

**PIELIKUMS I**  
**ZĀĻU APRAKSTS**

## 1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Efient 5 mg apvalkotās tabletes.

## 2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Katra tablete satur 5 mg prazugrela (*prasugrel*) (hidrohlorīda veidā).  
Palīgviela: katra tablete satur 2,7 mg laktozes.

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt apakšpunktā 6.1.

## 3. ZĀĻU FORMA

Apvalkotā tablete (tablete).

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

## 4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

### 4.1 Terapeitiskās indikācijas

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

Sīkāku informāciju skat. apakšpunktā 5.1.

### 4.2 Devas un lietošanas veids

#### Devas

#### Pieaugušie

Efient jāsāk lietot ar vienreizēju 60 mg piesātinošo devu, pēc tam lietojot 10 mg vienreiz dienā. Pacientiem, kuri lieto Efient, katru dienu jālieto arī ASS (75 – 325 mg).

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

#### Pacienti, vecāki par ≥ 75 gadiem

Efient parasti neiesaka lietot pacientiem pēc ≥ 75 gadu vecuma. Ja pēc tam, kad ārstējošais ārsts ir rūpīgi izvērtējis individuālo ieguvumu un riska attiecību (skatīt apakšpunktu 4.4) un, ārstēšana ≥ 75 gadus vecu pacientu grupā tiek uzskatīta par nepieciešamu, pēc 60 mg piesātinošās devas ir jāparaksta samazināta 5 mg balstdeva. Pacientiem ≥ 75 gadu vecumā ir lielāka jutība pret asiņošanu un lielāka prazugrela aktīvā metabolīta

kopējā iedarbība (skatīt apakšpunktu 4.4, 4.8, 5.1 un 5.2). Pierādījumi par 5 mg devu balstīti tikai uz farmakodinamikas/farmakokinētikas analizēm, un pašlaik nav klīnisku datu par šīs devas lietošanas drošumu  $\geq 75$  gadus vecu pacientu grupā.

#### Pacienti ar ķermeņa masu <60 kg

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

#### Nieru darbības traucējumi

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

#### Aknu darbības traucējumi

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

#### Bērni un pusaudži

Efient nav ieteicams lietošanai bērniem līdz 18 gadu vecumam, jo nav pietiekamas informācijas par drošību un efektivitāti.

#### Lietošanas veids

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

### **4.3 Kontrindikācijas**

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

Aktīva, neparasta asiņošana.

Insults vai transitīva išēmiska lēkme (TIL) anamnēzē.

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

### **4.4 Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā**

#### Asiņošanas risks

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

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

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

Efient parasti neiesaka lietot pacientiem pēc 75 gadu vecuma, un to var darīt vienīgi, ievērojot piesardzību un tad, ja pēc individuālā ieguvuma un riska rūpīgas izvērtēšanas ārstējošais ārsts konstatē, ka išēmisku notikumu profilakses ieguvums atsvēr nopietnas asiņošanas risku. 3. fāzes klīniskajā pētījumā šiem pacientiem bija lielāks asiņošanas, tostarp asiņošanas ar letālu iznākumu, risks, salīdzinot ar pacientiem, kas jaunāki par 75 gadiem. Ja zāles tiek parakstītas, jālieto mazākā balstdeva, proti, 5 mg; 10 mg balstdeva nav ieteicama (skatīt apakšpunktu 4.2 un 4.8).

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

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

#### Kirurgiskas operācijas

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

#### Paaugstināta jutība, ieskaitot angioneirotisko tūsku

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

#### Trombotiska trombocitopēniskā purpura (TTP)

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

#### Laktoze

Efient nedrīkst lietot pacientiem ar retu iedzimtu galaktozes nepanesību, *Lapp* laktāzes deficītu vai glikozes-galaktozes malabsorbciju.

### **4.5 Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi**

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

*Nesteroīdie pretiekaisuma līdzekļi (NPL)*: vienlaicīga lietošana ar ilgstoši lietotiem NPL nav pētīta. Ņemot vērā iespējamo palielināto asiņošanas risku, ilgstoši lietojami NPL (tostarp COX-2 inhibitori) un Efient vienlaikus jālieto piesardzīgi (skatīt apakšpunktu 4.4).

Efient var lietot vienlaikus ar zālēm, ko metabolizē citohroma P450 enzīmi (tostarp stafīni), vai zālēm, kas ir citohroma P450 enzīmu induktori vai inhibitori. Efient var arī lietot vienlaikus ar ASS, heparīnu, digoksīnu un zālēm, kas paaugstina kuņģa pH, tostarp protonu sūkņa inhibitoriem un H<sub>2</sub> blokatoriem. Lai gan īpaši

mijiedarbības pētījumi nav veikti, Efient 3. fāzes klīniskajā pētījumā ir lietots kopā ar mazmolekulāru heparīnu, bivalirudīnu un GP IIb/IIIa inhibitoriem (informācija par lietotā GP IIb/IIIa inhibitora veidu nav pieejama), un klīniski nozīmīgas nevēlamas mijiedarbības pazīmes nav konstatētas.

#### Citu zāļu ietekme uz Efient

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

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

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

*Zāles, kas paaugstina kuņģa pH:* vienlaikus ikdienā lietojot ranitidīnu (H<sub>2</sub> blokators) vai lansoprazolu (protonu sūkņa inhibitors), prazugrela aktīvā metabolīta AUC un T<sub>max</sub> nemainījās, taču C<sub>max</sub> samazinājās attiecīgi par 14 % un 29 %. 3. fāzes klīniskajā pētījumā Efient lietoja, neņemot vērā protonu sūkņa inhibitora vai H<sub>2</sub> blokatora vienlaicīgu lietošanu. Visātrāko darbības sākumu var panākt, lietojot 60 mg prazugrela piesātinošo devu bez vienlaicīgas protonu sūkņa inhibitoru lietošanas.

*CYP3A inhibitori:* ketokonazols (400 mg dienā), selektīvs un spēcīgs CYP3A4 un CYP3A5 inhibitors, neietekmēja prazugrela mediēto trombocītu agregācijas inhibīciju vai prazugrela aktīvā metabolīta AUC un T<sub>max</sub>, bet par 34 - 46 % samazināja C<sub>max</sub>. Šī iemesla dēļ CYP3A inhibitoriem, piemēram, azolu pretsēnīšu līdzekļiem, HIV proteāzes inhibitoriem, klaritromicīnam, telitromicīnam, verapamilam, diltiazemam, indinaviram, ciprofloksacīnam un greipfrūtu sulai nav paredzama būtiska ietekme uz aktīvā metabolīta farmakokinētiku.

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

#### Efient ietekme uz citām zālēm

*Digoksīns:* prazugrelam nepiemīt klīniski nozīmīga ietekme uz digoksīna farmakokinētiku.

*Zāles, ko metabolizē CYP2C9:* prazugrels neinhibēja CYP2C9 un neietekmēja S-varfarīna farmakokinētiku. Ņemot vērā iespējamo palielināto asiņošanas risku, varfarīns un Efient vienlaikus jālieto piesardzīgi (skatīt apakšpunktu 4.4).

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

## **4.6 Fertilitāte, grūtniecība un zīdīšanas periods**

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

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

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

Prazugrels neietekmēja žurku tēviņu un mātišu auglību, iekšķīgi lietojot devās, kas 240 reizi pārsniedza ieteicamo dienas balstdevu cilvēkiem (rēķinot mg/m<sup>2</sup>).

#### **4.7 Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus**

Nav veikti pētījumi, lai novērtētu ietekmi uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus. Prazugrels neietekmē vai nedaudz ietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus.

#### **4.8 Nevēlamās blakusparādības**

##### ***a) Drošības īpašību apkopojums***

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

##### *Asiņošana*

##### *Ar koronāro artēriju šuntēšanu (KAŠ) nesaistīta asiņošana*

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

1. tabula. Ar KAŠ nesaistītas asiņošanas biežums<sup>a</sup> (% pacientu)

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

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

b Ja nepieciešams, tika pielietotas citas standarta terapijas.

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

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

e IKA = intrakraniāla asiņošana.

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

#### Pacienti, vecāki par $\geq 75$ gadiem

3. fāzes klīniskajā pētījumā ar KAŠ nesaistītas masīvas vai nelielas asiņošanas (pēc TIMI) biežums divās vecuma grupās bija šāds.

Vecums	Prazugrels	Klopidogrels
$\geq 75$ gadi (N=1785)	9,0 % (1,0 % ar letālu iznākumu)	6,9 % (0,1 % ar letālu iznākumu)
$< 75$ gadi (N=11672)	3,8 % (0,2 % ar letālu iznākumu)	2,9 % (0,1 % ar letālu iznākumu)

#### Pacienti ar ķermeņa masu $< 60$ kg

3. fāzes klīniskajā pētījumā ar KAŠ nesaistītas masīvas vai nelielas (pēc TIMI) asiņošanas biežums divās ķermeņa masas grupās bija šāds.

Ķermeņa masa	Prazugrels	Klopidogrels
$< 60$ kg (N=664)	10,1 % (0 % ar letālu iznākumu)	6,5 % (0,3 % ar letālu iznākumu)
$\geq 60$ kg (N=12672)	4,2 % (0,3 % ar letālu iznākumu)	3,3 % (0,1 % ar letālu iznākumu)

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

#### Ar KAŠ saistīta asiņošana

3. fāzes klīniskajā pētījumā tā laikā KAŠ veica 437 pacientiem. Starp tiem ar KAŠ saistītas masīvas vai neliela apjoma asiņošanas (pēc TIMI) biežums bija 14,1 % prazugrela grupā un 4,5 % klopidogrela grupā. Lielāks asiņošanas risks ar prazugrelu ārstētajiem pacientiem saglabājās līdz 7 dienām ilgi pēc pēdējās pētāmo zāļu devas. Pacientiem, kuri 3 dienu laikā pirms KAŠ saņēma tienopiridīnu, masīvas vai neliela apjoma asiņošanas biežums (pēc TIMI) bija 26,7 % (12 no 45 pacientiem) prazugrela grupā un 5,0 % (3 no 60 pacientiem) klopidogrela grupā. Pacientiem, kuri pēdējo tienopiridīna devu saņēma 4 – 7 dienas pirms KAŠ, šis biežums samazinājās līdz 11,3 % (9 no 80 pacientiem) prazugrela grupā un 3,3 % (3 no 90 pacientiem) klopidogrela grupā. Vairāk nekā 7 dienas pēc zāļu lietošanas pārtraukšanas ar KAŠ saistītas asiņošanas biežums abās ārstēšanas grupās bija vienāds (skatīt apakšpunktu 4.4).

#### **b) Nevēlamo blakusparādību kopsavilkums tabulas veidā**

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

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

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

#### **2. tabula. Ar asiņošanu saistītas un citas nevēlamās blakusparādības**

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

saistītas komplikācijas				
-------------------------	--	--	--	--

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

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

\* IKA = intrakraniāla asiņošana.

## 4.9 Pārdozēšana

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

## 5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

### 5.1 Farmakodinamiskās īpašības

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

#### *Farmakodinamika*

Prazugrels inhibē trombocītu aktivāciju un agregāciju, tā aktīvajam metabolītam neatgriezeniski saistoties pie P2Y<sub>12</sub> tipa ADF receptoriem uz trombocītiem. Tā kā trombocīti ir iesaistīti aterosklerozes trombotisko komplikāciju izraisīšanā un/vai attīstībā, trombocītu funkcijas kavēšana var samazināt kardiovaskulāru gadījumu, piemēram, nāves, miokarda infarkta vai insulta biežumu.

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

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

**Klopidogrels:** pēc 75 mg klopidogrela lietošanas vienreiz dienā 10 dienu garumā 40 veseli indivīdi pārgāja uz 10 mg prazugrela lietošanu vienreiz dienā ar piesātinošo devu 60 mg vai bez tās. Ar prazugrelu novēroja identisku vai izteiktāku trombocītu agregācijas inhibīciju. Tieša pāreja uz 60 mg piesātinošo devu radīja visstraujāko izteiktākas trombocītu agregācijas inhibīcijas sākumu. Pēc klopidogrela 900 mg piesātinošās devas lietošanas (kopā ar ASS), 56 indivīdi ar AKS tika 14 dienas ārstēti vai nu ar 10 mg prazugrela vienreiz dienā vai 150 mg klopidogrela vienreiz dienā, pēc tam nākamajās 14 dienās pārejot attiecīgi uz 150 mg klopidogrela vai 10 mg prazugrela. Izteiktāka trombocītu agregācijas inhibīcija tika novērota pacientiem, kuri pārgāja uz 10 mg

prazugrela, salīdzinot ar pacientiem, kuri tika ārstēti ar 150 mg klopidogrela. Dati par tiešu pāreju no klopidogrela piesātinošās devas uz prazugrela piesātinošo devu nav pieejami.

### Efektivitāte un drošība akūta koronārā sindroma (AKS) gadījumā

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

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

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

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

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

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

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

### 3. tabula. Pacienti ar iznākuma gadījumiem TRITON primārajā analīzē

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

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

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

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

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

miokarda infarktu mazāk un par 5 pacientiem ar masīvu asiņošanu (pēc TIMI), kas nebija saistīta ar KAŠ, vairāk, salīdzinot ar pacientiem, kurus ārstēja ar klopidogrelu.

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

## 5.2 Farmakokinētiskās īpašības

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

### Uzsūkšanās

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

### Izkliede

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

### Metabolisms

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

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

### Eliminācija

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

### Īpašas pacientu grupas

Gados vecāki pacienti: pētījumā, kurā piedalījās veseli cilvēki 20 – 80 gadu vecumā, vecums būtiski neietekmēja prazugrela farmakokinētiku vai tā spēju inhibēt trombocītu agregāciju. Lielā 3. fāzes klīniskajā pētījumā aktīvā metabolīta vidējais prognozētais efekts (AUC) ļoti veciem pacientiem ( $\geq 75$  gadi) bija par 19 % lielāks nekā pacientiem, kuru vecums bija  $< 75$  gadi. Ņemot vērā iespējamo asiņošanas risku šajā populācijā, prazugrels piesardzīgi jālieto pacientiem, kuru vecums ir  $\geq 75$  gadi (skatīt apakšpunktus 4.2 un 4.4).

Aknu darbības traucējumi: pacientiem ar viegli vai mēreni pavājinātu aknu darbību (*Child-Pugh A* vai *B* kategorija) devas pielāgošana nav nepieciešama. Pacientiem ar viegļiem līdz mēreniem aknu darbības traucējumiem prazugrela farmakokinētika un tā spēja inhibēt trombocītu agregāciju bija tāda pati kā veseliem indivīdiem. Prazugrela farmakokinētika un farmakodinamika pacientiem ar izteikti pavājinātu aknu darbību nav

pēfīta. Prazugrelu nedrīkst lietot pacientiem ar izteiktiem aknu darbības traucējumiem (skatīt apakšpunktu 4. 3).

*Nieru darbības traucējumi:* pacientiem ar nieru darbības traucējumiem, tostarp pacientiem ar nieru slimību terminālā stadijā (NSTS), devas pielāgošana nav nepieciešama. Pacientiem ar mēreniem nieru darbības traucējumiem (GFĀ 30–<50 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) prazugrela farmakokinētika un tā spēja inhibēt trombocītu agregāciju bija tāda pati kā veseliem indivīdiem. Arī pacientiem ar NSTS, kam bija nepieciešama hemodialīze, prazugrela izraisītā trombocītu agregācijas inhibīcija bija tāda pati kā veseliem indivīdiem, lai gan pacientiem ar NSTS bija attiecīgi par 51 % un 42 % zemāka aktīvā metabolīta C<sub>max</sub> un AUC.

*Ķermeņa masa:* prazugrela aktīvā metabolīta vidējais efekts (AUC) veseliem cilvēkiem un pacientiem ar ķermeņa masu <60 kg ir aptuveni par 30 – 40 % lielāks nekā pacientiem ar ķermeņa masu ≥60 kg. Iespējamā asiņošanas riska dēļ šajā populācijā prazugrels pacientiem ar ķermeņa masu <60 kg jālieto piesardzīgi (skatīt apakšpunktu 4.4).

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

*Dzimums:* runājot par veseliem indivīdiem, prazugrela farmakokinētika vīriešiem un sievietēm ir vienāda.

*Bērni un pusaudži:* prazugrela farmakokinētika un farmakodinamika bērniem nav novērtēta (skatīt apakšpunktu 4.2).

### 5.3 Preklīniskie dati par drošību

Ne-klīniskajos standartpētījumos iegūtie dati par farmakoloģisko drošību, atkārtotu devu toksicitāti, genotoksicitāti, iespējamu kancerogenitāti un toksisku ietekmi uz reproduktivitāti neliecina par īpašu risku cilvēkam. Ne-klīniskos pētījumos ietekmi novēroja vienīgi ar tādu vielas daudzumu, kas ievērojami pārsniedza maksimālo iedarbību cilvēkiem; tas norādīja uz datu maznozīmīgumu attiecībā uz klīnisku lietošanu.

Embriofetālās attīstības toksikoloģijas pētījumos ar žurkām un trušiem netika konstatēta kroplību veidošanās prazugrela dēļ. Ar ļoti lielu devu (>240 reižu pārsniedzot cilvēkiem ieteikto balstdevu dienā, rēķinot mg/m<sup>2</sup>), kas ietekmēja māfītes ķermeņa masu un/vai barības uzņemšanu, novēroja nedaudz samazinātu mazuļu svaru (salīdzinājumā ar kontroles grupu). Pre- un postnatālajos pētījumos ar žurkām māfītes ārstēšana neietekmēja atvašu reproduktīvo attīstību, lietojot devas, kas līdz pat 240 reižu pārsniedza cilvēkam ieteikto dienas balstdevu (rēķinot mg/m<sup>2</sup>).

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

## 6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

### 6.1 Palīgvielu saraksts

Tabletes kodols:  
Mikrokristāliskā celuloze  
Mannīts (E421)  
Kroskarmelozes nātrija sāls  
Hipromeloze (E464)  
Magnija stearāts  
Apvalks:  
Laktozes monohidrāts  
Hipromeloze (E464)  
Titāna dioksīds (E171)  
Triacetīns (E1518)  
Dzeltenais dzelzs oksīds (E172)  
Talks

## **6.2 Nesaderība**

Nav piemērojama.

## **6.3 Uzglabāšanas laiks**

2 gadi.

## **6.4 Īpaši uzglabāšanas nosacījumi**

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

## **6.5 Iepakojuma veids un saturs**

Alumīnijas folijas blisteri kastītēs, kurās ir 14, 28, 30, 30 (x 1), 56, 84, 90 (x 1) vai 98 tabletes.  
Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

## **6.6 Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai**

Nav īpašu prasību.

## **7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS**

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

## **8. REĢISTRĀCIJAS NUMURS(I)**

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. REĢISTRĀCIJAS / PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS**

2009. gada 25. februāris

**10. TEKSTA PĒDĒJĀS PĀRSKATĪŠANAS DATUMS**

{MM/GGGG}

## 1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Efient 10 mg apvalkotās tabletes.

## 2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Katra tablete satur 10 mg prazugrela (*prasugrel*) (hidrohlorīda veidā).  
Palīgviela: katra tablete satur 2,1 mg laktozes.

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt apakšpunktā 6.1.

## 3. ZĀĻU FORMA

Apvalkotā tablete (tablete).

Smilškrāsas, uz abām pusēm vērstas bultas formā veidotas tabletes ar iespaidumu "10 MG" vienā pusē un "4759" otrā pusē.

## 4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

### 4.1 Terapeitiskās indikācijas

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

Sīkāku informāciju skat. apakšpunktā 5.1.

### 4.3 Devas un lietošanas veids

#### Devas

#### Pieaugušie

Efient jāsāk lietot ar vienreizēju 60 mg piesātinošo devu, pēc tam lietojot 10 mg vienreiz dienā. Pacientiem, kuri lieto Efient, katru dienu jālieto arī ASS (75 – 325 mg).

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

#### Pacienti, vecāki par ≥ 75 gadiem

Efient parasti neiesaka lietot pacientiem pēc ≥ 75 gadu vecuma. Ja pēc tam, kad ārstējošais ārsts ir rūpīgi izvērtējis individuālo ieguvuma un riska attiecību (skatīt apakšpunktu 4.4) un, ārstēšana ≥ 75 gadus vecu pacientu grupā tiek uzskatīta par nepieciešamu, pēc 60 mg piesātinošās devas ir jāparaksta samazināta 5 mg balstdeva. Pacientiem ≥ 75 gadu vecumā ir lielāka jutība pret asiņošanu un lielāka prazugrela aktīvā metabolīta kopējā iedarbība (skatīt apakšpunktu 4.4, 4.8, 5.1 un 5.2). Pierādījumi par 5 mg devu balsfīti tikai uz

farmakodinamikas/farmakokinētikas analīzēm, un pašlaik nav klīnisku datu par šīs devas lietošanas drošumu  $\geq$  75 gadus vecu pacientu grupā.

#### Pacienti ar ķermeņa masu <60 kg

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

#### Nieru darbības traucējumi

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

#### Aknu darbības traucējumi

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

#### Bērni un pusaudži

Efient nav ieteicams lietošanai bērniem līdz 18 gadu vecumam, jo nav pietiekamas informācijas par drošību un efektivitāti.

#### Lietošanas veids

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

### **4.3 Kontrindikācijas**

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

Aktīva, neparasta asiņošana.

Insults vai transitīva išēmiska lēkme (TIL) anamnēzē.

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

### **4.4 Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā**

#### Asiņošanas risks

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

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

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

trombocītu pārļiešana.

Efient parasti neiesaka lietot pacientiem pēc 75 gadu vecuma, un to var darīt vienīgi, ievērojot piesardzību un tad, ja pēc individuālā ieguvuma un riska rūpīgas izvērtēšanas ārstējošais ārsts konstatē, ka išēmisku notikumu profilakses ieguvums atsver nopietnas asiņošanas risku. 3. fāzes klīniskajā pētījumā šiem pacientiem bija lielāks asiņošanas, tostarp asiņošanas ar letālu iznākumu, risks, salīdzinot ar pacientiem, kas jaunāki par 75 gadiem. Ja zāles tiek parakstītas, jālieto mazākā balstdeva, proti, 5 mg; 10 mg balstdeva nav ieteicama (skatīt apakšpunktu 4.2 un 4.8).

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

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

#### Kirurgiskas operācijas

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

#### Paaugstināta jutība, ieskaitot angioneirotisko tūsku

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

#### Trombotiska trombocitopēniskā purpura (TTP)

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

#### Laktoze

Efient nedrīkst lietot pacientiem ar retu iedzimtu galaktozes nepanesību, Lapp laktāzes deficītu vai glikozes-galaktozes malabsorbciju.

### **4.5 Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi**

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

*Nesteroīdie pretiekaisuma līdzekļi (NPL):* vienlaicīga lietošana ar ilgstoši lietotiem NPL nav pētīta. Ņemot vērā iespējamo palielināto asiņošanas risku, ilgstoši lietojami NPL (tostarp COX-2 inhibitori) un Efient vienlaikus jālieto piesardzīgi (skatīt apakšpunktu 4.4).

Efient var lietot vienlaikus ar zālēm, ko metabolizē citohroma P450 enzīmi (tostarp statīni), vai zālēm, kas ir citohroma P450 enzīmu induktori vai inhibitori. Efient var arī lietot vienlaikus ar ASS, heparīnu, digoksīnu un zālēm, kas paaugstina kuņģa pH, tostarp protonu sūkņa inhibitoriem un H<sub>2</sub> blokatoriem. Lai gan īpaši mijiedarbības pētījumi nav veikti, Efient 3. fāzes klīniskajā pētījumā ir lietots kopā ar mazmolekulāru heparīnu,

bivalirudīnu un GP IIb/IIIa inhibitoriem (informācija par lietotā GP IIb/IIIa inhibitora veidu nav pieejama), un klīniski nozīmīgas nevēlamas mijiedarbības pazīmes nav konstatētas.

#### Citu zāļu ietekme uz Efient

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

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

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

*Zāles, kas paaugstina kuņģa pH*: vienlaikus ikdienā lietojot ranitidīnu (H<sub>2</sub> blokators) vai lansoprazolu (protonu sūkņa inhibitors), prazugrela aktīvā metabolīta AUC un T<sub>max</sub> nemainījās, taču C<sub>max</sub> samazinājās attiecīgi par 14 % un 29 %. 3. fāzes klīniskajā pētījumā Efient lietoja, neņemot vērā protonu sūkņa inhibitora vai H<sub>2</sub> blokatora vienlaicīgu lietošanu. Visātrāko darbības sākumu var panākt, lietojot 60 mg prazugrela piesātinošo devu bez vienlaicīgas protonu sūkņa inhibitoru lietošanas.

*CYP3A inhibitori*: ketokonazols (400 mg dienā), selektīvs un spēcīgs CYP3A4 un CYP3A5 inhibitors, neietekmēja prazugrela mediēto trombocītu agregācijas inhibīciju vai prazugrela aktīvā metabolīta AUC un T<sub>max</sub>, bet par 34 - 46 % samazināja C<sub>max</sub>. Šī iemesla dēļ CYP3A inhibitoriem, piemēram, azolu pretsēnīšu līdzekļiem, HIV proteāzes inhibitoriem, klaritromicīnam, telitromicīnam, verapamilam, diltiazemam, indinaviram, ciprofloksacīnam un greipfrūtu sulai nav paredzama būtiska ietekme uz aktīvā metabolīta farmakokinētiku.

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

#### Efient ietekme uz citām zālēm

*Digoksīns*: prazugrelam nepiemīt klīniski nozīmīga ietekme uz digoksīna farmakokinētiku.

*Zāles, ko metabolizē CYP2C9*: prazugrels neinhibēja CYP2C9 un neietekmēja S-varfarīna farmakokinētiku. Ņemot vērā iespējamo palielināto asiņošanas risku, varfarīns un Efient vienlaikus jālieto piesardzīgi (skatīt apakšpunktu 4.4).

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

## **4.6 Fertilitāte, grūtniecība un zīdīšanas periods**

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

Pētījumi ar dzīvniekiem tiešu kaitīgu ietekmi uz grūtniecību, embrionālo/augļa attīstību, dzemdībām vai

pēcdzemdību attīstību neuzrāda (skatīt apakšpunktu 5.3). Tā kā dzīvnieku reprodukcijas pētījumi ne vienmēr ļauj prognozēt atbildes reakciju cilvēkiem, Efient grūtniecības laikā drīkst lietot vienīgi tad, ja paredzamais ieguvums mātei atsver iespējamo risku auglim.

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

Prazugrels neietekmēja žurku tēviņu un mātišu auglību, iekšķīgi lietojot devās, kas 240 reizi pārsniedza ieteicamo dienas balstdevu cilvēkiem (rēķinot mg/m<sup>2</sup>).

#### **4.7 Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus**

Nav veikti pētījumi, lai novērtētu ietekmi uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus. Prazugrels neietekmē vai nedaudz ietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus.

#### **4.9 Nevēlamās blakusparādības**

##### ***a) Drošības īpašību apkopojums***

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

##### *Asiņošana*

##### *Ar koronāro artēriju šuntēšanu (KAŠ) nesaistīta asiņošana*

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

1. tabula. Ar KAŠ nesaistītas asiņošanas biežums<sup>a</sup> (% pacientu)

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

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

b Ja nepieciešams, tika pielietotas citas standarta terapijas.

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

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

e IKA = intrakraniāla asiņošana.

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

### Pacienti, vecāki par ≥ 75 gadiem

3. fāzes klīniskajā pētījumā ar KAŠ nesaistītas masīvas vai nelielas asiņošanas (pēc TIMI) biežums divās vecuma grupās bija šāds.

Vecums	Prazugrels	Klopidogrels
≥75 gadi (N=1785)	9,0 % (1,0 % ar letālu iznākumu)	6,9 % (0,1 % ar letālu iznākumu)
<75 gadi (N=11672)	3,8 % (0,2 % ar letālu iznākumu)	2,9 % (0,1 % ar letālu iznākumu)

### Pacienti ar ķermeņa masu < 60 kg

3. fāzes klīniskajā pētījumā ar KAŠ nesaistītas masīvas vai nelielas (pēc TIMI) asiņošanas biežums divās ķermeņa masas grupās bija šāds.

Ķermeņa masa	Prazugrels	Klopidogrels
<60 kg (N=664)	10,1 % (0 % ar letālu iznākumu)	6,5 % (0,3 % ar letālu iznākumu)
≥60 kg (N=12672)	4,2 % (0,3 % ar letālu iznākumu)	3,3 % (0,1 % ar letālu iznākumu)

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

Ar KAŠ saistīta asiņošana

3. fāzes klīniskajā pētījumā tā laikā KAŠ veica 437 pacientiem. Starp tiem ar KAŠ saistītas masīvas vai neliela apjoma asiņošanas (pēc TIMI) biežums bija 14,1 % prazugrela grupā un 4,5 % klopidogrela grupā. Lielāks asiņošanas risks ar prazugrelu ārstētajiem pacientiem saglabājās līdz 7 dienām ilgi pēc pēdējās pētāmo zāļu devas. Pacientiem, kuri 3 dienu laikā pirms KAŠ saņēma tienopiridīnu, masīvas vai neliela apjoma asiņošanas biežums (pēc TIMI) bija 26,7 % (12 no 45 pacientiem) prazugrela grupā un 5,0 % (3 no 60 pacientiem) klopidogrela grupā. Pacientiem, kuri pēdējo tienopiridīna devu saņēma 4 – 7 dienas pirms KAŠ, šis biežums samazinājās līdz 11,3 % (9 no 80 pacientiem) prazugrela grupā un 3,3 % (3 no 90 pacientiem) klopidogrela grupā. Vairāk nekā 7 dienas pēc zāļu lietošanas pārtraukšanas ar KAŠ saistītas asiņošanas biežums abās ārstēšanas grupās bija vienāds (skatīt apakšpunktu 4.4).

**b) Nevēlamo blakusparādību kopsavilkums tabulas veidā**

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

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

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

**2. tabula. Ar asiņošanu saistītas un citas nevēlamās blakusparādības**

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

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

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

\* IKA = intrakraniāla asiņošana.

#### 4.9 Pārdozēšana

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

### 5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

#### 5.1 Farmakodinamiskās īpašības

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

##### Farmakodinamika

Prazugrels inhibē trombocītu aktivāciju un agregāciju, tā aktīvajam metabolītam neatgriezeniski saistoties pie P2Y<sub>12</sub> tipa ADF receptoriem uz trombocītiem. Tā kā trombocīti ir iesaistīti aterosklerozes trombotisko komplikāciju izraisīšanā un/vai attīstībā, trombocītu funkcijas kavēšana var samazināt kardiovaskulāru gadījumu, piemēram, nāves, miokarda infarkta vai insulta biežumu.

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

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

Klopidogrels: pēc 75 mg klopidogrela lietošanas vienreiz dienā 10 dienu garumā 40 veseli indivīdi pārgāja uz 10 mg prazugrela lietošanu vienreiz dienā ar piesātinošo devu 60 mg vai bez tās. Ar prazugrelu novēroja identisku vai izteiktāku trombocītu agregācijas inhibīciju. Tieša pāreja uz 60 mg piesātinošo devu radīja visstraujāko izteiktākas trombocītu agregācijas inhibīcijas sākumu. Pēc klopidogrela 900 mg piesātinošās devas lietošanas (kopā ar ASS), 56 indivīdi ar AKS tika 14 dienas ārstēti vai nu ar 10 mg prazugrela vienreiz dienā vai 150 mg klopidogrela vienreiz dienā, pēc tam nākamajās 14 dienās pārejot attiecīgi uz 150 mg klopidogrela vai 10 mg prazugrela. Izteiktāka trombocītu agregācijas inhibīcija tika novērota pacientiem, kuri pārgāja uz 10 mg prazugrela, salīdzinot ar pacientiem, kuri tika ārstēti ar 150 mg klopidogrela. Dati par tiešu pāreju no klopidogrela piesātinošās devas uz prazugrela piesātinošo devu nav pieejami.

### Efektivitāte un drošība akūta koronārā sindroma (AKS) gadījumā

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

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

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

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

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

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

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

### 3. tabula. Pacienti ar iznākuma gadījumiem TRITON primārajā analizē

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

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

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

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

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

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

## 5.2 Farmakokinētiskās īpašības

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

### Uzsūkšanās

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

### Izkliede

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

### Metabolisms

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

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

### Eliminācija

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

### Īpašas pacientu grupas

Gados vecāki pacienti: pētījumā, kurā piedalījās veseli cilvēki 20 – 80 gadu vecumā, vecums būtiski neietekmēja prazugrela farmakokinētiku vai tā spēju inhibēt trombocītu agregāciju. Lielā 3. fāzes klīniskajā pētījumā aktīvā metabolīta vidējais prognozētais efekts (AUC) ļoti veciem pacientiem ( $\geq 75$  gadi) bija par 19 % lielāks nekā pacientiem, kuru vecums bija  $< 75$  gadi. Ņemot vērā iespējamo asiņošanas risku šajā populācijā, prazugrels piesardzīgi jālieto pacientiem, kuru vecums ir  $\geq 75$  gadi (skatīt apakšpunktu 4.2 un 4.4).

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

Nieru darbības traucējumi: pacientiem ar nieru darbības traucējumiem, tostarp pacientiem ar nieru slimību

terminālā stadijā (NSTS), devas pielāgošana nav nepieciešama. Pacienti ar mēreniem nieru darbības traucējumiem (GFĀ 30–<50 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) prazugrela farmakokinētika un tā spēja inhibēt trombocītu agregāciju bija tāda pati kā veseliem indivīdiem. Arī pacientiem ar NSTS, kam bija nepieciešama hemodialīze, prazugrela izraisītā trombocītu agregācijas inhibīcija bija tāda pati kā veseliem indivīdiem, lai gan pacientiem ar NSTS bija attiecīgi par 51 % un 42 % zemāka aktīvā metabolīta C<sub>max</sub> un AUC.

Kermeņa masa: prazugrela aktīvā metabolīta vidējais efekts (AUC) veseliem cilvēkiem un pacientiem ar ķermeņa masu <60 kg ir aptuveni par 30 – 40 % lielāks nekā pacientiem ar ķermeņa masu ≥60 kg. Iespējamā asiņošanas riska dēļ šajā populācijā prazugrels pacientiem ar ķermeņa masu <60 kg jālieto piesardzīgi (skatīt apakšpunktu 4.4).

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

Dzimums: runājot par veseliem indivīdiem, prazugrela farmakokinētika vīriešiem un sievietēm ir vienāda.

Bērni un pusaudži: prazugrela farmakokinētika un farmakodinamika bērniem nav novērtēta (skatīt apakšpunktu 4.2).

### 5.3 Preklīniskie dati par drošību

Ne-klīniskajos standartpētījumos iegūtie dati par farmakoloģisko drošību, atkārtotu devu toksicitāti, genotoksicitāti, iespējamu kancerogenitāti un toksisku ietekmi uz reproduktivitāti neliecina par īpašu risku cilvēkam. Neklīniskos pētījumos ietekmi novēroja vienīgi ar tādu vielas daudzumu, kas ievērojami pārsniedza maksimālo iedarbību cilvēkiem; tas norādīja uz datu maznozīmīgumu attiecībā uz klīnisku lietošanu.

Embriofetālās attīstības toksikoloģijas pētījumos ar žurkām un trušiem netika konstatēta kroplību veidošanās prazugrela dēļ. Ar ļoti lielu devu (>240 reizu pārsniedzot cilvēkiem ieteikto balstdevu dienā, rēķinot mg/m<sup>2</sup>), kas ietekmēja mātītes ķermeņa masu un/vai barības uzņemšanu, novēroja nedaudz samazinātu mazuļu svaru (salīdzinājumā ar kontroles grupu). Pre- un postnatālajos pētījumos ar žurkām mātītes ārstēšana neietekmēja atvašu reproduktīvo attīstību, lietojot devas, kas līdz pat 240 reizu pārsniedza cilvēkam ieteikto dienas balstdevu (rēķinot mg/m<sup>2</sup>).

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

## 6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

### 6.1 Palīgvielu saraksts

Tabletes kodols:  
Mikrokristāliskā celuloze  
Mannīts (E421)  
Kroskarmelozes nātrija sāls

Hipromeloze (E464)  
Magnija stearāts  
Apvalks:  
Laktozes monohidrāts  
Hipromeloze (E464)  
Titāna dioksīds (E171)  
Triacetīns (E1518)  
Sarkanais dzelzs oksīds (E172)  
Dzeltenais dzelzs oksīds (E172)  
Talks

## **6.2 Nesaderība**

Nav piemērojama.

## **6.3 Uzglabāšanas laiks**

2 gadi.

## **6.4 Īpaši uzglabāšanas nosacījumi**

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

## **6.6 Iepakojuma veids un saturs**

Alumīnijas folijas blisteri kastītēs, kurās ir 14, 28, 30, 30 (x 1), 56, 84, 90 (x 1) vai 98 tabletes.  
Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

## **6.6 Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai**

Nav īpašu prasību.

## **7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS**

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

## **8. REĢISTRĀCIJAS NUMURS(I)**

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. REĢISTRĀCIJAS / PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS**

2009. gada 25. februāris

**10. TEKSTA PĒDĒJĀS PĀRSKATĪŠANAS DATUMS**

{MM/GGGG}

## **PIELIKUMS II**

- A. RAŽOŠANAS LICENCES ĪPAŠNIEKS, KURŠ ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI**
- B. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NOSACĪJUMI**

## A. RAŽOŠANAS LICENCES ĪPAŠNIEKS, KURŠ ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI

Ražotāja, kas atbild par sērijas izlaidi, nosaukums un adrese

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

## B. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NOSACĪJUMI

### • NOSACĪJUMI UN IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ PIEGĀDI UN LIETOŠANU, KAS UZLIKTI REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKAM

Recepšu zāles.

### • NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ŠO ZĀĻU LIETOŠANU

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

Mācību materiālam jāietver:

- zāļu apraksta kopija,
- īpaša uzmanība jāpievērš šādiem faktiem:
  - smagas, hemorāģiskas blakusparādības biežāk ir pacientiem  $\geq 75$  gadu vecumā (arī letālas blakusparādības) vai tiem, kuri sver  $< 60$  kg,
  - ārstēšana ar prazugrelu parasti nav ieteicama  $\geq 75$  gadus veciem pacientiem,
  - ja pēc tam, kad ārstējošais ārsts ir rūpīgi izvērtējis individuālo ieguvuma un riska attiecību un ārstēšana  $\geq 75$  gadus vecu pacientu grupā tiek uzskatīta par nepieciešamu, pēc 60 mg piesātinošās devas ir jāparaksta samazināta 5 mg balstdeva;
  - pacientiem, kuri sver  $< 60$  kg, jālieto samazināta balstdeva 5 mg;
  - pierādījumi par 5 mg devu balstīti tikai uz FK/FD analizēm, un pašlaik nav klīnisku datu par šīs devas lietošanas drošumu apakšgrupās ar risku.

### • CITI NOSACĪJUMI

*Farmakovigilances sistēma*

Reģistrācijas apliecības īpašniekam ir jānodrošina, lai pirms zāļu nonākšanas tirgū un zāļu tirdzniecības laikā būtu ieviesta un darbotos farmakovigilances sistēma, kas uzrādīta Reģistrācijas dokumentācijas modulī 1.8.1.

*Riska vadības plāns*

Reģistrācijas apliecības īpašnieks apņemas veikt pētījumus un papildu farmakovigilances aktivitātes, kas norādītas Farmakovigilances plānā, par kuru panākta vienošanās un kas aprakstītas reģistrācijas pieteikuma 1.8.2. moduļa Riska vadības plāna (*Risk Management Plan*; RMP) 1.4 pārskatītajā variantā, kā arī visos turpmākajos ar CHMP saskaņotajos RMP atjauninājumos.

Saskaņā ar CHMP Vadlīnijām par Riska vadības sistēmām cilvēkiem paredzētām zālēm, atjaunotais RMP jāiesniedz vienlaikus ar nākamo periodiski atjaunojamo drošuma ziņojumu (*Periodic Safety Update Report*; PSUR).

Turklāt, atjaunots RMP jāiesniedz,

- kad saņemta jauna informācija, kas varētu iespaidot pašreiz spēkā esošās drošuma specifikācijas, Farmakovigilances plānu vai riska mazināšanas aktivitātes;
- 60 dienu laikā pēc svarīga (farmakovigilances vai riska mazināšanas) atskaites punkta sasniegšanas;
- pēc EMEA pieprasījuma.

**PIELIKUMS III**

**MARĶĒJUMA TEKSTS UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJA**

## **A. MARĶĒJUMA TEKSTS**

**INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA**

**5 mg APVALKOTO TABLEŠU KĀRBIŅA**

**1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Efient 5 mg apvalkotās tabletes  
prasugrel

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

Katra tablete satur 5 mg prazugrela (hidrohlorīda veidā)

**3. PALĪGVIELU SARAKSTS**

Satur laktozi. Sīkāku informāciju skat. lietošanas instrukcijā.

**4. ZĀĻU FORMA UN SATURS**

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

**5. LIETOŠANAS METODE UN IEVADĪŠANAS VEIDS**

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.  
Iekšķīgai lietošanai

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

Uzglabāt bērniem nepieejamā un neredzamā vietā.

**7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS**

**8. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

Der. līdz:

**9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI**

Uzglabāt oriģinālajā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas un mitruma.

**10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM (JA PIEMĒROJAMS)****11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

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

**12. REĢISTRĀCIJAS NUMURS(I)**

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

**13. SĒRIJAS NUMURS**

Sērija

**14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**

Recepšu zāles.

**15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU****16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

Efient 5 mg

**MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ BLISTERA VAI PLĀKSNĪTES**

**5 mg APVALKOTO TABLEŠU BLISTERS**

**1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Efient 5 mg apvalkotās tabletes  
prasugrel

**2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS**

Lilly

**3. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

EXP:

**4. SĒRIJAS NUMURS**

Lot:

**5. CITA**

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

## **INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA**

### **10 mg APVALKOTO TABLEŠU KĀRBIŅA**

#### **1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Efient 10 mg apvalkotās tabletes  
prasugrel

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

Katra tablete satur 10 mg prazugrela (hidrohlorīda veidā)

#### **3. PALĪGVIELU SARAKSTS**

Satur laktozi. Sīkāku informāciju skat. lietošanas instrukcijā.

#### **4. ZĀĻU FORMA UN SATURS**

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

#### **5. LIETOŠANAS METODE UN IEVADĪŠANAS VEIDS**

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

Iekšķīgai lietošanai

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

Uzglabāt bērniem nepieejamā un neredzamā vietā.

#### **7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS**

**8 DERĪGUMA TERMIŅŠ**

Der. līdz:

**9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI**

Uzglabāt oriģinālajā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas un mitruma.

**10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM (JA PIEMĒROJAMS)****11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

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

**12. REĢISTRĀCIJAS NUMURS(I)**

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

**13. SĒRIJAS NUMURS**

Sērija

**14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**

Recepšu zāles.

**15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU****16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

Efient 10 mg

**MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ BLISTERA VAI PLĀKSNĪTES**

**10 mg APVALKOTO TABLEŠU BLISTERS**

**1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Efient 10 mg apvalkotās tabletes  
prasugrel

**2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS**

Lilly

**3. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

EXP:

**4. SĒRIJAS NUMURS**

Lot:

**5. CITA**

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

## **B. LIETOŠANAS INSTRUKCIJA**

## LIETOŠANAS INSTRUKCIJA: INFORMĀCIJA ZĀĻU LIETOTĀJAM

### **Efient 10 mg apvalkotās tabletes** **Efient 5 mg apvalkotās tabletes** Prasugrel

#### **Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju.**

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicājiet ārstam vai farmaceitam.
- Šīs zāles ir parakstītas Jums. Nedodiet to citiem. Tās var nodarīt ļaunumu pat tad, ja šiem cilvēkiem ir līdzīgi simptomi.
- Ja Jūs novērojat jebkādas blakusparādības, kas šajā instrukcijā nav minētas, vai kāda no minētajām blakusparādībām Jums izpaužas smagi, lūdzu, izstāstiet to savam ārstam vai farmaceitam.

Šajā instrukcijā varat uzzināt:

1. Kas ir Efient un kādam nolūkam to lieto
2. Pirms Efient lietošanas
3. Kā lietot Efient
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt Efient
6. Sīkāka informācija

### **1. KAS IR EFIENT UN KĀDAM NOLŪKAM TO LIETO**

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

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

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

### **2. PIRMS EFIENT LIETOŠANAS**

#### **Nelietojiet Efient šādos gadījumos**

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

### **Īpaša piesardzība, lietojot Efient, nepieciešama šādos gadījumos**

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

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

### **Efient lietošanas laikā**

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

### **Citu zāļu lietošana**

Pastāstiet ārstam vai farmaceitam par visām zālēm, kuras lietojat vai pēdējā laikā esat lietojis, ieskaitot zāles, ko var iegādāties bez receptes, uztura bagātinātājus un augu valsts līdzekļus. Īpaši svarīgi ir pastāstīt ārstam, ja Jūs tiekat ārstēti ar klopidoģrelu (trombocītu agregācijas inhibitori), varfarīnu (antikoagulants), vai nesteroīdajiem pretiekaisuma līdzekļiem sāpju un drudža novēršanai (piemēram, ibuprofēns, naproksēns, etorikoksibs). Lietojot kopā ar Efient, šīs zāles var palielināt asiņošanas risku.

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

### **Efient lietošana kopā ar uzturu**

Efient var lietot ēšanas laikā vai neatkarīgi no tās.

### **Grūtniecība un zīdīšanas periods**

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

Zīdīšanas periodā pirms jebkuru zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu.

### **Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana**

Nav veikti pētījumi, lai novērtētu Efient ietekmi uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus. Nav domājams, ka Efient varētu ietekmēt Jūsu spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus.

### **Svarīga informācija par kādu no Efient sastāvdaļām**

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

## **3. KĀ LIETOT EFIENT**

Vienmēr lietojiet Efient tieši tā, kā ārsts Jums stāstījis. Neskaidrību gadījumā vaicājiet ārstam vai farmaceitam.

Jūsu ārsts pastāstīs, cik daudz Efient tablešu Jums jālieto. Parastā Efient deva ir 10 mg dienā. Jūs sāksit ārstēšanu ar vienreizēju 60 mg devu.

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

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

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

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

Efient nedrīkst lietot bērniem un pusaudžiem līdz 18 gadu vecumam.

### **Ja esat lietojis Efient vairāk nekā noteikts**

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

### **Ja esat aizmirsis lietot Efient**

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

### **Ja Jūs pārtraucat lietot Efient**

Nepārtrauciet lietot Efient bez ārsta ziņas. Ir ļoti svarīgi, lai pirms Efient lietošanas pārtraukšanas Jūs konsultētos ar ārstu, jo gan riski, gan ieguvumi ir balstīti uz zāļu regulāru lietošanu.

Ja Jums ir kādi jautājumi par šī produkta lietošanu, jautājiet savam ārstam vai farmaceitam.

## **4. IESPĒJAMĀS BLAKUSPARĀDĪBAS**

Tāpat kā citas zāles, Efient var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas.

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

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

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

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

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

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

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

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

*Biežas blakusparādības (rodas 1 – 10 zāļu lietotājiem no 100)*

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

*Retākas blakusparādības (rodas 1 – 10 zāļu lietotājiem no 1000)*

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

*Retas blakusparādības (rodas 1 – 10 zāļu lietotājiem no 10 000)*

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

Ja Jūs novērojat jebkādas blakusparādības, kas šajā instrukcijā nav minētas, vai kāda no minētajām blakusparādībām Jums izpaužas smagi, lūdzu, izstāstiet to savam ārstam vai farmaceitam.

## 5. KĀ UZGLABĀT EFIENT

Uzglabāt bērniem nepieejamā un neredzamā vietā.

Nelietot Efient pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz blistera un kartona kārbīņas pēc "Der. līdz". Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.

Uzglabāt oriģinālajā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas un mitruma.

Zāles nedrīkst izmest kopā ar sadzīves atkritumiem vai kanalizācijā. Vaicājiet farmaceitam par nevajadzīgo zāļu likvidēšanu. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtējo vidi.

## 6. SĪKĀKA INFORMĀCIJA

### Ko Efient satur

Aktīvā viela ir prazugrels.

Efient 10 mg: katra tablete satur 10 mg prazugrela (hidrohlorīda veidā).

Efient 5 mg: katra tablete satur 5 mg prazugrela (hidrohlorīda veidā).

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

### Efient ārējais izskats un iepakojums

Efient 10 mg: smilškrāsas, uz abām pusēm vērstas bultas formā veidotas tabletes ar iespaidumu "10 MG" vienā pusē un "4759" otrā pusē.

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

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

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

### Reģistrācijas apliecības īpašnieks

Eli Lilly Nederland BV

Grootslag 1 – 5

NL-3991 RA, Houten

Nīderlande

### Ražotājs:

Lilly S.A.

Avda. de la Industria 30

28108 Alcobendas

Madrid

Spānija

Lai iegūtu papildus informāciju par šīm zālēm, lūdzam sazināties ar Reģistrācijas apliecības īpašnieka vietējo pārstāvniecību:

**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**

Daiichi Sankyo Europe GmbH  
Tel: +49 (0) 89 7808 0

**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: +371 6 817 280

**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

**Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi akceptēta**Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras mājas lapā <http://www.ema.europa.eu>