873)	< 0,001
Nemirtinas insultas	0,8	0,8	0,979 (0,633, 1,513)	0,922
STEMI	(n = 1769) %	(n = 1765) %		
Pirminės jungtinės vertinamosios baigties reiškiniai Kardiovaskulinė (KV) mirtis, nemirtinas MI arba nemirtinas insultas	9,8	12,2	0,793 (0,649, 0,968)	0,019
KV mirtis	2,4	3,3	0,738 (0,497, 1,094)	0,129
Nemirtinas MI	6,7	8,8	0,746 (0,588, 0,948)	0,016
Nemirtinas insultas	1,2	1,1	1,097 (0,590, 2,040)	0,770

Visų ŪKS populiacijos kiekvienos antrinės vertinamosios baigties duomenų analizė parodė reikšmingą prasugrelio naudingumą ($p < 0,001$), palyginti su klopidogreliu. Tai buvo susiję su neabejotina ar galima stento tromboze tyrimo pabaigoje (0,9%, palyginti su 1,8%, SR 0,498, PI 0,364, 0,683), KV mirtimi, nemirtinu MI ar skubiai per 30 parų atlikta kraujagyslių revaskuliarizacijos procedūra (5,9%, palyginti su 7,4%, SR 0,784, PI 0,688, 0,894), mirtimi dėl visų priežasčių, nemirtinu MI ar nemirtinu insultu iki tyrimo pabaigos (10,2%, palyginti su 12,1%, SR 0,831, PI 0,751, 0,919), KV mirtis, nemirtinas MI, nemirtinas insultas ar pakartotinis gydymas ligoninėje dėl širdies išemijos reiškinių iki

tyrimo pabaigos (11,7%, palyginti su 13,8%, SR 0,838, PI 0,762, 0,921). Visų mirties priežasčių analizė jokių reikšmingų prasugrelio ir klopido grelio skirtumų neparodė visose ŪKS populiacijose (2,76%, palyginti su 2,90%), UA/NSTEMI populiacijoje (2,58%, palyginti su 2,41%) ir STEMI populiacijoje (3,28%, palyginti su 4,31%).

Prasugrelis susijęs su stento trombozės atvejų per 15 mėnesių stebėjimo laikotarpį sumažėjimu 50%. Nustatytas ir ankstyvos, ir per 30 parų pasireiškiosios stento trombozės atvejų sumažėjimas, vartojant Efient, tiek naudojant vien metalo, tiek vaistinių preparatų išskiriančius stentus.

Remiantis pacientų, kurie pasveiko po išemijos reiškinį, duomenų analize, prasugrelio buvo susijęs su vėliau pasireiškiančių pirminės vertinamosios baigties reiškinį dažnio sumažėjimu (7,8% prasugrelio grupėje, palyginti su 11,9% klopido grelio grupėje).

Vartojant prasugreli, padaugėjo kraujavimo atvejų, vis dėlto jungtinės mirties dėl bet kurių priežasčių, nemirtino miokardo infarkto, nemirtino insulto ir su TVAŠ nesusijusio masyvaus kraujavimo pagal TIMI vertinamosios baigties analizę parodė Efient pranašumą, palyginti su klopido greliu (santykinė rizika, 0,87, 95% PI, nuo 0,79 iki 0,95, $p = 0,004$). TRITON tyrimo duomenimis, kiekvienam 1000 Efient vartojusių pacientų, miokardo infarktas pasireiškė 22 atvejais rečiau, o su TVAŠ nesusijusio masyvaus kraujavimo pagal TIMI atvejų buvo 5 daugiau, palyginti su pacientais, kurie vartojo klopido greli.

Farmakodinaminis/farmakogenominis 720 azijiečių pacientų, kuriems yra ūminis koronarinis sindromas (ŪKS) ir kuriems atliekama PVAP, tyrimas parodė, kad skiriant prasugreli pasiektas aukštesnio lygio trombocitų agregacijos slopinimas palyginti su klopido greliu, ir kad prasugrelio 60 mg išotininimo dozė/10 mg palaikomoji dozė yra tinkamas dozavimas azijiečiams, kurie sveria ne mažiau kaip 60 kg ir yra jaunesni nei 75 metų amžiaus (žr. 4.2 skyrių).

5.2 Farmakokinetinės savybės

Prasugrelio yra veikliosios medžiagos pirmtakas, jis greitai metabolizuojamas *in vivo* ir atsiranda veiklusis bei neveiklusis metabolitai. Veikliojo metabolito ekspozicija (AUC) vidutiniškai ar nežymiai skiriasi skirtingų asmenų (27%) bei to paties asmens (19%) organizme. Prasugrelio farmakokinetika sveikų asmenų, pacientų, kurie serga stabilia ateroskleroze, ir pacientų, kuriems atliekama perkutaninė vainikinių kraujagyslių procedūra, organizme būna panaši.

Absorbicija

Prasugrelio greitai absorbuojamas ir metabolizuojamas, didžiausia veikliojo metabolito koncentracija plazmoje (C_{max}) atsiranda per maždaug 30 minučių. Vartojant gydomasias vaistinio preparato dozes, veikliojo metabolito ekspozicija (AUC) didėja proporcingai dozei. Tyrimo su sveikais asmenimis duomenimis, vartojant labai riebų ar daug kalorijų turinį maistą, veikliojo metabolito AUC nepakinta, bet C_{max} sumažėjo 49%, o laikotarpis, per kurį atsirado C_{max} (T_{max}) pailgėjo nuo 0,5 iki 1,5 valandos. TRITON tyrimo metu Efient buvo vartotas neatsižvelgiant į maitinimąsi. Taigi Efient galima vartoti, neatsižvelgiant į maitinimąsi. Vis dėlto išotininamąją prasugrelio dozę vartojant nevalgius, poveikis gali pradėti reikštis greičiau (žr. 4.2 skyrių).

Pasiskirstymas

98% veikliojo metabolito prisijungia prie žmogaus serumo albuminų (4% buferinis tirpalas).

Metabolizmas

Per burną pavartoto prasugrelio plazmoje neaptikta. Žarnyne vaistinis preparatas greitai hidrolizuojamas ir atsiranda tiolaktonas, kuris metabolizuojant citochromo P450 CYP3A4 ir CYP2B6 bei mažesne apimtimi CYP2C9 ir CYP2C19, iš karto verčiamas veikliuoju metabolitu. Veiklusis metabolitas toliau metabolizuojamas ir S–metilinimo ar cisteino prijungimo būdu atsiranda dvi neveiklios medžiagos.

Remiantis sveikų asmenų, pacientų, kurie serga stabilia ateroskleroze, ir pacientų, kuriems pasireiškia ŪKS, vartojusių Efient, duomenimis, genetiniai CYP3A5, CYP2B6, CYP2C9 ar CYP2C19 skirtumai

svarbios įtakos prasugrelio farmakokinetikai ar vaistinio preparato sukeltam trombocitų agregacijos slopinimui neturėjo.

Eliminacija

Maždaug 68% prasugrelio dozės šalinama su šlapimu ir 27% su išmatomis neveiklaus metabolito pavidalu. Veikliojo metabolito pusinės eliminacijos periodas trunka maždaug 7,4 valandos (nuo 2 iki 15 valandų).

Specialių grupių pacientai

Senyvi pacientai. Tyrimo su sveikais asmenimis, kurių amžius buvo nuo 20 iki 80 metų, duomenimis, amžius reikšmingos įtakos prasugrelio farmakokinetikai ir vaistinio preparato sukeltam trombocitų agregacijos slopinimui neturėjo. Didelio klinikinio 3 fazės tyrimo duomenimis, vidutinė nustatyta veikliojo metabolito ekspozicija (AUC) labai senų pacientų (75 metų ir vyresnių) organizme buvo 19% didesnė, palyginti su jaunesnių kaip 75 metų pacientų. 75 metų ir vyresniems pacientams prasugrelį reikia vartoti atsargiai, nes šios grupės pacientams gali būti padidėjusi kraujavimo rizika (žr. 4.2 ir 4.4 skyrius).

Kepenų funkcijos sutrikimas. Dozės keisti nebūtina pacientams, kurie serga lengvu ar vidutinio sunkumo kepenų funkcijos sutrikimu (A ir B klasės pagal *Child Pugh*). Asmenų, kurie serga lengvu ar vidutinio sunkumo kepenų funkcijos sutrikimu, organizme prasugrelio farmakokinetika ir vaistinio preparato sukeltas trombocitų agregacijos slopinimas buvo panašūs į sveikų asmenų. Prasugrelio farmakokinetikos ir farmakodinamikos tyrimų su pacientais, kurie serga sunkiu kepenų funkcijos sutrikimu, neatlikta. Prasugrelio negalima vartoti pacientams, kurie serga sunkiu kepenų funkcijos sutrikimu (žr. 4.3 skyrių).

Inkstų funkcijos sutrikimas. Dozės keisti nebūtina pacientams, kurie serga inkstų funkcijos sutrikimu, įskaitant pacientus, kurie serga galutinės stadijos inkstų liga (GSIL). Prasugrelio farmakokinetika ir vaistinio preparato sukeltas trombocitų agregacijos slopinimas pacientų, kurie serga vidutinio sunkumo inkstų funkcijos sutrikimu ($GFR < 50 \text{ ml/min./1,73 m}^2$) organizme panašūs į sveikų asmenų. Prasugrelio sukeltas trombocitų agregacijos slopinimas buvo panašūs ir GSIL sergančių pacientų, kuriems reikia hemodializės, organizme, palyginti su sveikų asmenų, vis dėlto veikliojo metabolito C_{\max} ir AUC pacientų, kurie serga GSIL, organizme sumažėjo atitinkamai 51% ir 42%.

Kūno masė. Prasugrelio veikliojo metabolito vidutinė ekspozicija (AUC) yra maždaug 30-40% didesnė sveikų asmenų ir pacientų, kurių kūno masė $< 60 \text{ kg}$, palyginti su tais, kurie sveria $\geq 60 \text{ kg}$. Prasugrelį reikia atsargiai vartoti pacientams, kurių kūno masė $< 60 \text{ kg}$, nes šios grupės pacientams gali būti padidėjusi kraujavimo rizika (žr. 4.4 skyrių).

Etninė grupė. Klinikinių farmakologijos tyrimų duomenimis, veikliojo metabolito AUC, apskaičiavus pagal kūno svorį, buvo maždaug 19% didesnis kinų, japonų ir korėjiečių organizme, palyginti su baltaodžiais. Didesnė ekspozicija ypač susijusi su tais azijiečiais, kurių kūno masė $< 60 \text{ kg}$. Ekspozicijos skirtumų kinų, japonų ir korėjiečių organizme nenustatyta. Ekspozicijos afrikiečių ir ispanų organizme panašios į baltaodžių. Atsižvelgiant vien tik į priklausomybę etinei grupei, dozės keisti nerekomenduojama.

Lytis. Prasugrelio farmakokinetika sveikų ir pacientų vyrų bei moterų organizme yra panaši.

Vaikai ir paaugliai. Prasugrelio farmakokinetika ir farmakodinamika vaikų ir paauglių organizme netirta (žr. 4.2 skyrių).

5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

Įprastų farmakologinio saugumo, kartotinių dozių toksiškumo, genotoksiškumo, galimo kancerogeniškumo ir toksinio poveikio reprodukcijai ikiklinikinių tyrimų duomenys specifinio pavojaus žmogui nerodo. Ikiklinikinių tyrimų metu poveikis pastebėtas tik tada, kai ekspozicija buvo tokia, kuri laikoma pakankamai viršijančia maksimalią žmogui, todėl jo klinikinė reikšmė yra maža.

Toksinio poveikio embriono ir vaisiaus vystymuisi tyrimai su žiurkėmis ir triušiais sklaidos defektų vartojant prasugrelį neparodė. Vartojant labai didelę dozę (> 240 didesnė už tą, kuri atsiranda rekomenduojamą palaikomąją paros dozę vartojančio žmogaus organizme, apskaičiuotą mg/m²), kuri turėjo įtakos patelės kūno svoriui ir (arba) maisto suvartojimui, šiek tiek sumažėjo jauniklių kūno masė (palyginti su kontrolinės grupės). Prenatalinių ir postanatalinių tyrimų su žiurkėmis duomenimis, patelei taikytas gydymas įtakos jauniklių elgsenai ar reprodukcijai neturėjo, kai ekspozicija buvo tokia, kuri yra 240 kartų didesnė už tą, kuri atsiranda rekomenduojamą palaikomąją paros dozę vartojančio žmogaus organizme (apskaičiuotą mg/m²).

Du metus trukusio tyrimo su žiurkėmis metu su medžiaga susijusių auglių nenustatyta, kai prasugrelio ekspozicija buvo 75 kartų didesnė už tą, kuri būna rekomenduojamą gydymą dozę vartojančio žmogaus organizme (pagal veiklaus ir svarbiausio žmogaus kraujyje cirkuliuojančio metabolito ekspoziciją plazmoje). Padažnėjo auglių (kepenų ląstelių adenomų) pelėms, kurios du metus gavo dideles vaistinio preparato dozes (> 75 kartus didesnę ekspoziciją už tą, kuri būna žmogaus organizme), bet manoma, kad jie yra antriniai ir atsiranda dėl prasugrelio sukkelto fermentų sužadavimo. Literatūroje yra daug duomenų apie graužikams būdingus kepenų auglius ir vaistinių preparatų sukeltą fermentų sužadimą. Manoma, kad prasugrelio sukelti kepenų augliai pelėms nėra susiję su rizika žmogui.

6. FARMACINĖ INFORMACIJA

6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

Tabletės šerdis

Mikrokristalinė celiuliozė
Manitolis (E 421)
Kroskarmeliozės natrio druska
Hipromeliozė (E 464)
Magnio stearatas

Tabletės plėvelė

Laktozė monohidratas
Hipromeliozė (E 464)
Titano dioksidas (E 171)
Triacetinas (E 1518)
Geltonasis geležies oksidas (E 172)
Talkas

6.2 Nesuderinamumas

Duomenys nebūtini.

6.3 Tinkamumo laikas

2 metai.

6.4 Specialios laikymo sąlygos

Šiam vaistiniam preparatui specialių laikymo sąlygų nereikia. Laikyti gamintojo pakuotėje, kad preparatas būtų apsaugotas nuo oro ir drėgmės.

6.5 Talpyklės pobūdis ir turinys

14, 28, 30, 30 (x 1), 56, 84, 90 (x 1) ir 98 tablečių aliuminio folijos lizdinių plokštelių kartono dėžutės. Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti

Specialių reikalavimų nėra.

7. RINKODAROS TEISĖS TURĖTOJAS

Eli Lilly Nederland BV
Grootslag 1-5
NL-3991 RA Houten
Nyderlandai

8. RINKODAROS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

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. RINKODAROS TEISĖS SUTEIKIMO / ATNAUJINIMO DATA

2009 m. vasario 25 d.

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Efient 10 mg plėvele dengtos tabletės

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Vienoje tabletėje yra 10 mg prasugrelio (hidrochlorido pavidalu).

Pagalbinė medžiaga: vienoje tabletėje yra 2,1 mg laktozės.

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

3. FARMACINĖ FORMA

Plėvele dengta tabletė (tabletė).

Rusvai gelsvos spalvos dvigubos strėlės formos tabletės, kurių vienoje pusėje užrašyta „10 MG“, o kitoje „4759“.

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1 Terapinės indikacijos

Efient kartu su acetilsalicilo rūgštimi (ASR) skiriamas arterijų trombozės reiškinių profilaktikai pacientams, kuriems yra ūminis koronarinis sindromas (t. y. nestabili krūtinės angina, miokardo infarktas, kai nėra ST segmento pakilimo [angl., *Unstable angina, non-ST segment elevation myocardial infarction {UA/NSTEMI}*] arba miokardo infarktas su ST segmento pakilimu ST [angl., *ST-segment elevation myocardial infarction {STEMI}*]), kuriems atliekama pirmaeilė arba uždelsta perkutaninė vainikinių arterijų procedūra (PVAP).

Daugiau informacijos žr. 5.1 skyriuje.

4.3 Dozavimas ir vartojimo metodas

Dozavimas

Suaugusieji

Iš pradžių reikia vartoti vienkartinę įsotinamąją Efient 60 mg dozę ir toliau tęsti, vartojant po 10 mg vieną kartą per parą. Efient vartojantys pacientai turi kiekvieną dieną gerti ASR (nuo 75 mg iki 325 mg).

Pacientams, kuriems yra ūminis koronarinis sindromas (ŪKS), kuriems atliekama PVAP, priešlaikinis trombocitų funkciją slopinančių vaistinių preparatų, įskaitant Efient, vartojimo nutraukimas gali didinti trombozės, miokardo infarkto ar mirties dėl gretutinės ligos riziką. Rekomenduojama tęsti gydymą iki 12 mėnesių, išskyrus atvejus, kai yra klinikinių indikacijų nutraukti Efient vartojimą (žr. 4.4 ir 5.1 skyrius).

≥ 75 metų pacientai

Efient paprastai nerekomenduojama vartoti 75 metų ir vyresniems pacientams. Jeigu prieš skiriant šį vaistinių preparatą gydytojas (žr. 4.4 skyrius), atidžiai įvertinęs individualų naudos ir rizikos santykį, nusprendžia, kad 75 metų ar vyresnį pacientą gydyti būtina, tokiam pacientui po įsotinosios 60 mg dozės reikia skirti vartoti mažesnę 5 mg palaikomąją dozę. 75 metų ir vyresni pacientai yra jautresni kraujavimui ir jų organizme esančiai didesnei aktyvaus prasugrelio metabolito ekspozicijai (žr. 4.4, 4.8, 5.1 ir 5.2 skyrius). 5 mg dozės vartojimo patirtis remiasi tik farmakodinamikos/farmakokinetikos

analize, tokios dozės vartojimo 75 metų ir vyresniems pacientams saugumo klinikinių tyrimų duomenų šiuo metu nėra.

Pacientai, kurių kūno masė < 60 kg

Iš pradžių reikia vartoti vienkartinę įsotinamąją 60 mg dozę ir toliau tęsti, vartojant 5 mg dozę vieną kartą per parą. Vartoti 10 mg palaikomąją dozę nerekomenduojama. Tai susiję su aktyvaus prasugrelio metabolito ekspozicijos padidėjimu ir kraujavimo rizikos padidėjimu pacientams, kurių kūno masė < 60 kg, vartojant 10 mg dozę vieną kartą per parą, palyginti su pacientais, kurių kūno masė ≥ 60 kg. 5 mg dozės veiksmingumas ir saugumas perspektyviai netirti (žr. 4.4, 4.8 ir 5.2 skyrius).

Inkštų funkcijos sutrikimas

Pacientams, kurie serga inkštų funkcijos sutrikimu, įskaitant pacientus, kurie serga galutinės stadijos inkštų liga, dozės keisti nebūtina (žr. 5.2 skyrių). Pacientų, kurie serga inkštų funkcijos sutrikimu, gydymo patirtis ribota (žr. 4.4 skyrių).

Kepenų funkcijos sutrikimas

Asmenims, kurie serga lengvu ar vidutinio sunkumo kepenų funkcijos sutrikimu (A ir B klasės pagal *Child Pugh*), dozės keisti nebūtina (žr. 5.2 skyrių). Pacientų, kurie serga lengvu ir vidutinio sunkumo kepenų funkcijos sutrikimu, gydymo patirtis ribota (žr. 4.4 skyrių).

Vaikai ir paaugliai

Efient nerekomenduojama vartoti jaunesniems kaip 18 metų vaikams ir paaugliams, nes duomenų apie saugumą ir veiksmingumą nepakanka.

Vartojimo metodas

Vartoti per burną. Efient galima vartoti valgant arba be maisto. Pavartojus įsotinamąją 60 mg prasugrelio dozę nevalgius, vaistinis preparatas gali pradėti veikti greičiau (žr. 5.2 skyrių). Tabletes traiškyti ar laužyti negalima.

4.3 Kontraindikacijos

Padidėjęs jautrumas veikliajai arba bet kuriai pagalbinei vaistinio preparato medžiagai.

Aktyvus patologinis kraujavimas.

Anksčiau patirtas insultas ar praeinantysis smegenų išemijos priepuolis (PSIP).

Sunkus kepenų funkcijos sutrikimas (C klasės pagal *Child Pugh*).

4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

Kraujavimo rizika

Svarbiausi pašalinimo iš 3 fazės klinikinių tyrimų kriterijai buvo kraujavimo rizikos padidėjimas, anemija, trombocitopenija, anksčiau diagnozuota intrakranijinė patologija. Pacientai, kuriems pasireiškia ūminis koronarinis sindromas (ŪKS), kuriems atliekama PVAP, vartojant Efient ir ASR, padidėjo nedidelio ir masyvaus kraujavimo pagal TIMI klasifikaciją rizika. Dėl to pacientams, kuriems yra padidėjusi kraujavimo rizika, vartoti Efient galima tik tada, kai išeminių reiškinių profilaktikos nauda persveria sunkaus kraujavimo riziką. Ši aplinkybė labai svarbi šiems pacientams:

- 75 metų ir vyresniems (žr. toliau);
- kurie turi polinkį kraujuoti (pvz., dėl neseniai patirtos traumos, neseniai atliktos chirurginės operacijos, neseniai pasireiškusio arba pasikartojančio kraujavimo iš virškinimo trakto arba aktyvios pepsinės opos);
- kurių kūno masė < 60 kg (žr. 4.2 ir 4.8 skyrius). Tokiems pacientams vartoti 10 mg palaikomąją dozę nerekomenduojama. Reikia vartoti 5 mg palaikomąją dozę;
- kurie kartu vartoja kitų vaistinių preparatų, kurie gali didinti kraujavimo riziką, įskaitant per burną vartojamus antikoaguliantus, klopidogrelį, nesteroidinius vaistus nuo uždegimo (NVNU) ir fibrinolitikus.

Pacientams, kuriems pasireiškia aktyvus kraujavimas ir būtina panaikinti Efiend farmakologinį veikimą, gali tiktį trombocitų masės perpylimas.

Efiend vartoti 75 metų ir vyresniems pacientams paprastai nerekomenduojama. Tuo atveju vaistini preparatą reikia vartoti atsargiai, skiriančiam gydytojui atidžiai įvertinus individualų naudos ir rizikos santykį, kuris rodo, kad išemijos reiškinių profilaktikos nauda persveria sunkaus kraujavimo riziką. 3 fazės klinikinių tyrimų duomenimis, kraujavimo rizika tokiems pacientams buvo didesnė, įskaitant mirtiną kraujavimą, palyginti su jaunesniais kaip 75 metų pacientais. Jeigu vaistinis preparatas skiriamas vartoti, reikia vartoti mažesnę palaikomąją 5 mg dozę. Vartoti 10 mg palaikomąją dozę nerekomenduojama (žr. 4.2 ir 4.8 skyrius).

Pacientų, kurie serga inkstų funkcijos sutrikimu (įskaitant galutinės stadijos inkstų liga [GSIL]), ir pacientų, kurie serga vidutinio sunkumo kepenų funkcijos sutrikimu, gydymo prasugreliu patirtis ribota. Tokiems pacientams gali būti didesnė kraujavimo rizika. Dėl to tokiems pacientams vartoti prasugrelį reikia atsargiai.

Pacientams reikia pasakyti, kad vartojant prasugrelį (kartu su ASR), gali pailgėti kraujavimas, ir kad jie turi pranešti gydytojui apie bet kokią neįprastą kraujavimą (iš neįprastos vietos ar neįprastos trukmės).

Chirurginė operacija

Pacientams reikia nurodyti, kad prieš bet kurią planuojamą operaciją arba pradėdant vartoti bet kurią naują vaistini preparatą, pasakytų gydytojams ir odontologams, kad vartoja prasugrelį. Jeigu pacientui bus atliekama planinė chirurginė operacija ir trombocitų funkciją slopinančių vaistinių preparatų poveikis nepageidautinas, Efiend vartojimą reikia nutraukti ne vėliau kaip likus 7 paroms iki operacijos. Kraujavimas gali paireikšti dažniau (3 kartus) ir būti sunkesnis pacientams, kuriems atliekama transplantacija vainikinės arterijos šuntavimui (TVAŠ) per 7 paras po to, kai nutraukiamas prasugrelio vartojimas (žr. 4.8 skyrių). Reikia atidžiai įvertinti prasugrelio vartojimo naudą ir riziką pacientams, kurių vainikinių arterijų anatomija nenustatyta ir gali prireikti skubiai atlikti TVAŠ.

Padidėjęs jautrumas, įskaitant angioneurozinę edemą

Prasugreliu gydomiems pacientams, įskaitant pacientus, kuriems anksčiau buvo padidėjęs jautrumo reakcijų klopidogreliui, buvo padidėjęs jautrumo reakcijų, įskaitant angioneurozinę edemą, atveju. Patariama stebėti, ar pacientams, kurie yra alergiški tienopiridinams, neatsiranda padidėjęs jautrumo požymių (žr. 4.8 skyrių).

Trombinė trombocitopeninė purpura (TTP)

Vartojant prasugrelio, buvo pranešimų apie TTP. TTP yra sunki būklė, kurią reikia nedelsiant gydyti.

Laktozė

Efiend negalima vartoti pacientams, kuriems nustatytas retas paveldimas sutrikimas – galaktozės netoleravimas, *Lapp* laktazės stygius arba gliukozės ir galaktozės malabsorbcija.

4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

Varfarinas. Efiend vartojimas kartu su kumarino dariniais, kitokiais nei varfarinas, netirtas. Dėl galimo kraujavimo rizikos padidėjimo, varfariną (ar kitokius kumarino darinius) vartoti kartu su prasugreliu reikia atsargiai (žr. 4.4 skyrių).

Nesteroidiniai vaistai nuo uždegimo (NVNU). Vartojimas kartu su NVNU, kuriais gydoma ilgą laiką, netirtas. Dėl galimo kraujavimo rizikos padidėjimo, ilgą laiką vartoti NVNU (įskaitant COX-2 inhibitorius) kartu su Efiend reikia atsargiai (žr. 4.4 skyrių).

Efiend galima vartoti kartu su vaistiniais preparatais, kurių metabolizmą veikia citochromo P450 izofermentai (įskaitant statinus), ar vaistiniais preparatais, kurie sužadina arba slopina citochromo P450 izofermentus. Be to, Efiend galima vartoti kartu su ASR, heparinu, digoksinu ir kitais vaistiniais

preparatais, kurie didina skrandžio pH, įskaitant protonų siurblio inhibitorius ir H₂ receptorių blokatorius. Specialių sąveikos tyrimų neatlikta, vis dėlto klinikinių 3 fazės tyrimų metu Efient vartojant kartu su mažo molekulinio masės heparinu, bivalirudinu ir glikoproteino (GP) IIb/IIIa inhibitoriais (informacijos apie tai, kokių GP IIb/IIIa inhibitorių buvo vartota, nėra), nėra duomenų apie pasireiškusią kliniškai reikšmingą nepageidaujamą sąveiką.

Kitų vaistinių preparatų poveikis Efient

Acetilsalicilo rūgštis. Efient buvo vartotas kartu su acetilsalicilo rūgštimi (ASR). Nors dėl farmakodinaminės sąveikos su ASR gali padidėti kraujavimo rizika, vis dėlto tyrimai parodė, kad prasugrelį vartoti kartu su ASR yra veiksminga ir saugu.

Heparinas. Vienkartinė boliusu sušvirkšta nefrakcionuoto heparino (100 V/kg) dozė reikšmingos įtakos prasugrelio veikiamam trombocitų agregacijos slopinimui neturėjo. Panašiai ir prasugrelis nedarė žymios įtakos heparino poveikiui kraujo krešėjimui. Dėl to abu vaistinius preparatus galima vartoti kartu. Efient vartojant kartu su heparinu, kraujavimo rizika gali padidėti.

Statinai. Atorvastatinas (80 mg per parą) nekeitė prasugrelio farmakokinetikos ir jo sukeliama trombocitų agregacijos slopinimo. Taigi nesitikima, kad statinai, kurie yra CYP3A substratas, turėtų įtakos prasugrelio farmakokinetikai ar jo sukeliama trombocitų agregacijos slopinimui.

Vaistiniai preparatai, kurie didina skrandžio pH. Kasdien vartojamas ranitidinas (H₂ receptorių blokatorius) ar lansoprazolas (protonų siurblio inhibitorius) nekeitė prasugrelio aktyvaus metabolito AUC ir T_{max}, bet atitinkamai 14% ir 29% sumažino C_{max}. Klinikinių 3 fazės tyrimų duomenimis, Efient buvo vartotas neatsižvelgiant į protonų siurblio inhibitorių ar H₂ receptorių blokatorių vartojimą kartu. Vartojant įsotinamąją 60 mg prasugrelio dozę ir kartu nevartojant protonų siurblio inhibitorių, poveikis gali pasireikšti greičiau.

CYP3A inhibitoriai. Selektivaus poveikio stiprus CYP3A4 ir CYP3A5 inhibitorius ketokonazolas (400 mg per parą) neveikė prasugrelio sukelta trombocitų agregacijos slopinimo ar prasugrelio aktyvaus metabolito AUC ir T_{max}, bet sumažino C_{max} nuo 34% iki 46%. Taigi nesitikima, kad CYP3A inhibitoriai, pavyzdžiui, azolo grupės priešgrybeliniai preparatai, ŽIV proteazės inhibitoriai, klaritromicinas, telitromicinas, verapamilis, diltiazemas, indinaviras, ciprofloksacinas ir greipfrutų sultys turėtų žymios įtakos aktyvaus metabolito farmakokinetikai.

Citochromo P450 izofermentus sužadinantys vaistiniai preparatai. Rifampicinas (600 mg per parą), kuris stipriai sužadina CYP3A ir CYP2B6 bei sužadina CYP2C9, CYP2C19 ir CYP2C8, reikšmingų prasugrelio farmakokinetikos pokyčių nesukėlė. Todėl nesitikima, kad žinomi CYP3A izofermentus sužadinantys vaistiniai preparatai, pavyzdžiui, rifampicinas, karbamazepinas ir kiti citochromo P450 izofermentus sužadinantys vaistiniai preparatai sukeltų žymų poveikį aktyvaus metabolito farmakokinetikai.

Efient poveikis kitiems vaistiniams preparatams

Digoksinas. Prasugrelis kliniškai reikšmingo poveikio digoksino farmakokinetikai nedaro.

Vaistiniai preparatai, kurių metabolizmą veikia CYP2C9. Prasugrelis neslopina CYP2C9 ir neveikia S-varfarino farmakokinetikos. Varfarinas gali didinti kraujavimo riziką, dėl to Efient vartoti kartu su varfarinu reikia atsargiai (žr. 4.4 skyrių).

Vaistiniai preparatai, kurių metabolizmą veikia CYP2B6. Prasugrelis yra silpnas CYP2B6 inhibitorius. Prasugrelis 23% sumažina bupropiono metabolito hidroksibupropiono, kuris atsiranda veikiant CYP2B6, ekspoziciją sveikų asmenų organizme. Toks poveikis turi klinikinę reikšmę tik tada, kai prasugrelis vartojamas kartu su vaistiniais preparatais, kurių metabolizmą veikia vien tik CYP2B6 ir kurių siaura terapinė veikimo platumas (pvz., ciklofosfamidų, efavirenzių).

4.6 Vaisingumas, mėštumo ir žindymo laikotarpis

Klinikinių tyrimų su moterimis nėštumo metu ar žindymo laikotarpiu neatlikta.

Tyrimai su gyvūnais tiesioginio kenksmingo poveikio nėštumo eigai, embriono ar vaisiaus vystymuisi, gimdymui ar postnataliniam vystymuisi neparodė (žr. 5.3 skyrių). Remiantis reprodukcijos tyrimų su gyvūnais duomenimis ne visada galima numatyti atsaką žmogaus organizme, taigi Efient nėštumo metu vartoti negalima, išskyrus atvejus, kai laukiama nauda motinai persveria galimą riziką vaisiui.

Ar prasugrelis prasiskverbia į motinos pieną, nežinoma. Su gyvūnais atlikti tyrimai parodė, kad prasugrelis prasiskverbia į patelių pieną. Prasugrelį vartoti žindymo laikotarpiu nerekomenduojama.

Girdant prasugrelis dozes, kurias vartojant, ekspozicija buvo iki 240 kartų didesnė nei rekomenduojama palaikomąją dozę vartojančio žmogaus organizme (apskaičiuota mg/m²), poveikio žiurkių patinų ar patelių vislumui nepasireiškė.

4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

Poveikio gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus tyrimų neatlikta. Manoma, kad prasugrelis gebėjimo vairuoti ir valdyti mechanizmus neveikia arba veikia nereikšmingai.

4.8 Nepageidaujamas poveikis

Saugumo duomenų suvestinė Vaistinio preparato saugumas pacientams, kuriems pasireiškia ūminis koronarinis sindromas ir atliekama PVAP, įvertintas vienu klopidoireliu kontroliuojamuoju tyrimu (TRITON), kurio metu 6741 pacientas buvo gydytas prasugreliu (išotinamąja 60 mg doze ir palaikomąja 10 mg doze vieną kartą per parą) vidutiniškai 14,5 mėnesių (5802 pacientai buvo gydyti ilgiau kaip 6 mėnesius, 4136 pacientai buvo gydyti ilgiau kaip vienerius metus). Tiriomojo vaistinio preparato vartojimo nutraukimo dėl nepageidaujamų reiškinų dažnis buvo 7,2% prasugrelis ir 6,3% klopidoirelio grupėje. Iš jų dažniausia nepageidaujama reakcija, dėl kurios tiriomojo vaistinio preparato vartojimas buvo nutrauktas, abiejų vaistinių preparatų grupėse buvo kraujavimas (2,5% prasugrelis ir 1,4% klopidoirelio grupėje).

Kraujavimas

Kraujavimas, kuris nesusijęs su transplantacija vainikinės arterijos šuntavimui (TVAŠ)

TRITON tyrimo duomenys apie kraujavimo reiškinius, nesusijusius su TVAŠ, parodyti lentelėje nr. 1. Su TVAŠ nesusijęs masyvus, įskaitant gyvybei pavojingą ir mirtiną, ir nedidelis kraujavimas pagal TIMI buvo statistiškai reikšmingai dažnesnis asmenims, kurie buvo gydyti prasugreliu, palyginti su klopidoirelio grupės UA/NSTEMI ir visais ŪKS pacientais. STEMI grupėje reikšmingo skirtumo nebuvo. Dažniausia vieta, iš kurios pasireiškė savaiminis kraujavimas, buvo virškinimo traktas (1,7% prasugrelis ir 1,3% klopidoirelio grupėje). Dažniausia vieta, iš kurios dažniausiai pasireiškė išprovokuotas kraujavimas, buvo arterijos pradūrimo vieta (1,3% prasugrelis ir 1,2% klopidoirelio grupėje).

Lentelė nr. 1. Kraujavimo, nesusijusio su TVAŠ, dažnis ^a (pacientų dalis %)

Reiškinys	Visi ŪKS		UA/NSTEMI		STEMI	
	Prasugrelis ^b +ASR (n = 6741)	Klopidoirelis ^b +ASR (n = 6716)	Prasugrelis ^b +ASR (n = 5001)	Klopidoirelis ^b +ASR (n = 4980)	Prasugrelis ^b +ASR (n = 1740)	Klopidoirelis ^b +ASR (n = 1736)
Masyvus kraujavimas pagal TIMI ^c	2,2	1,7	2,2	1,6	2,2	2,0
Gyvybei pavojingas ^d	1,3	0,8	1,3	0,8	1,2	1,0
Mirtinas	0,3	0,1	0,3	0,1	0,4	0,1
Simptomus sukeliantis IKK ^e	0,3	0,3	0,3	0,3	0,2	0,2

Būtinai inotropai	0,3	0,1	0,3	0,1	0,3	0,2
Būtina chirurginė intervencija	0,3	0,3	0,3	0,3	0,1	0,2
Būtinasis kraujo perpylimas (≥4 vienetų)	0,7	0,5	0,6	0,3	0,8	0,8
Nedidelis kraujavimas pagal TIMI ^f	2,4	1,9	2,3	1,6	2,7	2,6

a Pripažinta, kad tai svarbiausi reiškiniai, kurie apibūdinami pagal miokardo infarktu sergančių pacientų trombolizės (angl., the Thrombolysis in Myocardial Infarction [TIMI]) tiriamosios grupės kriterijus.

b Jeigu tiko, buvo taikytas kitoks įprastinis gydymas.

c Bet kuris intrakranijinis kraujavimas ar bet kuris kliniškai reikšmingas kraujavimas, susijęs su hemoglobino koncentracijos sumažėjimu ≥ 5 g/dl.

d Gyvybei pavojingas kraujavimas yra masyvaus kraujavimo pagal TIMI poaibis ir apima toliau išvardytus tipus. Pacientai gali būti suskaičiuoti daugiau kaip vienoje eilutėje.

e IKK = intrakranijinis kraujavimas.

f Kliniškai reikšmingas kraujavimas, susijęs su hemoglobino koncentracijos sumažėjimu ≥ 3 g/dl, bet < 5 g/dl.

75 metų ir vyresni pacientai

Toliau pateikti klinikinio 3 fazės tyrimo duomenys apie su TVAŠ nesusijusio masyvaus ar nedidelio kraujavimo pagal TIMI dažnį dviejų amžiaus grupių pacientams.

Amžius	Prasugrelis	Klopidogrelis
≥ 75 metų (n = 1785)	9,0% (1,0% mirtinas)	6,9% (0,1% mirtinas)
< 75 metų (n = 11672)	3,8% (0,2% mirtinas)	2,9% (0,1% mirtinas)

Pacientai < 60 kg

Klinikinio 3 fazės tyrimo duomenys apie su TVAŠ nesusijusio masyvaus ar nedidelio kraujavimo pagal TIMI dažnį dviejų kūno masės grupių pacientams.

Kūno masės	Prasugrelis	Klopidogrelis
< 60 kg (n = 664)	10,1% (0% mirtinas)	6,5% (0,3% mirtinas)
≥ 60 kg (n = 12672)	4,2% (0,3% mirtinas)	3,3% (0,1% mirtinas)

Pacientų, kurie sveria 60 kg ir daugiau bei kurie jaunesni kaip 75 metų, su TVAŠ nesusijusio masyvaus ar nedidelio kraujavimo pagal TIMI dažnis buvo 3,6% prasugrelio ir 2,8% klopidogrelio grupėje. Mirtino kraujavimo dažnis buvo 0,2% prasugrelio ir 0,1% klopidogrelio grupėje.

Su TVAŠ susijęs kraujavimas

Klinikinio 3 fazės tyrimo duomenimis, 437 pacientams tyrimo metu buvo atlikta TVAŠ. Šiems pacientams su TVAŠ susijusio masyvaus ar nedidelio kraujavimo pagal TIMI dažnis prasugrelio grupėje buvo 14,1% ir 4,5% klopidogrelio grupėje. Prasugrelį vartojantiems asmenims didesnė kraujavimo reiškinų rizika išliko iki 7 parų po paskutiniosios tiriamojo vaistinio preparato dozės pavartojimo. Pacientams, kurie vartojo tienopiridinų trijų parų laikotarpiu prieš TVAŠ, masyvaus ar nedidelio kraujavimo pagal TIMI dažnis prasugrelio grupėje buvo 26,7% (12 iš 45 pacientų), palyginti su 5,0% (3 iš 60 pacientų) klopidogrelio grupėje. Pacientams, kurie suvartojo paskutinįją tienopiridinų dozę 4-7 parų laikotarpiu prieš TVAŠ, dažnis prasugrelio grupėje sumažėjo 11,3% (9 iš 80 pacientų), klopidogrelio grupėje 3,4% (3 iš 89 pacientų). Per 7 paras po vaistinio preparato vartojimo nutraukimo, abiejose gydymo grupėse buvo nustatytas panašus su TVAŠ susijusio kraujavimo dažnis (žr. 4.4 skyrių).

b) Lentelės forma išdėstyta nepageidaujamų reakcijų suvestinė

Lentelėje nr. 2 pateikta su kraujavimu susijusių ir nesusijusių nepageidaujamų reakcijų, kurios pasireiškė tyrimo TRITON metu arba apie kurias buvo pranešta savarankiškai, suvestinė.

Nepageidaujamos reakcijos suskirstytos pagal organų sistemų klases ir dažnį, kuris apibūdinamas taip: labai dažni ($\geq 1/10$), dažni (nuo $\geq 1/100$ iki $< 1/10$), nedažni (nuo $\geq 1/1\ 000$ iki $\leq 1/100$), reti (nuo $\geq 1/10\ 000$ iki $\leq 1/1\ 000$), labai reti ($\leq 1/10\ 000$), dažnis nežinomas (negali būti įvertintas pagal turimus duomenis).

Lentelė nr. 2. Su kraujavimu susijusios ir nesusijusios nepageidaujamos reakcijos

Organų sistemų klasė	Dažni	Nedažni	Reti	Dažnis nežinomas
<i>Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai</i>	Anaemija		Trombocitopenija	Trombinė trombocitopeninė purpura (TTP), žr. 4.4 skyrių
<i>Imuninės sistemos sutrikimai</i>		Padidėjęs jautrumas, įskaitant angioneurozinę edemą		
<i>Akių sutrikimai</i>		Kraujavimas į akis		
<i>Kraujagyslių sutrikimai</i>	Hematoma			
<i>Kvėpavimo sistemos, krūtinės ląstos ir tarpuplaučio sutrikimai</i>	Kraujavimas iš nosies	Skrepliavimas krauju		
<i>Virškinimo trakto sutrikimai</i>	Kraujavimas iš virškinimo trakto	Kraujavimas į retroperitoninį ąstelyną Kraujavimas iš tiesiosios žarnos Kraujingos išmatos Kraujavimas iš dantenu		
<i>Odos ir poodinio audinio sutrikimai</i>	Išbėrimas Dėminės kraujosruvos			
<i>Inkstų ir šlapimo takų sutrikimai</i>	Kraujas šlapime			
<i>Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai</i>	Hematoma kraujagyslės pradūrimo vietoje Kraujavimas iš kraujagyslės pradūrimo vietos			
<i>Sužalojimai, apsinuodijimai ir procedūrų komplikacijos</i>	Sumušimas	Kraujavimas po procedūros	Poodinė hematoma	

Klinikinio 3 fazės tyrimo duomenys apie insulto dažnį pacientams, kuriuos anksčiau buvo ištikęs PSIP ar insultas (žr. 4.4 skyrių).

Anksčiau pasireiškė PSIP ar insultas	Prasugrelis	Klopidogrelis
Taip (n = 518)	6,5% (2,3% IKK*)	1,2% (0% IKK*)
Ne (n = 13090)	0,9% (0,2% IKK*)	1,0% (0,3% IKK*)

* *IKK* = intrakranijinis kraujavimas.

4.9 Perdozavimas

Dėl Efiend perdozavimo gali pailgėti kraujavimo laikas ir pasireikšti kraujavimo komplikacijų. Duomenų apie galimybes panaikinti prasugrelio farmakologinį poveikį nėra. Vis dėlto reikia nedelsiant koreguoti kraujavimo laiką, galima svarstyti trombocitų masės ir (arba) kitokių kraujo preparatų perpylimą.

5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė – trombocitų agregacijos inhibitoriai, išskyrus hepariną. ATC kodas – B01AC22.

Farmakodinamika

Prasugrelis yra trombocitų aktyvacijos ir agregacijos inhibitorius. Tokį poveikį vaistinis preparatas sukelia veikliajam metabolitui grįžtamuoju būdu prisijungus prie trombocitų P2Y₁₂ klasės ADP receptorių. Trombocitai lemia su tromboze susijusių aterosklerozės komplikacijų atsiradimą ir (arba) vystymąsi, dėl to trombocitų funkcijos slopinimas gali retinti kardiovaskulinių reiškinių, pavyzdžiui, mirties, miokardo infarkto ar insulto pasireiškimo dažnį.

Pavartojus įsotinamąją 60 mg prasugrelio dozę, ADP sužadintos trombocitų agregacijos slopinimas pasireiškia 15-tą minutę, kai ADP 5 mikromoliai, ir 30-tą minutę, kai ADP 20 mikromolių. Stipriausias prasugrelio sukeltas ADP sužadintos trombocitų agregacijos slopinimas yra 83%, kai ADP 5 mikromoliai, ir 79%, kai ADP 20 mikromolių, abiem atvejais per vieną valandą 89% sveikų asmenų ir pacientų, sergančių stabilia ateroskleroze, pasireiškė ne mažesnis kaip 50% trombocitų agregacijos slopinimas. Prasugrelio sukeltam trombocitų agregacijos slopinimui būdingas mažas individualus kintamumas (9%) ir kintamumas skirtingų asmenų organizme (12%), kai ADP 5 mikromoliai ar 20 mikromolių. Vidutinis trombocitų agregacijos slopinimas pusiausvyros apykaitos sąlygomis buvo atitinkamai 74% ir 69%, kai ADP 5 mikromoliai ir ADP 20 mikromolių, ir pasireiškė po 3-5 parų, vartojant palaikomąją 10 mg prasugrelio dozę po to, kai buvo pavartota įsotinamoji 60 mg dozė. Daugiau kaip 98% asmenų vartojant palaikomąją dozę pasireiškė $\geq 20\%$ trombocitų agregacijos slopinimas.

Trombocitų agregacija palaipsniui vėl tapo tokia, kokia buvo prieš pradedant gydymą, praėjus 7-9 paroms po vienkartinės įsotinamosios 60 mg prasugrelio dozės pavartojimo ir praėjus 5 paroms po palaikomios dozės vartojimo nutraukimo pusiausvyros apykaitos sąlygomis.

Klopidogrelis. Keturiasdešimt sveikų asmenų, kurie 10 parų vartojo 75 mg klopidogrelio dozę vieną kartą per parą, buvo skirta vartoti 10 mg prasugrelio vieną kartą per parą, pradedant arba nepradedant įsotinamąją 60 mg doze. Vartojant prasugrelį, pasireiškė toks pat arba didesnis trombocitų agregacijos slopinimas. Pradėjus iš pradžių vartoti įsotinamąją 60 mg dozę, stipresnis trombocitų funkcijos slopinimas pasireiškė greičiau. Penkiasdešimt šeši asmenys, kuriems pasireiškė ŪKS ir kurie vartojo įsotinamąją 900 mg klopidogrelio dozę (kartu su ASR), 14 parų buvo gydyti arba 10 mg prasugrelio doze vieną kartą per parą, arba 150 mg klopidogrelio doze vieną kartą per parą, o vėliau gydymas jiems pakeistas ir kitas 14 parų pacientai vartojo arba 150 mg klopidogrelio arba 10 mg prasugrelio.

Stipresnis trombocitų agregacijos slopinimas pasireiškė pacientams, kurie pakeitus gydymą vartojo 10 mg prasugrelis, palyginti su pacientais, kurie buvo gydyti 150 mg klopidogrelis doze. Duomenų apie išotinosios klopidogrelis dozės tiesioginį pakeitimą išotinosia prasugrelis doze, nėra.

Veiksmingumas ir saugumas pacientams, kuriems pasireiškia ūminis koronarinis sindromas (ŪKS)

Trečios fazės TRITON tyrime, kurio metu Efient (prasugrelis) palygintas su klopidogrelis, abu vaistiniai preparatai buvo vartojami kartu su ASR ir kitokiais įprastiniais gydymo būdais. TRITON buvo tarptautinis daugiacentris, atsitiktinių imčių dvigubai aklų būdu atliktas paralelinių grupių tyrimas, kuriame dalyvavo 13 608 pacientai. Pacientams pasireiškė ŪKS ir buvo vidutinė arba didelė UA/NSTEMI ar STEMI rizika bei taikyta PVAP.

Pacientai, kuriems pasireiškė nestabili krūtinės angina ir per 72 valandas atsirado NSTEMI simptomų arba per nuo 12 valandų iki 14 parų laikotarpį atsirado STEMI simptomų, išsiaiškinus vainikinių kraujagyslių anatomiją, atsitiktiniu būdu buvo suskirstyti į grupes. Pacientai, kuriems per 12 valandų atsirado STEMI simptomų ir buvo planuota atlikti pirmąją PVAP, buvo galima atsitiktiniu būdu suskirstyti į grupes, neišsiaiškinus vainikinių kraujagyslių anatomijos. Visiems pacientams išotinosia dozę buvo galima skirti vartoti bet kuriuo atsitiktinio suskirstymo į grupes metu ir praėjus vienai valandai po to, kai pacientas palieka kateterizavimo laboratoriją.

Pacientai, kuriems atsitiktiniu būdu paskirta vartoti prasugrelį (išotinosia 60 mg dozė, vėliau po 10 mg vieną kartą per parą) arba klopidogrelį (išotinosia 300 mg dozė, vėliau po 75 mg vieną kartą per parą), buvo gydyti vidutiniškai 14,5 mėnesių (ne ilgiau kaip 15 mėnesių, o po to ne trumpiau kaip 6 mėnesius stebimi). Be to, pacientai taip pat vartojo ASR (nuo 75 mg iki 325 mg vieną kartą per parą). Bet kokių tienopiridinų vartojimas per 5 paras prieš tyrimą buvo pašalinimo iš tyrimo kriterijus. Kitoks gydymas, pavyzdžiui, gydymas heparinu ir GP IIb/IIIa inhibitoriais, skirtas gydytojo nuožiūra. Maždaug 40% pacientų (kiekvienoje gydymo grupėje) PVAP buvo sustiprinta GP IIb/IIIa inhibitorių vartojimu (duomenų apie tai, kokio tipo GP IIb/IIIa inhibitorių vartota, nėra). Maždaug 98% pacientų (kiekvienoje gydymo grupėje) PVAP buvo tiesiogiai sustiprinta antitromboziniais preparatais (heparinu, mažo molekulinio svorio heparinu, bivalirudinu ar kitokiais vaistiniais preparatais).

Pirminė tyrimo vertinamoji baigtis buvo laikotarpis, per kurį pasireiškė pirmieji kardiovaskuliniai reiškiniai: kardiovaskulinė (KV) mirtis, nemirtinas miokardo infarktas (MI) ar nemirtinas insultas. Visų ŪKS populiacijos jungtinės vertinamosios baigties (jungtinė UA/NSTEMI ir STEMI kohortos) analizė parodė statistiškai reikšmingą prasugrelis pranašumą, palyginti su klopidogrelis UA/NSTEMI kohortoje ($p < 0,05$).

Visų ŪKS populiacija. Efient veiksmingiau, palyginti su klopidogrelis, mažino pirminės jungtinės vertinamosios baigties reiškinų skaičių, o taip pat iš anksto numatytų, įskaitant stento trombozės, antrinės jungtinės vertinamosios baigties reiškinų skaičių (žr. lentelę nr. 3). Prasugrelis nauda tapo pastebima per pirmas 3 paras ir išliko iki tyrimo pabaigos. Didesnis veiksmingumas buvo susijęs su masyvaus kraujavimo padidėjimu (žr. 4.4 ir 4.8 skyrius). Pacientų populiaciją sudarė 92% baltųjų, 26% moterų ir 39% ≥ 65 metų pacientų. Su prasugrelis susijusi nauda nepriklausė nuo trumpalaikio ar ilgalaikio kitų kardiovaskulinę sistemą veikiančių vaistinių preparatų vartojimo, įskaitant heparino/mažo molekulinio svorio heparino, bivalirudino, į veną vartojamų GP IIb/IIIa inhibitorių, lipidų koncentraciją mažinančių vaistinių preparatų, beta adrenoreceptorių blokatorių ir angiotenziną konvertuojančio fermento inhibitorių vartojimo. Prasugrelis veiksmingumas nepriklausė nuo ASR dozės (nuo 75 mg iki 325 mg vieną kartą per parą). TRITON tyrimo metu nebuvo leista vartoti geriamųjų antikoagulantų, netiriamųjų trombocitų funkciją slopinančių vaistinių preparatų ir ilgą laiką vartoti NVNU. Visų ŪKS populiacijoje prasugrelis buvo susijęs su KV mirčių, nemirtino MI ar nemirtino insulto dažnio sumažėjimu, palyginti su klopidogrelis, neatsižvelgiant į prieš tyrimą buvusias paciento savybes, tokias kaip, amžių, lytį, kūno svorį, geografinį regioną, GP IIb/IIIa inhibitorių vartojimą ir stento tipą. Nauda visų pirma pasireiškė dėl to, kad labai sumažėjo nemirtino MI atvejų (žr. lentelę nr. 3). Asmenims, kurie serga diabetu, nustatytas reikšmingas pirminės ir visų antrinių jungtinių vertinamųjų baigčių sumažėjimas.

Prasugrelio nauda, kuri nustatyta 75 metų ir vyresniems pacientams, buvo mažesnė nei jaunesniems kaip 75 metų pacientams. 75 metų ir vyresniems pacientams yra didesnė kraujavimo, įskaitant mirtino, rizika (žr. 4.2, 4.4 ir 4.8 skyrius). Gydytas prasugreliu buvo naudingesnis tiems 75 metų ir vyresniems pacientams, kurie sirgo diabetu, STEMI, buvo didelė stento trombozės ar pasikartojančių reiškinų rizika.

Pacientai, kuriems anksčiau pasireiškė PSIP arba išeminis insultas, ilgiau kaip 3 mėnesius prieš pradėdant gydymą prasugreliu nebuvo jokio pirminės jungtinės vertinamosios baigties sumažėjimo.

Lentelė nr. 3. TRITON tyrimo pirminės analizės duomenys apie pacientus, kuriems nustatyta vertinamosios baigties reiškinų

Vertinamosios baigties reiškiniai	Prasugrelis + ASR	Klopidogrelis +ASR	Santykinė rizika (SR) (95% PI)	p- reikšmė
Visi ŪKS	(n = 6813) %	(n = 6795) %		
Pirminės jungtinės vertinamosios baigties reiškiniai Kardiovaskulinė (KV) mirtis, nemirtinas MI arba nemirtinas insultas	9,4	11,5	0,812 (0,732, 0,902)	< 0,001
Pirminės individualios vertinamosios baigties reiškiniai				
KV mirtis	2,0	2,2	0,886 (0,701, 1,118)	0,307
Nemirtinas MI	7,0	9,1	0,757 (0,672, 0,853)	< 0,001
Nemirtinas insultas	0,9	0,9	1,016 (0,712, 1,451)	0,930
UA/NSTEMI	(n = 5044) %	(n = 5030) %		
Pirminės jungtinės vertinamosios baigties reiškiniai Kardiovaskulinė (KV) mirtis, nemirtinas MI arba nemirtinas insultas	9,3	11,2	0,820 (0,726, 0,927)	0,002
KV mirtis	1,8	1,8	0,979 (0,732, 1,309)	0,885
Nemirtinas MI	7,1	9,2	0,761 (0,663, 0,873)	< 0,001
Nemirtinas insultas	0,8	0,8	0,979 (0,633, 1,513)	0,922
STEMI	(n = 1769) %	(n = 1765) %		
Pirminės jungtinės vertinamosios baigties reiškiniai Kardiovaskulinė (KV) mirtis, nemirtinas MI arba nemirtinas insultas	9,8	12,2	0,793 (0,649, 0,968)	0,019
KV mirtis	2,4	3,3	0,738 (0,497, 1,094)	0,129
Nemirtinas MI	6,7	8,8	0,746 (0,588, 0,948)	0,016
Nemirtinas insultas	1,2	1,1	1,097 (0,590, 2,040)	0,770

Visų ŪKS populiacijos kiekvienos antrinės vertinamosios baigties duomenų analizė parodė reikšmingą prasugrelio naudingumą ($p < 0,001$), palyginti su klopidogreliu. Tai buvo susiję su neabejotina ar galima stento tromboze tyrimo pabaigoje (0,9%, palyginti su 1,8%, SR 0,498, PI 0,364, 0,683), KV mirtimi, nemirtinu MI ar skubiai per 30 parų atlikta kraujagyslių revaskuliarizacijos procedūra (5,9%, palyginti su 7,4%, SR 0,784, PI 0,688, 0,894), mirtimi dėl visų priežasčių, nemirtinu MI ar nemirtinu insultu iki tyrimo pabaigos (10,2%, palyginti su 12,1%, SR 0,831, PI 0,751, 0,919), KV mirtis, nemirtinas MI, nemirtinas insultas ar pakartotinis gydymas ligoninėje dėl širdies išemijos reiškinų iki tyrimo pabaigos (11,7%, palyginti su 13,8%, SR 0,838, PI 0,762, 0,921). Visų mirties priežasčių

analizė jokių reikšmingų prasugrelio ir klopido grelio skirtumų neparodė visose ŪKS populiacijose (2,76%, palyginti su 2,90%), UA/NSTEMI populiacijoje (2,58%, palyginti su 2,41%) ir STEMI populiacijoje (3,28%, palyginti su 4,31%).

Prasugreli susijęs su stento trombozės atvejų per 15 mėnesių stebėjimo laikotarpį sumažėjimu 50%. Nustatytas ir ankstyvos, ir per 30 parų pasireiškiosios stento trombozės atvejų sumažėjimas, vartojant Efient, tiek naudojant vien metalo, tiek vaistinių preparatų išskiriančius stentus.

Remiantis pacientų, kurie pasveiko po išemijos reiškinio, duomenų analize, prasugreli buvo susijęs su vėliau pasireiškiančių pirminės vertinamosios baigties reiškinio dažnio sumažėjimu (7,8% prasugrelio grupėje, palyginti su 11,9% klopido grelio grupėje).

Vartojant prasugreli, padaugėjo kraujavimo atvejų, vis dėlto jungtinės mirties dėl bet kurių priežasčių, nemirtino miokardo infarkto, nemirtino insulto ir su TVAŠ nesusijusio masyvaus kraujavimo pagal TIMI vertinamosios baigties analizę parodė Efient pranašumą, palyginti su klopido greliu (santykinė rizika, 0,87, 95% PI, nuo 0,79 iki 0,95, $p = 0,004$). TRITON tyrimo duomenimis, kiekvienam 1000 Efient vartojusių pacientų, miokardo infarktas pasireiškė 22 atvejais rečiau, o su TVAŠ nesusijusio masyvaus kraujavimo pagal TIMI atvejų buvo 5 daugiau, palyginti su pacientais, kurie vartojo klopido greli.

Farmakodinaminis/farmakogenominis 720 azijiečių pacientų, kuriems yra ūminis koronarinis sindromas (ŪKS) ir kuriems atliekama PVAP, tyrimas parodė, kad skiriant prasugreli pasiektas aukštesnio lygio trombocitų agregacijos slopinimas palyginti su klopido greliu, ir kad prasugrelio 60 mg išotinio dozės/10 mg palaikomoji dozė yra tinkamas dozavimas azijiečiams kurie sveria ne mažiau kaip 60 kg ir yra jaunesni nei 75 metų amžiaus (žr. 4.2 skyrių).

5.2 Farmakokinetinės savybės

Prasugreli yra veikliosios medžiagos pirmtakas, jis greitai metabolizuojamas *in vivo* ir atsiranda veiklusis bei neveiklus metabolitai. Veikliojo metabolito ekspozicija (AUC) vidutiniškai ar nežymiai skiriasi skirtingų asmenų (27%) bei to paties asmens (19%) organizme. Prasugrelio farmakokinetika sveikų asmenų, pacientų, kurie serga stabilia ateroskleroze, ir pacientų, kuriems atliekama perkutaninė vainikinių kraujagyslių procedūra, organizme būna panaši.

Absorbcija

Prasugreli greitai absorbuojamas ir metabolizuojamas, didžiausia veikliojo metabolito koncentracija plazmoje (C_{max}) atsiranda per maždaug 30 minučių. Vartojant gydomasias vaistinio preparato dozes, veikliojo metabolito ekspozicija (AUC) didėja proporcingai dozei. Tyrimo su sveikais asmenimis duomenimis, vartojant labai riebų ar daug kalorijų turinį maistą, veikliojo metabolito AUC nepakinta, bet C_{max} sumažėjo 49%, o laikotarpis, per kurį atsirado C_{max} (T_{max}) pailgėjo nuo 0,5 iki 1,5 valandos. TRITON tyrimo metu Efient buvo vartotas neatsižvelgiant į maitinimąsi. Taigi Efient galima vartoti, neatsižvelgiant į maitinimąsi. Vis dėlto išotinamąją prasugrelio dozę vartojant nevalgius, poveikis gali pradėti reikštis greičiau (žr. 4.2 skyrių).

Pasiskirstymas

98% veikliojo metabolito prisijungia prie žmogaus serumo albuminų (4% buferinis tirpalas).

Metabolizmas

Per burną pavartoto prasugrelio plazmoje neaptikta. Žarnyne vaistinis preparatas greitai hidrolizuojamas ir atsiranda tiolaktonas, kuris metabolizuojant citochromo P450 CYP3A4 ir CYP2B6 bei mažesne apimtimi CYP2C9 ir CYP2C19, iš karto verčiamas veikliuoju metabolitu. Veiklusis metabolitas toliau metabolizuojamas ir S–metilinimo ar cisteino prijungimo būdu atsiranda dvi neveiklios medžiagos.

Remiantis sveikų asmenų, pacientų, kurie serga stabilia ateroskleroze, ir pacientų, kuriems pasireiškia ŪKS, vartojusių Efient, duomenimis, genetiniai CYP3A5, CYP2B6, CYP2C9 ar CYP2C19 skirtumai

svarbios įtakos prasugrelio farmakokinetikai ar vaistinio preparato sukeltam trombocitų agregacijos slopinimui neturėjo.

Eliminacija

Maždaug 68% prasugrelio dozės šalinama su šlapimu ir 27% su išmatomis neveiklaus metabolito pavidalu. Veikliojo metabolito pusinės eliminacijos periodas trunka maždaug 7,4 valandos (nuo 2 iki 15 valandų).

Specialių grupių pacientai

Senyvi pacientai. Tyrimo su sveikais asmenimis, kurių amžius buvo nuo 20 iki 80 metų, duomenimis, amžius reikšmingos įtakos prasugrelio farmakokinetikai ir vaistinio preparato sukeltam trombocitų agregacijos slopinimui neturėjo. Didelio klinikinio 3 fazės tyrimo duomenimis, vidutinė nustatyta veikliojo metabolito ekspozicija (AUC) labai senų pacientų (75 metų ir vyresnių) organizme buvo 19% didesnė, palyginti su jaunesnių kaip 75 metų pacientų. 75 metų ir vyresniems pacientams prasugrelį reikia vartoti atsargiai, nes šios grupės pacientams gali būti padidėjusi kraujavimo rizika (žr. 4.2 ir 4.4 skyrius).

Kepenų funkcijos sutrikimas. Dozės keisti nebūtina pacientams, kurie serga lengvu ar vidutinio sunkumo kepenų funkcijos sutrikimu (A ir B klasės pagal *Child Pugh*). Asmenų, kurie serga lengvu ar vidutinio sunkumo kepenų funkcijos sutrikimu, organizme prasugrelio farmakokinetika ir vaistinio preparato sukeltas trombocitų agregacijos slopinimas buvo panašūs į sveikų asmenų. Prasugrelio farmakokinetikos ir farmakodinamikos tyrimų su pacientais, kurie serga sunkiu kepenų funkcijos sutrikimu, neatlikta. Prasugrelio negalima vartoti pacientams, kurie serga sunkiu kepenų funkcijos sutrikimu (žr. 4.3 skyrių).

Inkstų funkcijos sutrikimas. Dozės keisti nebūtina pacientams, kurie serga inkstų funkcijos sutrikimu, įskaitant pacientus, kurie serga galutinės stadijos inkstų liga (GSIL). Prasugrelio farmakokinetika ir vaistinio preparato sukeltas trombocitų agregacijos slopinimas pacientų, kurie serga vidutinio sunkumo inkstų funkcijos sutrikimu ($GFR\ 30 < 50\ \text{ml/min./1,73 m}^2$) organizme panašūs į sveikų asmenų. Prasugrelio sukeltas trombocitų agregacijos slopinimas buvo panašūs ir GSIL sergančių pacientų, kuriems reikia hemodializės, organizme, palyginti su sveikų asmenų, vis dėlto veikliojo metabolito C_{max} ir AUC pacientų, kurie serga GSIL, organizme sumažėjo atitinkamai 51% ir 42%.

Kūno masė. Prasugrelio veikliojo metabolito vidutinė ekspozicija (AUC) yra maždaug 30-40% didesnė sveikų asmenų ir pacientų, kurių kūno masė $< 60\ \text{kg}$, palyginti su tais, kurie sveria $\geq 60\ \text{kg}$. Prasugrelį reikia atsargiai vartoti pacientams, kurių kūno masė $< 60\ \text{kg}$, nes šios grupės pacientams gali būti padidėjusi kraujavimo rizika (žr. 4.4 skyrių).

Etninė grupė. Klinikinių farmakologijos tyrimų duomenimis, veikliojo metabolito AUC, apskaičiavus pagal kūno svorį, buvo maždaug 19% didesnis kinų, japonų ir korėjiečių organizme, palyginti su baltaodžiais. Didesnė ekspozicija ypač susijusi su tais azijiečiais, kurių kūno masė $< 60\ \text{kg}$. Ekspozicijos skirtumų kinų, japonų ir korėjiečių organizme nenustatyta. Ekspozicijos afrikiečių ir ispanų organizme panašios į baltaodžių. Atsižvelgiant vien tik į priklausomybę etinei grupei, dozės keisti nerekomenduojama.

Lytis. Prasugrelio farmakokinetika sveikų ir pacientų vyrų bei moterų organizme yra panaši.

Vaikai ir paaugliai. Prasugrelio farmakokinetika ir farmakodinamika vaikų ir paauglių organizme netirta (žr. 4.2 skyrių).

5.3 Iiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

Įprastų farmakologinio saugumo, kartotinių dozių toksiškumo, genotoksiškumo, galimo kancerogeniškumo ir toksinio poveikio reprodukcijai iiklinikinių tyrimų duomenys specifinio pavojaus žmogui nerodo. Iiklinikinių tyrimų metu poveikis pastebėtas tik tada, kai ekspozicija buvo tokia, kuri laikoma pakankamai viršijančia maksimalią žmogui, todėl jo klinikinė reikšmė yra maža.

Toksinio poveikio embriono ir vaisiaus vystymuisi tyrimai su žiurkėmis ir triušiais sklaidos defektų vartojant prasugrelį neparodė. Vartojant labai didelę dozę (> 240 didesnė už tą, kuri atsiranda rekomenduojamą palaikomąją paros dozę vartojančio žmogaus organizme, apskaičiuotą mg/m²), kuri turėjo įtakos patelės kūno svoriui ir (arba) maisto suvartojimui, šiek tiek sumažėjo jauniklių kūno masė (palyginti su kontrolinės grupės). Prenatalinių ir postanatalinių tyrimų su žiurkėmis duomenimis, patelei taikytas gydymas įtakos jauniklių elgsenai ar reprodukcijai neturėjo, kai ekspozicija buvo tokia, kuri yra 240 kartų didesnė už tą, kuri atsiranda rekomenduojamą palaikomąją paros dozę vartojančio žmogaus organizme (apskaičiuotą mg/m²).

Du metus trukusio tyrimo su žiurkėmis metu su medžiaga susijusių auglių nenustatyta, kai prasugrelio ekspozicija buvo 75 kartų didesnė už tą, kuri būna rekomenduojamą gydymą dozę vartojančio žmogaus organizme (pagal veiklaus ir svarbiausio žmogaus kraujyje cirkuliuojančio metabolito ekspoziciją plazmoje). Padažnėjo auglių (kepenų ląstelių adenomų) pelėms, kurios du metus gavo dideles vaistinio preparato dozes (> 75 kartus didesnę ekspoziciją už tą, kuri būna žmogaus organizme), bet manoma, kad jie yra antriniai ir atsiranda dėl prasugrelio sukulto fermentų sužadavimo. Literatūroje yra daug duomenų apie graužikams būdingus kepenų auglius ir vaistinių preparatų sukeltą fermentų sužadimą. Manoma, kad prasugrelio sukelti kepenų augliai pelėms nėra susiję su rizika žmogui.

6. FARMACINĖ INFORMACIJA

6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

Tabletės šerdis

Mikrokristalinė celiuliozė
Manitolis (E 421)
Kroskarmelozės natrio druska
Hipromeliozė (E 464)
Magnio stearatas

Tabletės plėvelė

Laktozė monohidratas
Hipromeliozė (E 464)
Titano dioksidas (E 171)
Triacetinas (E 1518)
Raudonasis geležies oksidas (E 172)
Geltonasis geležies oksidas (E 172)
Talkas

6.2 Nesuderinamumas

Duomenys nebūtini.

6.3 Tinkamumo laikas

2 metai.

6.4 Specialios laikymo sąlygos

Šiam vaistiniam preparatui specialių laikymo sąlygų nereikia. Laikyti gamintojo pakuotėje, kad preparatas būtų apsaugotas nuo oro ir drėgmės.

6.6 Talpyklės pobūdis ir turinys

14, 28, 30, 30 (x 1), 56, 84, 90 (x 1) ir 98 tablečių aliuminio folijos lizdinių plokštelių kartono dėžutės.

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti

Specialių reikalavimų nėra.

7. RINKODAROS TEISĖS TURĖTOJAS

Eli Lilly Nederland BV
Grootslag 1-5
NL-3991 RA Houten
Nyderlandai

8. RINKODAROS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

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. RINKODAROS TEISĖS SUTEIKIMO / ATNAUJINIMO DATA

2009 m vasario 25 d.

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

II PRIEDAS

- A. GAMYBOS LICENCIJOS TURĖTOJAS, ATSAKINGAS UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ**
- B. RINKODAROS TEISĖS SĄLYGOS**

A. GAMYBOS LICENCIJOS TURĖTOJAS, ATSAKINGAS UŽ SERIJU IŠLEIDIMĄ

Gamintojo, atsakingo už serijų išleidimą, pavadinimas ir adresas

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

B. RINKODAROS TEISĖS SĄLYGOS

• TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, TAIKOMI RINKODAROS TEISĖS TURĖTOJUI

Receptinis vaistinis preparatas.

• SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, SKIRTI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI

Rinkodaros teisės turėtojas (RTT) privalo įdiegti mokymo priemones gydytojams, kurie gydys pacientus prasugreliu. Šių priemonių forma ir platinimo būdas turi būti apsvaistytos su atitinkamomis mokslo draugijomis. Svarstymo rezultatams ir atitinkamoms priemonėms turi pritarti įgaliotos šalies institucijos ir jos turi būti įdiegtos prieš vaistinio preparato patekimą į kiekvienos šalies narės rinką.

Mokomojoje medžiagoje turi būti:

- PCS kopija;
- atkreiptas dėmesys į:
 - sunkių kraujavimo reiškinių padažnėjimą 75 metų ir vyresniems (įskaitant mirtinus reiškinius) ar mažiau kaip 60 kg sveriantiems pacientams;
 - tai, kad prasugrelio paprastai nerekomenduojama vartoti 75 metų ir vyresniems pacientams;
 - tai, kad jeigu vaistinį preparatą skiriantis gydytojas, atidžiai įvertinęs individualų naudos ir rizikos santykį, nusprendžia, kad 75 metų ar vyresnį pacientą gydyti būtina, tokiam pacientui po išotinosios 60 mg dozės reikia skirti vartoti mažesnę 5 mg palaikomąją dozę;
 - pacientai, kurie sveria mažiau kaip < 60 kg, turi vartoti mažesnę 5 mg palaikomąją dozę;
 - 5 mg dozės vartojimo patirtis remiasi tik farmakodinamikos/farmakokinetikos analize ir tokios dozės vartojimo rizikos pogrupių pacientams saugumo klinikinių tyrimų duomenų šiuo metu nėra.
- **KITOS SĄLYGOS**

Farmakologinio budrumo sistema.

RTT turi garantuoti, kad farmakologinio budrumo sistema, kaip aprašyta Rinkodaros teisės paraiškos 1.8.1 modulyje, 2.3 versijoje, yra sukurta ir veikia prieš vaistiniam preparatui patenkant į rinką ir jam esant rinkoje.

Rizikos valdymo planas

RTT įsipareigoja atlikti tyrimus ir papildomą farmakologinio budrumo veiklą, nurodytą farmakologinio budrumo plane, kaip numatyta rizikos valdymo plano (RVP) 1.4 versijoje, pateiktoje Rinkodaros teisės paraiškos modulyje 1.8.2. ir bet kokiuose tolimesniuose RVP atnaujinimuose, suderintuose su Žmonėms skirtų vaistinių preparatų komitetu (ŽVK).

Remiantis ŽVK gairėmis „Dėl žmonėms skirtų vaistinių preparatų Rizikos valdymo sistemų“, atnaujintas RVP turi būti pateiktas vienu metu su sekančiu vaistinio preparato periodiškai atnaujinamu saugumo protokolu (PASP).

Be to, atnaujintas RVP turi būti pateikiamas:

- Gavus duomenų, kurie gali įtakoti esamą saugumo specifikaciją, farmakologinio budrumo planą arba rizikos mažinimo veiklą.
- Per 60 dienų pasiekus svarbius farmakologinio budrumo arba riziką mažinančius veiklos etapus.
- Pareikalavus Europos vaistų agentūrai.

III PRIEDAS
ŽENKLINIMAS IR PAKUOTĖS LAPELIS

A. ŽENKLINIMAS

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

5 mg PLĖVELE DENGŲ TABLEČIŲ KARTONO DĖŽUTĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Efient 5 mg plėvele dengtos tabletės
Prasugrelis

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Vienoje tabletėje yra 5 mg prasugrelio (hidrochlorido pavidalu).

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Sudėtyje yra laktozės. Daugiau informacijos rasite pakuotės lapelyje.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

14 plėvele dengtų tablečių
28 plėvele dengtos tabletės
30 x 1 plėvele dengta tabletė
56 plėvele dengtos tabletės
84 plėvele dengtos tabletės
90 x 1 plėvele dengta tabletė
98 plėvele dengtos tabletės
30 plėvele dengtos tabletės

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Vartoti per burną.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASIEKIAMOJE IR NEPASTEBIMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepasiekiamoje ir nepastebimoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti gamintojo pakuotėje, kad preparatas būtų apsaugotas nuo oro ir drėgmės.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)**11. RINKODAROS TEISĖS TURĖTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

Eli Lilly Nederland BV
Grootslag 1-5
NL-3991 RA Houten
Nyderlandai

12. RINKODAROS PAŽYMĖJIMO NUMERIS

EU/1/08/503/001 (14 plėvele dengtų tablečių)
EU/1/08/503/002 (28 plėvele dengtos tabletės)
EU/1/08/503/003 (30 x 1 plėvele dengta tabletė)
EU/1/08/503/004 (56 plėvele dengtos tabletės)
EU/1/08/503/005 (84 plėvele dengtos tabletės)
EU/1/08/503/006 (90 x 1 plėvele dengta tabletė)
EU/1/08/503/007 (98 plėvele dengtos tabletės)
EU/1/08/503/015 (30 plėvele dengtos tabletės)

13. SERIJOS NUMERIS

Serija

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

Receptinis vaistinis preparatas.

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA**16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

Efient 5 mg

**MINIMALI INFORMACIJA ANT LIZDINIŲ PLOKŠTELIŲ ARBA DVISLUOKSNIŲ
JUOSTELIŲ**

5 mg PLĖVELE DENGŲ TABLEČIŲ LIZDINĖ PLOKŠTELĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Efient 5 mg plėvele dengtos tabletės
Prasugrelis

2. RINKODAROS TEISĖS TURĖTOJO PAVADINIMAS

Lilly

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KITA

<PIRM, ANTR, TREČ, KETV, PENK, ŠEŠT, SEKM, >

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

10 mg PLĖVELE DENGŲ TABLEČIŲ KARTONO DĖŽUTĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Efient 10 mg plėvele dengtos tabletės
Prasugrelis

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Vienoje tabletėje yra 10 mg prasugrelio (hidrochlorido pavidalu).

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Sudėtyje yra laktozės. Daugiau informacijos rasite pakuotės lapelyje.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

14 plėvele dengtų tablečių
28 plėvele dengtos tabletės
30 x 1 plėvele dengta tabletė
56 plėvele dengtos tabletės
84 plėvele dengtos tabletės
90x 1 plėvele dengta tabletė
98 plėvele dengtos tabletės
30 plėvele dengtos tabletės

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

Vartoti per burną.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASIEKIAMOJE IR NEPASTEBIMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepasiekiamoje ir nepastebimoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti gamintojo pakuotėje, kad preparatas būtų apsaugotas nuo oro ir drėgmės.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)**11. RINKODAROS TEISĖS TURĖTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

Eli Lilly Nederland BV
Grootslag 1-5
NL-3991 RA Houten
Nyderlandai

12. RINKODAROS PAŽYMĖJIMO NUMERIS

EU/1/08/503/008 (14 plėvele dengtų tablečių)
EU/1/08/503/009 (28 plėvele dengtos tabletės)
EU/1/08/503/010 (30 x 1 plėvele dengta tabletė)
EU/1/08/503/011 (56 plėvele dengtos tabletės)
EU/1/08/503/012 (84 plėvele dengtos tabletės)
EU/1/08/503/013 (90 x 1 plėvele dengta tabletė)
EU/1/08/503/014 (98 plėvele dengtos tabletės)
EU/1/08/503/016 (30 plėvele dengtos tabletės)

13. SERIJOS NUMERIS

Serija

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

Receptinis vaistinis preparatas.

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA**16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

Efient 10 mg

**MINIMALI INFORMACIJA ANT LIZDINIŲ PLOKŠTELIŲ ARBA DVISLUOKSNIŲ
JUOSTELIŲ**

10 mg PLĖVELE DENGŲ TABLEČIŲ LIZDINĖ PLOKŠTELĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Efient 10 mg plėvele dengtos tabletės
Prasugrelis

2. RINKODAROS TEISĖS TURĖTOJO PAVADINIMAS

Lilly

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KITA

<PIRM, ANTR, TREČ, KETV, PENK, ŠEŠT, SEKM, >

B. PAKUOTĖS LAPELIS

PAKUOTĖS LAPELIS: INFORMACIJA VARTOTOJUI

Efient 10 mg plėvele dengtos tabletės **Efient 5 mg plėvele dengtos tabletės** Prasugrelis

Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš pradėdami vartoti vaistą.

- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.
- Šis vaistas skirtas Jums, todėl kitiems žmonėms jo duoti negalima. Vaistas gali jiems pakenkti (net tiems, kurių ligos simptomai yra tokie patys kaip Jūsų).
- Jeigu pasireiškė sunkus šalutinis poveikis arba pastebėjote šiame lapelyje nenurodytą šalutinį poveikį, pasakykite gydytojui arba vaistininkui.

Lapelio turinys

1. Kas yra Efient ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš vartojant Efient
3. Kaip vartoti Efient
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti Efient
6. Kita informacija

1. KAS YRA EFIENT IR KAM JIS VARTOJAMAS

Efient priklauso vaistų, kurie vadinami trombocitų funkciją slopinančiais vaistais, grupei. Trombocitai yra labai mažos kraujyje cirkuliuojančios ląstelės. Pažeidus kraujagyslę, pavyzdžiui, įdūrus, trombocitai sulimpa ir padeda susiformuoti kraujo krešuliui (trombui). Taigi trombocitai yra svarbūs, stabdant kraujavimą. Krešulių susiformavimas sukietėjusiose kraujagyslėse, pavyzdžiui, arterijose, gali būti labai pavojingas, nes dėl jų gali sutrikti audinių aprūpinimas krauju ir išstikti širdies priepuolis (miokardo infarktas), insultas ar mirtis. Dėl krešulių arterijose, kurios aprūpina širdį krauju, gali sumažėti aprūpinimas krauju ir pasireikšti nestabilioji krūtinės angina (sunkus krūtinės skausmas).

Efient slopina trombocitų sulipimą ir mažina kraujo krešulių formavimosi riziką.

Jums skyrė vartoti Efient, nes jau patyrėte širdies priepuolį arba pasireiškė nestabilioji krūtinės angina ir buvo atlikta užsikimšusios širdies arterijos praeinamumo atstatymo procedūra. Gali būti, kad Jums į kraujagyslę įtaisytas vienas ar daugiau stentų, kurie palaiko užsikimšusios ar susiaurėjusios arterijos praeinamumą ir širdies aprūpinimą krauju. Efient mažina naujo širdies priepuolio ar insulto arba mirties dėl kurio nors iš šių arterijų trombozės reiškinų tikimybę. Gydytojas skirs Jums vartoti ir kito vaisto, kuris irgi slopina trombocitų funkciją - acetilsalicilo rūgšties (pvz.: aspirino).

2. KAS ŽINOTINA PRIEŠ VARTOJANT EFIENT

Efient vartoti negalima

- jeigu yra alergija (padidėjęs jautrumas) prasugreliui arba bet kuriai pagalbinei Efient medžiagai. Alerginę reakciją gali rodyti išbėrimas, niežulys, veido ar lūpų patinimas, kvėpavimo pasunkėjimas. Jeigu atsirado tokių simptomų, **nedelsdami** pasakykite gydytojui;
- jeigu yra sveikatos sutrikimas, dėl kurio neseniai patyrėte kraujavimą, pavyzdžiui, kraujavimą iš skrandžio ar žarnų;
- jeigu patyrėte insultą ar praeinantįjį smegenų išemijos priepuolį (PSIP);
- jeigu sergate sunkia kepenų liga.

Specialių atsargumo priemonių vartojant Efient reikia

Prieš pradėdami vartoti Efient, pasakykite gydytojui, jeigu yra toliau išvardytų aplinkybių.

- Jeigu yra padidėjusi kraujavimo rizika, pavyzdžiui:
 - esate 75 metų ar vyresni. Gydytojas turės skirti Jums vartoti 5 mg paros dozę, nes vyresniems kaip 75 metų pacientams yra padidėjusi kraujavimo rizika;
 - neseniai patyrėte sunkią traumą;
 - neseniai patyrėte chirurginę operaciją (įskaitant kai kurias dantų procedūras);
 - neseniai pasireiškė arba kartojasi kraujavimas iš skrandžio ar žarnų (pvz., dėl skrandžio opos ar gaubtinės žarnos polipų);
 - kūno masė mažesnė kaip 60 kg. Jeigu sveriate mažiau kaip 60 kg, gydytojas turės skirti Jums vartoti 5 mg Efient paros dozę;
 - inkstų (kepenų) liga arba vidutinio sunkumo kepenų funkcijos sutrikimas;
 - tam tikrų vaistų vartojimas (žr. toliau esantį skyrelį „Kitų vaistų vartojimas“);
 - per artimiausias septynias paras planuojama atlikti chirurginę operaciją (įskaitant kai kurias dantų procedūras). Dėl kraujavimo rizikos padidėjimo gydytojas gali nurodyti laikinai nutraukti Efient vartojimą.
- Jeigu Jums buvo alerginių reakcijų (padidėjęs jautrumas) klopidoireliui arba bet kuriam kitam antitrombocitiniam vaistui, pasakykite savo gydytojui prieš pradėdami vartoti Efient. Jeigu po Efient pavartojimo atsirado alerginių reakcijų, tokių kaip išbėrimas, niežulys, veido patinimas, lūpų patinimas ar dusulys, turite **nedelsdami** pasakyti savo gydytojui.

Efient vartojimo metu

Turite nedelsdami pasakyti savo gydytojui, jeigu atsirado būklė, vadinama trombine trombotine purpura (TTP). Ji reiškiasi karščiavimu ir poodinėmis kraujosruvomis (jos gali atrodyti kaip labai maži raudoni taškeliai) ir gali būti susijusi arba nesusijusi su nepaprastai dideliu nuovargiu, sumišimu, odos ar akių pageltimu (gelta) (žr. 4 skyrių „GALIMAS ŠALUTINIS POVEIKIS“).

Kitų vaistų vartojimas

Jeigu vartojate arba neseniai vartojote kitų vaistų, įskaitant įsigytus be recepto, maisto papildus ar vaistažolių preparatus, pasakykite gydytojui arba vaistininkui. Labai svarbu pasakyti gydytojui, jeigu jau vartojate klopidoirelį (trombocitų funkciją slopinantis vaistas), varfariną (kraujo krešėjimą mažinantis vaistas) ar nesteroidinių vaistų nuo uždegimo skausmui slopinti ar karščiavimui mažinti (pvz., ibuprofeną, naprokseną, etorikoksibą). Kartu su Efient vartojami šie vaistai gali didinti kraujavimo riziką.

Vartojant Efient, kitų vaistų galima vartoti tik tada, jeigu gydytojas nurodo, kad galite juos vartoti kartu.

Efient vartojimas su maistu ir gėrimais

Efient galima vartoti valgant ir nevalgus.

Nėštumas ir žindymo laikotarpis

Jeigu pastojote arba planuojate pastoti vartodama Efient, pasakykite gydytojui. Efient vartoti galima tik po to, kai su gydytoju aptarsite laukiamą naudą ir galimą riziką Jūsų negimusiam vaikui.

Prieš vartojant bet kokį vaistą žindymo laikotarpiu, būtina pasitarti su gydytoju arba vaistininku.

Vairavimas ir mechanizmų valdymas

Efient poveikio gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus tyrimų neatlikta. Manoma, kad Efient gebėjimo vairuoti ir valdyti mechanizmus neveikia.

Svarbi informacija apie kai kurias pagalbines Efient medžiagas

Efient sudėtyje yra laktozės. Jeigu gydytojas Jums yra sakęs, kad netoleruojate kokių nors angliavandenių, kreipkitės į jį prieš pradėdami vartoti šį vaistą.

3. KAIP VARTOTI EFIENT

Efient visada vartokite tiksliai, kaip nurodė gydytojas. Jeigu abejojate, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

Gydytojas nurodys, kiek Efient tablečių reikia gerti. Įprasta Efient dozė yra 10 mg per parą. Gydomo pradžioje reikės išgerti vienkartinę 60 mg dozę.

Jeigu sveriate mažiau kaip 60 kg arba esate vyresnis kaip 75 metų, reikia vartoti 5 mg Efient per parą.

Gydytojas taip pat nurodys vartoti acetilsalicilo rūgšties. Gydytojas nurodys tikslią dozę, kurią turėsite vartoti (paprastai nuo 75 mg iki 325 mg per parą).

Efient galite išgerti valgant arba nevalgius. Vaisto dozę vartokite kasdien maždaug tuo pačiu laiku. Tabletės laužyti ar traiškyti negalima.

Svarbu pasakyti gydytojui, dantų gydytojui ar vaistininkui, kad vartojate Efient. Efient negalima vartoti vaikams ir jaunesniems kaip 18 metų paaugliams.

Pavartojus per didelę Efient dozę

Nedelsdami kreipkitės į gydytoją arba vykite į ligoninę, nes gali kilti masyvaus kraujavimo rizika. Turėtumėte parodyti gydytojui Efient pakuotę.

Pamiršus pavartoti Efient

Jeigu praleidote numatytą paros dozę, išgerkite Efient, kai tik prisiminsite. Jeigu visą parą neišgėrėte vaisto dozės, tik atnaujinkite įprastą Efient vartojimą kitą dieną. Dviejų dozių per vieną parą gerti negalima. Ant 14, 28, 56 84 ir 98 tablečių pakuotės lizdinių plokštelių atspausdintame kalendoriuje galite pasitikrinti dieną, kada paskutinį kartą gėrėte Efient tabletę.

Nustojus vartoti Efient

Nutraukti Efient vartojimo nepasitarus su gydytoju negalima. Prieš baigiant vartoti Efient, labai svarbu pasitarti su gydytoju, nes ir rizika, ir nauda yra susijusi su reguliariu vaisto vartojimu.

Jeigu kiltų daugiau klausimų dėl šio vaisto vartojimo, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

4. GALIMAS ŠALUTINIS POVEIKIS

Efient, kaip ir kiti vaistai, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms.

Nedelsdami kreipkitės į savo gydytoją, jeigu atsiranda žemiau išvardytų simptomų.

- Staiga pasireiškia rankų, kojų ar veido, ypač vienoje kūno pusėje, tirpulus ar silpnumas.
- Staiga pasireiškia sumišimas, kalbos pasunkėjimas arba nesuprantate kitų žmonių.
- Staiga pasunkėja vaikščiojimas arba prarandate pusiausvyrą ar koordinaciją.
- Staiga dėl nežinomų priežasčių pasireiškia galvos svaigimas ar sunkus galvos skausmas.

Visi išvardyti simptomai gali rodyti insultą. Insultas yra nedažnas Efient šalutinis poveikis pacientams, kurie anksčiau nebuvo patyrę insulto ar praeinančiojo smegenų išemijos priepuolio (PSIP).

Nedelsdami kreipkitės į savo gydytoją ir tuo atveju, jeigu atsiranda kuris nors iš žemiau išvardyto poveikio.

- Karščiavimas ir poodinės kraujosruvos (jos gali atrodyti kaip labai maži raudoni taškeliai) tiek kartu su labai dideliu nuovargiu, sumišimu, odos ar akių pageltimu (gelta), tiek be jų (žr. 2 skyrių „KAS ŽINOTINA PRIEŠ VARTOJANT EFIENT“).
- Išbėrimas, niežulys arba veido, lūpų ar liežuvio patinimas ar dusulys. Tai gali būti alerginės reakcijos požymiai (žr. 2 skyrių „KAS ŽINOTINA PRIEŠ VARTOJANT EFIENT“).

Kuo greičiau pasakykite savo gydytojui, jeigu atsiranda žemiau išvardytų simptomų.

- Kraujas šlapime.
- Kraujavimas iš tiesiosios žarnos, kraujas išmatose arba juodos išmatos.
- Nekontroliuojamas kraujavimas, pavyzdžiui, iš žaizdos.

Visi išvardyti simptomai gali rodyti kraujavimą, kuris yra dažniausias šalutinis poveikis, vartojant Efient. Kraujavimas pasireiškia nedažnai, bet gali būti pavojingas gyvybei.

Dažnas (pasireiškia 1–10 iš 100 vartotojų) šalutinis poveikis

- Kraujavimas iš skrandžio ar žarnų.
- Kraujavimas iš adatos įdūrimo vietos.
- Kraujavimas iš nosies.
- Odos išbėrimas.
- Mažos raudonos odos mėlynės (dėminės kraujosruvos).
- Kraujas šlapime.
- Hematoma (kraujavimas injekcijos vietoje po oda arba į raumenis, sukiantis patinimą).
- Hemoglobino koncentracijos arba raudonųjų kraujo ląstelių kiekio sumažėjimas (anemija).
- Mėlynės.

Nedažnas (pasireiškia 1–10 iš 1 000 vartotojų) šalutinis poveikis

- Alerginė reakcija (išbėrimas, niežulys, lūpų ar liežuvio patinimas, dusulys).
- Savaiminis kraujavimas iš akies, tiesiosios žarnos, dantenu ar iš pilvo organų.
- Kraujavimas po chirurginės operacijos.
- Skrepliavimas krauju.
- Kraujas išmatose.

Retas (pasireiškia 1–10 iš 10 000 vartotojų) šalutinis poveikis

- Mažas kraujo plokštelių kiekis kraujyje.
- Poodinė hematoma (kraujavimas po oda, sukiantis patinimą).

Jeigu pasireiškė sunkus šalutinis poveikis arba pastebėjote šiame lapelyje nenurodytą šalutinį poveikį, pasakykite gydytojui arba vaistininkui.

5. KAIP LAIKYTI EFIENT

Laikyti vaikams nepasiekiamoje ir nepastebimoje vietoje.

Ant lizdinės plokštelės ir kartono dėžutės po „EXP“ ir „Tinka iki“ nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, Efient vartoti negalima. Vaistas tinkamas vartoti iki paskutinės nurodyto mėnesio dienos.

Laikyti gamintojo pakuotėje, kad preparatas būtų apsaugotas nuo oro ir drėgmės.

Vaistų negalima išpilti į kanalizaciją arba išmesti kartu su buitinėmis atliekomis. Kaip tvarkyti nereikalingus vaistus, klauskite vaistininko. Šios priemonės padės apsaugoti aplinką.

6. KITA INFORMACIJA

Efient sudėtis

- Veiklioji medžiaga yra prasugrelis.
Efient 10 mg. Vienoje tabletėje yra 10 mg prasugrelio (hidrochlorido pavidalu).
Efient 5 mg. Vienoje tabletėje yra 5 mg prasugrelio (hidrochlorido pavidalu).
- Pagalbinės medžiagos yra mikrokristalinė celiuliozė, manitolis (E 421), kroskarmeliozės natrio druska, hipromeliozė (E 464), magnio stearatas, laktozės monohidratas, titano dioksidas

(E 171), triacetinas (E 1518), raudonasis geležies oksidas (tik 10 mg tabletėse) (E 172), geltonasis geležies oksidas (E 172) ir talkas.

Efient išvaizda ir kiekis pakuotėje

Efient 10 mg. Rusvai gelsvos dvigubos strėlės formos tabletės, kurių vienoje pusėje užrašyta „10 MG“, o kitoje „4759“.

Efient 5 mg. Geltonos dvigubos strėlės formos tabletės, kurių vienoje pusėje užrašyta „5 MG“, o kitoje „4760“.

Tiekiamos 14, 28, 30, 56, 84, 90 ir 98 Efient tablečių pakuotės.
Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

Rinkodaros teisės turėtojas

Eli Lilly Nederland BV
Grootslag 1-5
NL-3991 RA Houten
Nyderlandai

Gamintojas

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

Jeigu apie šį vaistą norite sužinoti daugiau, kreipkitės į vietinį rinkodaros teisės turėtojo atstovą.

Belgique/België/Belgien

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

Lilly Hungária Kft.
Tel: + 36 1 328 5100

Česká republika

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

Malta

Charles de Giorgio Ltd.
Tel: +356 25600 500

Danmark

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

Nederland

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

Deutschland

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

Norge

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

Eesti

Eli Lilly Holdings Limited Eesti filiaal
Tel: +3726441100

Österreich

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

Ελλάδα

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

Polska

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

España

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

Portugal

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

France

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

România

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

Ireland

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

Slovenija

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

Ísland

Icepharma hf.
Sími: +354 540 8000

Slovenská republika

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

Italia

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

Suomi/Finland

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

Κύπρος

Phadisco Ltd
Τηλ: +357 22 715000

Sverige

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

Latvija

Eli Lilly Holdings Limited pārstāvniecība Latvijā
Tel: +371 67364000

United Kingdom

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

Lietuva

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

Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą patvirtintas

Naujausią išsamią informaciją apie šį vaistą galite rasti Europos vaistų agentūros (EMA) interneto svetainėje <http://www.emea.europa.eu/>