

ANEKS I

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Efient 5 mg tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletką zawiera 5 mg prasugrelu (w postaci chlorowodoru).

Substancja pomocnicza: Każda tabletką zawiera 2,7 mg laktozy.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletką powlekana (tabletką).

Żółte tabletki w kształcie dwóch połączonych strzałek, z wytłoczeniem „5 MG” na jednej stronie i „4760” na drugiej stronie.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Efient w skojarzeniu z kwasem acetylosalicylowym (ang. ASA) jest wskazany w celu zapobiegania zdarzeniom sercowo-naczyniowym u pacjentów z ostrymi zespołami wieńcowymi (tj. niestabilną dławicą piersiową, zawałem serca bez uniesienia odcinka ST [UA/NSTEMI] lub zawałem mięśnia sercowego z uniesieniem odcinka ST [STEMI]) poddawanych pierwotnej lub odroczonej przezskórnej angioplastyce wieńcowej (ang. PCI).

W celu uzyskania dodatkowych informacji, patrz punkt 5.1.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Dorośli

Leczenie produktem Efient należy rozpocząć od podania pojedynczej dawki nasycającej 60 mg i kontynuować leczenie dawką 10 mg podawaną raz na dobę. Pacjenci leczeni produktem Efient powinni również przyjmować codziennie ASA (w dawce od 75 mg do 325 mg).

U pacjentów z ostrym zespołem wieńcowym poddanych przezskórnej angioplastyce wieńcowej (PCI), przedwczesne przerwanie podawania jakiegokolwiek leku przeciwplatekowego, w tym produktu Efient, może zwiększyć ryzyko wystąpienia zakrzepicy, zawału mięśnia sercowego lub zgonu związanego z chorobą podstawową. Zaleca się kontynuowanie leczenia do 12 miesięcy, chyba że przerwanie stosowania produktu Efient jest wskazane ze względów klinicznych (patrz punkt 4.4 i 5.1).

Pacjenci w wieku ≥ 75 lat

Nie zaleca się stosowania produktu Efient u pacjentów w wieku ≥ 75 lat. Leczenie można rozpocząć jedynie po przeprowadzeniu dokładnej analizy korzyści i ryzyka przez lekarza prowadzącego (patrz punkt 4.4). Jeśli produkt Efient stosowany jest w tej grupie wiekowej, należy podać pojedynczą dawkę nasycającą 60 mg i kontynuować leczenie mniejszą dawką podtrzymującą 5 mg. Pacjenci w wieku ≥ 75 lat wykazują zwiększoną wrażliwość na krwawienia i większą ekspozycję na aktywny metabolit prasugrelu (patrz punkty 4.4, 4.8, 5.1 i 5.2). Dawka 5 mg została ustalona jedynie na podstawie analizy farmakodynamicznej oraz farmakokinetycznej i nie istnieją dane kliniczne dotyczące bezpieczeństwa stosowania tej dawki u pacjentów w wieku ≥ 75 lat.

Pacjenci o masie ciała < 60 kg

Leczenie produktem Efient należy rozpocząć od podania pojedynczej dawki nasycającej 60 mg i kontynuować leczenie dawką 5 mg podawaną raz na dobę. Nie zaleca się stosowania dawki podtrzymującej 10 mg. Jest to spowodowane zwiększoną ekspozycją na aktywny metabolit prasugrelu i zwiększone ryzyko wystąpienia krwawienia w przypadku stosowania dawki 10 mg raz na dobę u pacjentów o masie ciała mniejszej niż 60 kg w porównaniu z pacjentami o masie ciała ≥ 60 kg. Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania dawki 5 mg nie były oceniane w badaniach prospektywnych (patrz punkty 4.4, 4.8 i 5.2).

Zaburzenia czynności nerek

Nie jest konieczna zmiana dawkowania produktu u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek, w tym ze schyłkową chorobą nerek (patrz punkt 5.2). Doświadczenie terapeutyczne u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek jest ograniczone (patrz punkt 4.4).

Zaburzenia czynności wątroby

Nie jest konieczna zmiana dawkowania produktu u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby o łagodnym lub umiarkowanym nasileniu (stopnia A i B w klasyfikacji Child-Pugh) (patrz punkt 5.2). Doświadczenie terapeutyczne u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby o łagodnym lub umiarkowanym nasileniu jest ograniczone (patrz punkt 4.4).

Dzieci i młodzież

Nie zaleca się stosowania produktu Efient u dzieci w wieku poniżej 18 lat ze względu na brak danych dotyczących bezpieczeństwa i skuteczności.

Sposób podawania

Do stosowania doustnego. Efient może być przyjmowany niezależnie od posiłków. Podanie na czczo dawki nasycającej prasugrelu 60 mg może spowodować szybsze uzyskanie początku działania produktu (patrz punkt 5.2). Nie należy kruszyć lub dzielić tabletki.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.

Czynne patologiczne krwawienie.

Udar mózgu lub przemijający napad niedokrwienny (ang. *transient ischaemic attack* - TIA) w wywiadzie.

Ciężka niewydolność wątroby (stopnia C w klasyfikacji Child-Pugh).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Ryzyko krwawień

W badaniu klinicznym 3 fazy głównymi kryteriami wyłączenia były: zwiększone ryzyko krwawienia, niedokrwistość, małopłytkowość, patologiczne zmiany wewnątrzczaszkowe stwierdzone w wywiadzie. U pacjentów z ostrymi zespołami wieńcowymi poddawanych PCI przyjmujących Efient i ASA obserwowano zwiększone ryzyko wystąpienia powikłań krwotocznych klasyfikowanych wg skali TIMI jako ciężkie i niewielkie krwawienia. Dlatego stosowanie produktu Efient u pacjentów ze zwiększonym ryzykiem krwawienia należy rozważać jedynie w sytuacji, jeśli uzna się, że korzyści wynikające z zapobiegania zdarzeniom niedokrwiennym przewyższają nad ryzykiem wystąpienia ciężkiego krwawienia. Dotyczy to szczególnie pacjentów:

- w wieku ≥ 75 lat (patrz poniżej).
- ze skłonnością do krwawień (np. związaną z niedawno przebyłym urazem, niedawno przebyłym zabiegiem chirurgicznym, niedawnym lub nawracającym krwawieniem z przewodu pokarmowego bądź czynną chorobą wrzodową).
- o masie ciała <60 kg (patrz punkty 4.2 i 4.8). U tych pacjentów nie zaleca się stosowania dawki podtrzymującej 10 mg. Należy stosować dawkę podtrzymującą 5 mg.
- przyjmujących jednocześnie produkty lecznicze, które mogą zwiększać ryzyko krwawienia, w tym doustne leki przeciwzakrzepowe, kłopidogrel, niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ) oraz leki fibrynolityczne.

U pacjentów z czynnym krwawieniem, u których konieczne jest odwrócenie działania farmakologicznego produktu Efiend, może być pomocne przetoczenie płytek krwi.

Nie zaleca się stosowania produktu Efiend u pacjentów w wieku ≥ 75 lat. Leczenie można rozpocząć z zachowaniem ostrożności tylko wówczas, gdy z przeprowadzonej przez lekarza prowadzącego dokładnej analizy korzyści i ryzyka wynika, że korzyści związane z zapobieganiem zdarzeniom niedokrwinnym przewyższają nad ryzykiem wystąpienia ciężkiego krwawienia. W badaniu klinicznym 3 fazy u tych pacjentów stwierdzono większe ryzyko wystąpienia krwawienia, w tym krwawienia ze skutkiem śmiertelnym, w porównaniu z pacjentami w wieku poniżej 75 lat. W przypadku rozpoczęcia leczenia, należy zastosować mniejszą dawkę podtrzymującą 5 mg; nie zaleca się stosowania dawki podtrzymującej 10 mg (patrz punkty 4.2 i 4.8).

Doświadczenie terapeutyczne dotyczące stosowania prasugrelu u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek (w tym ze schyłkową chorobą nerek) oraz pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby o umiarkowanym nasileniu jest ograniczone. U tych pacjentów może występować zwiększone ryzyko krwawienia, dlatego należy zachować ostrożność w przypadku stosowania prasugrelu u tych pacjentów.

Pacjenci powinni zostać poinformowani, że podczas stosowania prasugrelu (w skojarzeniu z ASA) tamowanie krwawienia może trwać dłużej niż zazwyczaj i że powinni zgłaszać lekarzowi prowadzącemu jakiegokolwiek niecodzienne krwawienia (miejsce wystąpienia krwawienia i czas trwania).

Leczenie chirurgiczne

Należy doradzić pacjentom, aby informowali lekarzy i stomatologów o przyjmowaniu prasugrelu przed zaplanowaniem zabiegu chirurgicznego lub rozpoczęciem stosowania jakiegokolwiek nowego leku. Jeśli pacjent ma być poddany planowemu zabiegowi chirurgicznemu, a działanie przeciwpłytkowe nie jest pożądane, stosowanie produktu Efiend należy przerwać przynajmniej 7 dni przed zabiegiem operacyjnym. W ciągu 7 dni po zaprzestaniu stosowania prasugrelu częstość występowania oraz nasilenie krwawień u pacjentów poddawanych operacji pomostowania aortalno-wieńcowego (CABG) może być większa (trzykrotnie) (patrz punkt 4.8). Korzyści i zagrożenia związane ze stosowaniem prasugrelu należy dokładnie rozważyć w przypadku pacjentów, u których anatomia tętnic wieńcowych nie jest znana i może być konieczne pilne przeprowadzenie operacji CABG.

Nadwrażliwość, w tym obrzęk naczynioruchowy

Zgłaszano przypadki reakcji nadwrażliwości, w tym obrzęku naczynioruchowego, u pacjentów otrzymujących prasugrel, włączając pacjentów, u których w wywiadzie wystąpiła nadwrażliwość na kłopidogrel. Należy monitorować występowanie objawów nadwrażliwości u pacjentów uczulonych na pochodne tienopirydyny (patrz punkt 4.8).

Zakrzepowa plamica małopłytkowa (ang. Thrombotic Thrombocytopenic Purpura - TTP)

Zgłaszano występowanie zakrzepowej plamicy małopłytkowej TTP po zastosowaniu prasugrelu. TTP jest poważnym stanem klinicznym i wymaga natychmiastowego leczenia.

Laktoza

Pacjenci z rzadkimi dziedzicznymi zaburzeniami związanymi z nietolerancją galaktozy, niedoborem laktazy typu Lapp lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy, nie powinni przyjmować produktu Efiend.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Warfaryna: Nie przeprowadzono badań dotyczących jednoczesnego stosowania produktu Efient i pochodnych kumaryny innych niż warfaryna. Ze względu na możliwość zwiększonego ryzyka wystąpienia krwawień należy zachować ostrożność w przypadku jednoczesnego stosowania warfaryny (lub innych pochodnych kumaryny) i prasugrelu (patrz punkt 4.4).

Niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ): Nie przeprowadzono badań dotyczących jednoczesnego przyjmowania prasugrelu z długotrwale stosowanymi niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi. Ze względu na możliwość zwiększonego ryzyka wystąpienia krwawień należy zachować ostrożność w przypadku jednoczesnego przyjmowania produktu Efient i długotrwale stosowanych niesteroidowych leków przeciwzapalnych (w tym inhibitorów COX-2).

Efient może być stosowany jednocześnie z produktami leczniczymi metabolizowanymi przez enzymy cytochromu P450 (w tym statyny) lub produktami leczniczymi zwiększającymi bądź hamującymi aktywność enzymów cytochromu P450. Efient można również stosować jednocześnie z ASA, heparyną, digoksyną oraz produktami leczniczymi zwiększającymi pH treści żołądkowej, w tym z inhibitorami pompy protonowej i antagonistami receptora histaminowego H₂. Pomimo, że nie przeprowadzono szczegółowych badań dotyczących interakcji lekowych, w badaniu klinicznym 3 fazy Efient stosowano jednocześnie z heparyną niskocząsteczkową, bivalirudyną i inhibitorami GP IIb/IIIa (nie są dostępne dane dotyczące rodzaju stosowanego inhibitora GP IIb/IIIa) i nie obserwowano istotnych klinicznie interakcji niepożądanych.

Wpływ innych produktów leczniczych na Efient

Kwas acetylosalicylowy: Efient należy podawać w skojarzeniu z kwasem acetylosalicylowym (ASA). Pomimo, że możliwe jest wystąpienie interakcji farmakodynamicznych z ASA powodujących zwiększone ryzyko krwawień, wyniki potwierdzające skuteczność i bezpieczeństwo prasugrelu uzyskano z badań, w których pacjenci przyjmowali równocześnie ASA.

Heparyna: Podanie pojedynczego dożylnego bolusu heparyny niefrakcjonowanej (100 j./kg mc.) nie wpływało istotnie na hamowanie agregacji płytek krwi wywołane przez prasugrel. Również stosowanie prasugrelu nie zmieniało wpływu heparyny na krzepnięcie krwi. Dlatego możliwe jest jednoczesne stosowanie obu produktów leczniczych. W przypadku jednoczesnego zastosowania produktu Efient i heparyny możliwe jest zwiększenie ryzyka krwawień.

Statyny: Atorwastatyna (w dawce 80 mg na dobę) nie wpływała na farmakokinetykę prasugrelu i na wywołane jego podaniem hamowanie agregacji płytek krwi. Dlatego nie należy spodziewać się, aby statyny, które są substratami enzymu CYP3A, wpływały na farmakokinetykę prasugrelu lub wywołane jego podaniem hamowanie agregacji płytek krwi.

Produkty lecznicze zwiększające pH treści żołądkowej: Codzienne jednoczesne podawanie ranitydyny (antagonisty receptora histaminowego H₂) lub lanzoprazolu (inhibitora pompy protonowej) nie powodowało zmiany pola pod krzywą AUC i T_{max} aktywnego metabolitu prasugrelu, ale zmniejszało C_{max} odpowiednio o 14% i 29%. W badaniu 3 fazy Efient podawano niezależnie od jednoczesnego leczenia inhibitorami pompy protonowej lub antagonistami receptora H₂. Podanie dawki nasycającej prasugrelu 60 mg bez jednoczesnego zastosowania leków z grupy inhibitorów pompy protonowej może zapewnić szybszy początek działania leku.

Inhibitory CYP3A: Ketokonazol (w dawce 400 mg na dobę), selektywny i silny inhibitor enzymów CYP3A4 i CYP3A5, nie wpływał na wywołane podaniem prasugrelu hamowanie agregacji płytek krwi oraz pole pod krzywą AUC i T_{max} aktywnego metabolitu prasugrelu, ale zmniejszało C_{max} odpowiednio o 34% do 46%. Dlatego nie należy oczekiwać, aby inhibitory CYP3A takie jak azolowe leki przeciwgrzybicze, inhibitory proteazy HIV, klarytromycyna, telitromycyna, werapamil, diltiazem, indynawir, cyprofloksacyna i sok grejpfrutowy w sposób istotny wpływały na farmakokinetykę aktywnego metabolitu.

Leki zwiększające aktywność enzymów cytochromu P450: Ryfampicyna (w dawce 600 mg na dobę), silny induktor enzymów CYP3A i CYP2B6, oraz induktor enzymów CYP2C9, CYP2C19, i CYP2C8, nie wpływała znacząco na farmakokinetykę prasugrelu. Dlatego nie należy oczekiwać, aby znane induktory CYP3A, takie jak ryfampicyna, karbamazepina, i inne induktory cytochromu P450 w sposób istotny wpływały na farmakokinetykę aktywnego metabolitu.

Wpływ produktu Efient na inne produkty lecznicze

Digoksyna: prasugrel nie powoduje klinicznie istotnych zmian w farmakokinetyce digoksyny.

Produkty lecznicze metabolizowane przez enzym CYP2C9: prasugrel nie hamował aktywności enzymu CYP2C9, ponieważ nie wpływał na farmakokinetykę S-warfaryny. Ze względu na możliwość zwiększenia ryzyka krwawień, należy zachować ostrożność w przypadku jednoczesnego stosowania warfaryny i produktu Efient (patrz punkt 4.4).

Produkty lecznicze metabolizowane przez enzym CYP2B6: prasugrel jest słabym inhibitorem enzymu CYP2B6. U zdrowych osób prasugrel zmniejszał o 23% ekspozycję na działanie hydroksybupropionu - metabolitu bupropionu powstającego pod wpływem enzymu CYP2B6. Efekt ten może mieć znaczenie kliniczne jedynie wtedy, gdy prasugrel stosowany jest jednocześnie z produktami leczniczymi metabolizowanymi wyłącznie przez enzym CYP2B6 i charakteryzującymi się wąskim indeksem terapeutycznym (np. cyklofosfamid, efawirenz).

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Nie przeprowadzono badań z udziałem kobiet w ciąży lub karmiących piersią.

Badania na zwierzętach nie wykazują bezpośredniego ani pośredniego szkodliwego wpływu na przebieg ciąży, rozwój zarodka (płodu), przebieg porodu lub rozwój pourodzeniowy (patrz punkt 5.3). Ponieważ na podstawie badań dotyczących rozrodczości u zwierząt nie zawsze można przewidzieć odpowiedź u ludzi, produkt Efient można stosować u kobiet w ciąży tylko wtedy, gdy spodziewane korzyści dla matki przewyższają potencjalne zagrożenie dla płodu.

Nie wiadomo, czy prasugrel przenika do mleka kobiecego. W badaniach na zwierzętach wykazano, że prasugrel przenika do mleka samic. Nie zaleca się stosowania prasugrelu w czasie karmienia piersią.

Prasugrel nie wpływał na płodność samców i samic szczura, które otrzymywały doustnie dawki leku powodujące ekspozycję nawet 240-krotnie większą niż zalecane dobowe dawki podtrzymujące stosowane u ludzi (określone w mg/m²).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Nie przeprowadzono badań nad wpływem produktu na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu. Nie należy oczekiwać aby prasugrel miał jakikolwiek lub znaczący wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu.

4.8 Działania niepożądane

a. Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Bezpieczeństwo stosowania u pacjentów z ostrym zespołem wieńcowym poddawanych przezskórnej angioplastyce wieńcowej (PCI) było oceniane w jednym kontrolowanym kłopidogrelem badaniu (TRITON), w którym 6741 pacjentów było leczonych prasugrelem (dawka nasycająca 60 mg i podtrzymująca dobową dawką 10 mg) średnio przez 14,5 miesięcy (5802 pacjentów było leczonych przez ponad 6 miesięcy, 4136 pacjentów było leczonych przez ponad rok). Częstość odstawienia leku z powodu działań niepożądanych wynosiła 7,2% w przypadku prasugrelu i 6,3% w przypadku kłopidogrelu. Najczęstszym działaniem niepożądanym występującym w przypadku stosowania obu

leków i prowadzącym do przerwania leczenia było krwawienie (2,5% dla prasugrelu i 1,4% dla kłopidogrelu).

Krwawienie

Krwawienia niezwiązane z operacją pomostowania aortalno-wieńcowego (ang. Non-Coronary Artery Bypass Graft CABG)

Częstość występowania krwawień niezwiązanych z operacją CABG u pacjentów uczestniczących w badaniu TRITON przedstawiono w Tabeli 1. W grupie pacjentów z niestabilną dławicą piersiową i zawałem serca bez uniesienia odcinka ST (UA/NSTEMI) oraz wszystkich pacjentów z ostrym zespołem wieńcowym (ACS) częstość występowania ciężkich krwawień według klasyfikacji TIMI niezwiązanych z operacją CABG z uwzględnieniem przypadków zagrażających życiu i śmiertelnych była istotnie statystycznie większa w przypadku pacjentów otrzymujących prasugrel w porównaniu z pacjentami przyjmującymi kłopidogrel. W grupie pacjentów z zawałem serca z uniesieniem odcinka ST (STEMI) nie obserwowano istotnych różnic. Najczęstszym miejscem występowania samoistnych krwawień był przewód pokarmowy (1,7% dla prasugrelu i 1,3% dla kłopidogrelu). Krwawienia wtórne występowały najczęściej w miejscu nakłucia tętnicy (1,3% dla prasugrelu i 1,2% dla kłopidogrelu).

Tabela 1: Krwawienia niezwiązane z operacją CABG^a (% pacjentów)

| Zdarzenie | Wszyscy pacjenci z ACS | | UA/NSTEMI | | STEMI | |
|--|--|--|--|--|--|--|
| | Prasugrel ^b +ASA (N = 6741) | Kłopidogrel ^b +ASA (N = 6716) | Prasugrel ^b +ASA (N = 5001) | Kłopidogrel ^b +ASA (N = 4980) | Prasugrel ^b +ASA (N = 1740) | Kłopidogrel ^b +ASA (N = 1736) |
| TIMI ciężkie krwawienia | 2,2 | 1,7 | 2,2 | 1,6 | 2,2 | 2,0 |
| Zagrażające życiu ^d | 1,3 | 0,8 | 1,3 | 0,8 | 1,2 | 1,0 |
| Zakończone zgonem | 0,3 | 0,1 | 0,3 | 0,1 | 0,4 | 0,1 |
| Objawowe ICH ^e | 0,3 | 0,3 | 0,3 | 0,3 | 0,2 | 0,2 |
| Wymagające stosowania leków działających inotropowo dodatnio | 0,3 | 0,1 | 0,3 | 0,1 | 0,3 | 0,2 |
| Wymagające interwencji chirurgicznej | 0,3 | 0,3 | 0,3 | 0,3 | 0,1 | 0,2 |
| Wymagające przetoczeń (≥4 jednostek) | 0,7 | 0,5 | 0,6 | 0,3 | 0,8 | 0,8 |
| TIMI niewielkie krwawienia ^f | 2,4 | 1,9 | 2,3 | 1,6 | 2,7 | 2,6 |

a Główne dodatkowe zdarzenia zgodne z definicją grupy badawczej TIMI (ang. Thrombolysis in Myocardial Infarction)

b Stosowano odpowiednio inne standardowe terapie.

c Krwotok śródczaszkowy lub każde inne klinicznie istotne krwawienie połączone ze zmniejszeniem stężenia hemoglobiny ≥5 g/dl.

d Krwawienie zagrażające życiu stanowi podgrupę ciężkich krwawień według klasyfikacji TIMI i zawiera typy wypunktowane poniżej. Pacjenci mogli być zliczeni w więcej niż w jednym rzędzie.

e ICH = krwotok śródczaszkowy.

f Klinicznie jawne krwawienie połączone ze zmniejszeniem stężenia hemoglobiny ≥3 g/dl ale <5 g/dl.

Pacjenci w wieku ≥ 75 lat

W badaniu klinicznym 3 fazy częstości występowania ciężkich lub niewielkich krwawień według klasyfikacji TIMI niezwiązanych z operacją CABG, w dwóch grupach wiekowych są następujące:

| Wiek | Prasugrel | Kłopidogrel |
|-------------------|-----------------------------|-----------------------------|
| ≥75 lat (N=1785) | 9,0% (1,0% śmiertelnych) | 6,9% (0,1% śmiertelnych) |
| <75 lat (N=11672) | 3,8% (0,2% śmiertelnych) | 2,9% (0,1% śmiertelnych) |

Pacjenci o masie ciała < 60 kg

W badaniu klinicznym 3 fazy częstości występowania ciężkich lub niewielkich krwawień według klasyfikacji TIMI niezwiązanych z operacją CABG, w dwóch grupach wagowych są następujące:

| Waga | Prasugrel | Klopidogrel |
|------------------|-----------------------------|-----------------------------|
| <60 kg (N=664) | 10,1% (0% śmiertelnych) | 6,5% (0,3% śmiertelnych) |
| ≥60 kg (N=12672) | 4,2% (0,3% śmiertelnych) | 3,3% (0,1% śmiertelnych) |

W grupie pacjentów ≥60 kg i wieku <75 lat, częstość występowania ciężkich lub niewielkich krwawień, według klasyfikacji TIMI niezwiązanych z operacją CABG wynosi 3,6% dla prasugrelu i 2,8% dla klopidogrelu. Częstość występowania krwawienia zakończonego zgonem wynosi 0,2% dla prasugrelu i 0,1% dla klopidogrelu.

Krwawienia związane z operacją pomostowania aortalno-wieńcowego (CABG)

W badaniu klinicznym 3 fazy, 437 pacjentów poddano operacji CABG podczas trwania badania. Częstość występowania ciężkiego lub niewielkiego krwawienia według klasyfikacji TIMI związanego z operacją CABG wynosiła 14,1% w grupie leczonej prasugrelem i 4,5% w grupie leczonej klopidogrelem. Większe ryzyko krwawienia u pacjentów leczonych prasugrelem utrzymywało się do 7 dni od przyjęcia ostatniej dawki badanego leku. U pacjentów, którzy otrzymali lek z grupy pochodnych tienopirydyny w ciągu 3 dni przed operacją CABG, częstość występowania ciężkiego lub niewielkiego krwawienia według klasyfikacji TIMI wynosiła 26,7% (u 12 z 45 pacjentów) w grupie leczonej prasugrelem w porównaniu z 5% (u 3 na 60 pacjentów) w grupie leczonej klopidogrelem. U pacjentów, którzy otrzymali ostatnią dawkę leku z grupy pochodnych tienopirydyny w ciągu 4 do 7 dni przed operacją CABG, częstość występowania zdarzeń zmniejszyła się do 11,3% (u 9 na 80 pacjentów) w grupie leczonej prasugrelem i 3,4% (u 3 na 89 pacjentów) w grupie leczonej klopidogrelem. Powyżej 7 dni po przerwaniu leczenia, częstość występowania krwawienia związanego z operacją CABG była podobna w obu leczonych grupach (patrz punkt 4.4).

b. Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Tabela 2 podsumowuje powikłania krwotoczne oraz działania niepożądane niezwiązane z krwawieniem w badaniu TRITON lub zgłaszane spontanicznie według częstości występowania i zgodnie z klasyfikacją układów i narządów. Częstość jest zdefiniowana następująco: bardzo często ($\geq 1/10$); często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $\leq 1/100$); rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $\leq 1/1\ 000$); bardzo rzadko ($\leq 1/10\ 000$); nie znana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Tabela 2: Powikłania krwotoczne oraz działania niepożądane niezwiązane z krwawieniem

| Układ, narząd | Często | Niezbyt często | Rzadko | Częstość nieznana |
|---|---|--|------------------|---|
| <i>Zaburzenia krwi i układu chłonnego</i> | Niedokrwistość | | Trombocytopenia | Zakrzepowa plamica małopłytkowa (TTP) - patrz punkt 4.4 |
| <i>Zaburzenia układu immunologicznego</i> | | Nadwrażliwość, w tym obrzęk naczynioruchowy | | |
| <i>Zaburzenia oka</i> | | Krwotok do oka | | |
| <i>Zaburzenia naczyniowe</i> | Krwiak | | | |
| <i>Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia</i> | Krwawienie z nosa | Krwioplucie | | |
| <i>Zaburzenia żołądka i jelit</i> | Krwotok w obrębie żołądka i jelit | Krwotok do przestrzeni zaotrzewnowej Krwotok z odbytu Obecność świeżej krwi w kale Krwawienie dziąseł | | |
| <i>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej</i> | Wysypka Siniak | | | |
| <i>Zaburzenia nerek i dróg moczowych</i> | Krwiomocz | | | |
| <i>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania</i> | Krwiak w miejscu nakłucia naczynia krwionośnego Krwotok w miejscu nakłucia | | | |
| <i>Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach</i> | Stłuczenie | Krwotok po zabiegu | Krwiak podskórny | |

W badaniu klinicznym 3 fazy w grupie pacjentów, u których uprzednio wystąpił lub nie przemijający napad niedokrwienności (TIA) bądź udar, częstość występowania udaru była następująca (patrz punkt 4.4):

| TIA lub udar mózgu w wywiadzie | Prasugrel | Klopidogrel |
|--------------------------------|------------------|------------------|
| Tak (N=518) | 6,5% (2,3% ICH*) | 1,2% (0% ICH*) |
| Nie (N=13090) | 0,9% (0,2% ICH*) | 1,0% (0,3% ICH*) |

*ICH = krwotok śródczaszkowy.

4.9 Przedawkowanie

Przedawkowanie produktu Efient może spowodować wydłużenie czasu krwawienia i w następstwie powikłania krwotoczne. Nie ma danych dotyczących odwrócenia działania farmakologicznego prasugrelu. Jednakże, jeżeli konieczna jest pilna korekta wydłużonego czasu krwawienia, można rozważyć przetoczenie płytek krwi i (lub) preparatów krwi.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Inhibitory agregacji płytek krwi (z wyjątkiem heparyny),
kod ATC: B01AC22

Farmakodynamika

Prasugrel hamuje aktywację i agregację płytek krwi poprzez trwałe wiązanie aktywnego metabolitu z klasą P2Y₁₂ receptorów ADP na płytkach krwi. Ze względu na to, że płytki krwi uczestniczą w wystąpieniu i (lub) rozwoju powikłań zakrzepowych miażdżycy, zahamowanie ich czynności może doprowadzić do zmniejszenia częstości zdarzeń sercowo-naczyniowych, takich jak zgon, zawał mięśnia sercowego czy udar mózgu.

W wyniku zastosowania dawki nasycającej prasugrelu wynoszącej 60 mg zahamowanie indukowanej przez ADP agregacji płytek następuje w ciągu 15 minut przy zastosowaniu 5 µM ADP i w ciągu 30 minut przy zastosowaniu 20 µM ADP. Najsilniejsze zahamowanie agregacji płytek krwi indukowanej przez ADP związane z działaniem prasugrelu wynosi 83% przy zastosowaniu 5 µM ADP i 79% przy zastosowaniu 20 µM ADP. Zarówno w przypadku zdrowych osób, jak i pacjentów ze stabilną postacią miażdżycy u 89% osób po 1 godzinie osiąga się co najmniej 50% zahamowanie agregacji płytek krwi. Zależne od prasugrelu zahamowanie agregacji płytek krwi wykazuje małą zmienność międzyosobniczą (9%) i wewnątrzosobniczą (12%) przy zastosowaniu 5 µM i 20 µM ADP. Średnia wartość zahamowania agregacji płytek krwi w stanie równowagi leku wynosiła 74% i 69% odpowiednio dla 5 µM i 20 µM ADP. Działanie to osiągano po 3 do 5 dniach stosowania podtrzymującej dawki prasugrelu 10 mg poprzedzonej podaniem dawki nasycającej 60 mg. U ponad 98% osób osiągano ≥ 20% zahamowanie agregacji płytek krwi podczas stosowania dawek podtrzymujących.

W ciągu 7 - 9 dni następujących po podaniu pojedynczej dawki nasycającej wynoszącej 60 mg oraz w ciągu 5 dni po zaprzestaniu podawania dawek podtrzymujących prasugrelu przy osiągniętym stanie równowagi agregacja płytek krwi stopniowo wracała do wartości wyjściowych.

Klopidogrel: U 40 zdrowych osób, u których stosowano klopidogrel w dawce 75 mg raz na dobę przez 10 dni, dokonano następnie zmiany leczenia na prasugrel w dawce 10 mg raz na dobę, poprzedzając lub nie leczenie podaniem dawki nasycającej 60 mg. Po zastosowaniu prasugrelu obserwowano podobne lub silniejsze zahamowanie agregacji płytek krwi. Bezpośrednia zmiana leczenia z zastosowaniem nasycającej dawki prasugrelu wynoszącej 60 mg prowadziła do szybszego uzyskania silniejszego zahamowania czynności płytek. W grupie 56 osób z ostrym zespołem wieńcowym po zastosowaniu nasycającej dawki klopidogrelu wynoszącej 900 mg (łącznie z ASA) przez 14 dni stosowano prasugrel w dawce 10 mg raz na dobę lub klopidogrel w dawce 150 mg raz na dobę. Następnie zamieniono leczenie w grupach i stosowano je przez następne 14 dni. Silniejsze zahamowanie agregacji płytek krwi obserwowano u pacjentów, u których dokonano zmiany na prasugrel w dawce 10 mg w porównaniu z klopidogrelem w dawce 150 mg. Nie są dostępne dane dotyczące wyników bezpośredniej zamiany dawki nasycającej klopidogrelu na dawkę nasycającą prasugrelu.

Skuteczność i bezpieczeństwo w leczeniu ostrych zespołów wieńcowych (ang. Acute Coronary Syndrome - ACS)

W badaniu 3 fazy TRITON porównywano Efiend (prasugrel) z klopidogrelem. Obydwa leki podawano jednocześnie z ASA i innymi stosowanymi standardowo lekami. Badanie TRITON było wielośrodkowym, międzynarodowym badaniem z podwójnie ślepą próbą i randomizacją prowadzonym w grupach równoległych, w którym uczestniczyło 13 608 pacjentów. W badaniu uczestniczyli pacjenci, z rozpoznaniem ostrym zespołem wieńcowym (UA, NSTEMI, STEMI) umiarkowanego lub wysokiego ryzyka, poddawani zabiegom PCI.

Po poznaniu anatomii tętnic wieńcowych pacjentów z UA/NSTEMI w ciągu 72 godzin od wystąpienia

objawów lub ze STEMI w czasie od 12 godzin do 14 dni od wystąpienia objawów poddawano randomizacji. Pacjenci ze STEMI w ciągu 12 godzin od wystąpienia objawów, u których planowane było wykonanie pierwotnej PCI, mogli być poddani randomizacji bez wcześniejszego badania anatomii tętnic wieńcowych. U wszystkich pacjentów dawkę nasycającą można było podać w każdym momencie pomiędzy randomizacją a 1 godziną po opuszczeniu przez pacjenta pracowni hemodynamiki.

Pacjentów przyporzędowanych w drodze randomizacji do grupy otrzymującej prasugrel (dawka nasycająca 60 mg, a następnie 10 mg raz na dobę) lub kłopidogrel (dawka nasycająca 300 mg, a następnie 75 mg raz na dobę) leczono średnio przez 14,5 miesiąca (obserwacja trwała maksymalnie 15 miesięcy, minimalnie 6 miesięcy). Pacjenci otrzymywali również ASA (75 - 325 mg raz na dobę). Stosowanie leku z grupy pochodnych tienopirydyny w ciągu 5 dni przed włączeniem pacjenta do badania stanowiło jedno z kryteriów wyłączenia. Inne leki, takie jak heparyna i inhibitory GP IIb/IIIa, stosowano w zależności od preferencji lekarza prowadzącego. Zabiegi PCI wspomagano podawaniem inhibitorów GP IIb/IIIa u 40% pacjentów (w każdej z leczonych grup). Nie są dostępne informacje na temat rodzaju stosowanego inhibitora GP IIb/IIIa. Około 98% pacjentów (w każdej z leczonych grup) jako bezpośrednie wspomaganie zabiegów PCI otrzymywało leki przeciwtrombinowe (heparyna, heparyna niskocząsteczkowa, biwalirudyna lub inne).

Pierwszorzędowy punkt końcowy stanowił czas do wystąpienia po raz pierwszy zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych (ang. CV), zawału serca niezakończonego zgonem (ang. MI) lub udaru mózgu niezakończonego zgonem. Analiza złożonego punktu końcowego w całej populacji pacjentów z ostrymi zespołami wieńcowymi (kohorty pacjentów z UA/NSTEMI i STEMI) zależna była od wykazania w grupie pacjentów z UA/NSTEMI statystycznie istotnej przewagi prasugrelu nad kłopidogrelem ($p < 0,05$).

Cała populacja pacjentów z ostrymi zespołami wieńcowymi: Wykazano większą skuteczność produktu Eflent w porównaniu z kłopidogrelem zarówno w ograniczaniu zdarzeń wchodzących w skład złożonego pierwszorzędowego punktu końcowego, jak i wcześniej określonego drugorzędowego punktu końcowego, włączając w to zakrzepicę w stencie (zob. tabela 3). Korzyści ze stosowania prasugrelu były zauważalne już w ciągu pierwszych 3 dni i utrzymywały się do momentu zakończenia badania. Większej skuteczności prasugrelu towarzyszyło zwiększenie częstości występowania ciężkich krwawień (patrz punkty 4.4 i 4.8). Populacja pacjentów biorących udział w badaniu składała się w 92% z osób rasy kaukaskiej, 26% kobiet i 39% osób w wieku ≥ 65 lat. Korzyści związane z podawaniem prasugrelu występowały niezależnie od stosowania innych rodzajów krótko- lub długoterminowego leczenia chorób układu sercowo-naczyniowego, między innymi heparyny lub heparyny niskocząsteczkowej, biwalirudyny, dożylnych leków z grupy inhibitorów GP IIb/IIIa, leków zmniejszających stężenie lipidów, antagonistów receptorów betaadrenergicznych oraz inhibitorów konwertazy angiotensyny. Skuteczność prasugrelu była niezależna również od dawki ASA (75-325 mg raz na dobę). Podczas badania TRITON nie było dozwolone przyjmowanie doustnych leków przeciwzakrzepowych, leków przeciwplatekcyjnych innych niż oceniane w badaniu oraz długotrwale stosowanych niesteroidowych leków przeciwzapalnych. W porównaniu z kłopidogrelem w całej populacji pacjentów z ostrymi zespołami wieńcowymi stosowanie prasugrelu było związane z mniejszą częstością zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawału serca niezakończonego zgonem lub udaru mózgu niezakończonego zgonem. Działanie to było niezależne od wyjściowej charakterystyki pacjentów: wieku, płci, masy ciała, miejsca zamieszkania, stosowania inhibitorów GP IIb/IIIa oraz rodzaju zastosowanego stentu. Korzyści ze stosowania prasugrelu wynikały przede wszystkim ze zmniejszenia częstości występowania zawałów mięśnia sercowego niezakończonych zgonem (patrz Tabela 3). U pacjentów chorych na cukrzycę obserwowano istotne zmniejszenie częstości występowania pierwszorzędowego i wszystkich złożonych drugorzędowych punktów końcowych.

Korzyści wynikające ze stosowania prasugrelu u pacjentów w wieku ≥ 75 lat były mniejsze niż obserwowane u pacjentów w wieku < 75 lat. U pacjentów w wieku ≥ 75 lat występowało zwiększone ryzyko krwawienia, w tym krwawienia ze skutkiem śmiertelnym (patrz punkty 4.2, 4.4 i 4.8).

Pacjenci w wieku ≥ 75 , u których korzyści ze stosowania prasugrelu były bardziej widoczne to pacjenci z współistniejącą cukrzycą, STEMI, zwiększonym ryzykiem zakrzepicy w stencie lub nawracającymi objawami.

U pacjentów z TIA lub udarem niedokrwiennym mózgu, które wystąpiły na ponad 3 miesiące przed zastosowaniem prasugrelu, nie obserwowano zmniejszenia w zakresie złożonego pierwszorzędowego punktu końcowego.

Tabela 3: Ocena zdarzeń u pacjentów wynikająca z głównej analizy wyników badania TRITON

| Zdarzenia | Prasugrel + ASA | Klopidogrel +ASA | Współczynnik ryzyka (HR) (95% CI) | Wartość p |
|---|--------------------|---------------------|---|--------------|
| Wszyscy pacjenci z ostrymi zespołami wieńcowymi | (N = 6813) % | (N = 6795) % | 0,812 (0,732; 0,902) | <0,001 |
| Złożony pierwszorzędowy punkt końcowy Zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, Zawał mięśnia sercowego niezakończony zgonem, lub udar niezakończony zgonem | 9,4 | 11,5 | | |
| Pierwszorzędowy punkt końcowy | | | | |
| Zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych | 2,0 | 2,2 | 0,886 (0,701; 1,118) | 0,307 |
| Zawał mięśnia sercowego niezakończony zgonem | 7,0 | 9,1 | 0,757 (0,672; 0,853) | <0,001 |
| Udar niezakończony zgonem | 0,9 | 0,9 | 1,016 (0,712; 1,451) | 0,930 |
| UA/NSTEMI | (N = 5044) % | (N = 5030) % | | |
| Złożony pierwszorzędowy punkt końcowy | | | | |
| Zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawał mięśnia sercowego niezakończony zgonem, lub udar niezakończony zgonem | 9,3 | 11,2 | 0,820 (0,726; 0,927) | 0,002 |
| Zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych | 1,8 | 1,8 | 0,979 (0,732; 1,309) | 0,885 |
| Zawał mięśnia sercowego niezakończony zgonem | 7,1 | 9,2 | 0,761 (0,663; 0,873) | <0,001 |
| Udar niezakończony zgonem | 0,8 | 0,8 | 0,979 (0,633; 1,513) | 0,922 |
| STEMI | (N = 1769) % | (N = 1765) % | | |
| Złożony pierwszorzędowy punkt końcowy | | | | |
| Zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawał mięśnia sercowego niezakończony zgonem, lub udar niezakończony zgonem | 9,8 | 12,2 | 0,793 (0,649; 0,968) | 0,019 |
| Zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych | 2,4 | 3,3 | 0,738 (0,497; 1,094) | 0,129 |
| Zawał mięśnia sercowego niezakończony zgonem | 6,7 | 8,8 | 0,746 (0,588; 0,948) | 0,016 |
| Udar niezakończony zgonem | 1,2 | 1,1 | 1,097 (0,590; 2,040) | 0,770 |

W całej populacji pacjentów z ostrymi zespołami wieńcowymi analiza wszystkich drugorzędowych punktów końcowych wykazała występowanie istotnych korzyści ($p < 0,001$) związanych ze stosowaniem prasugrelu w porównaniu z klopidogrelem. Obejmowały one pewną lub prawdopodobną zakrzepicę w stencie na koniec trwania badania (0,9% w porównaniu z 1,8%; HR 0,498; CI 0,364; 0,683); zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawał mięśnia sercowego niezakończony zgonem lub konieczność przeprowadzenia pilnej rewaskularyzacji tętnicy docelowej w ciągu 30 dni (5,9% w porównaniu z 7,4%; HR 0,784; CI 0,688; 0,894); zgon ze wszystkich przyczyn, zawał serca niezakończony zgonem lub udar mózgu niezakończony zgonem do momentu zakończenia badania (10,2% w porównaniu z 12,1%; HR 0,831; CI 0,751; 0,919); zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawał mięśnia sercowego niezakończony zgonem, udar mózgu niezakończony zgonem lub ponowna hospitalizacja z powodu wystąpienia epizodu niedokrwiennego do momentu zakończenia badania (11,7% w porównaniu z 13,8%; HR 0,838; CI 0,762; 0,921). Analiza wszystkich przypadków śmiertelnych nie wykazała żadnej istotnej różnicy pomiędzy prasugrelem i klopidogrelem u całej

populacji pacjentów z ostrymi zespołami wieńcowymi (odpowiednio 2,76% i 2,90%), populacji z UA/NSTEMI (odpowiednio 2,58% i 2,41%) i populacji ze STEMI (odpowiednio 4,28% i 4,31%).

Stosowanie prasugrelu było związane z 50% ograniczeniem zakrzepicy w stencie podczas trwającego 15 miesięcy okresu obserwacji. Zmniejszenie częstości występowania zakrzepicy w stencie podczas trwania badania oceniającego stosowanie produktu Efient obserwowano zarówno w okresie wczesnym, jak i po 30 dniach u pacjentów po implantacji stentów metalowych oraz uwalniających lek przeciwproliferacyjny.

Podczas analizy w grupie pacjentów, którzy przeżyli epizod niedokrwienności, wykazano, że stosowanie prasugrelu było związane ze zmniejszeniem częstości wystąpienia kolejnych pierwszorzędowych punktów końcowych (7,8% dla prasugrelu w porównaniu z 11,9% dla kłopidogrelu).

Pomimo, że stosowaniu prasugrelu towarzyszyła zwiększona częstość występowania krwawień, analiza złożonego punktu końcowego w postaci zgonu z jakiegokolwiek przyczyny, zawału serca niezakończonego zgonem, udaru mózgu niezakończonego zgonem oraz ciężkiego wg klasyfikacji TIMI krwawienia niezwiązanego z operacją CABG wykazała przewagę produktu Efient w porównaniu z kłopidogrelem (współczynnik ryzyka 0,87; 95% CI; 0,79 do 0,95; $p = 0,004$). W badaniu TRITON na każdy 1000 pacjentów przyjmujących Efient w porównaniu z kłopidogrelem u 22 osób mniej doszło do zawału serca, a u 5 osób więcej wystąpiło krwawienie oceniane wg TIMI jako ciężkie niezwiązane z operacją CABG.

W badaniach farmakokinetycznych oraz farmakogenomicznych z udziałem 720 pacjentów rasy żółtej z ostrymi zespołami wieńcowymi poddawanych PCI obserwowano silniejsze zahamowanie czynności płytek krwi po zastosowaniu prasugrelu w porównaniu z kłopidogrelem. Wykazano również, że schemat leczenia polegający na stosowaniu dawki nasycającej 60 mg oraz dawki podtrzymującej 10 mg jest właściwy u pacjentów rasy żółtej w wieku poniżej 75 lat i masie ciała wynoszącej co najmniej 60 kg (patrz punkt 4.2).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Prasugrel jest prolekiem ulegającym szybkiemu metabolizmowi *in vivo* do aktywnego metabolitu i nieaktywnych metabolitów. Ekspozycja na działanie aktywnego metabolitu (AUC) charakteryzuje się małą zmiennością międzyosobniczą (27%) i wewnątrzosobniczą (19%). Farmakokinetyka prasugrelu jest podobna zarówno u osób zdrowych, jak i pacjentów ze stabilnymi zmianami miażdżycowymi i pacjentów poddawanych przezskórnym interwencjom wieńcowym.

Wchłanianie

Wchłanianie i metabolizm prasugrelu zachodzą szybko. Maksymalne stężenia osocze (C_{max}) aktywnego metabolitu występuje po około 30 minutach. Ekspozycja na aktywny metabolit (AUC) wzrasta proporcjonalnie do wielkości dawki w zakresie stosowanych terapeutycznych dawek leku. W badaniu z udziałem zdrowych osób wartość AUC dla aktywnego metabolitu nie zmieniała się w wyniku przyjmowania posiłków bogatobiałkowych lub wysokokalorycznych. Powodowało to zmniejszenie wartości C_{max} o 49%, a czas do osiągnięcia C_{max} (T_{max}) zwiększył się z 0,5 do 1,5 godziny. Podczas badania TRITON Efient stosowano niezależnie od posiłków. Dlatego Efient może być stosowany niezależnie od posiłku, natomiast podanie nasycającej dawki prasugrelu na czczo może zapewnić osiągnięcie szybszego działania leku (patrz punkt 4.2).

Dystrybucja

Aktywny metabolit wiązał się z albuminami osocza ludzkiego (4% buforowany roztwór) w 98%.

Metabolizm

Po podaniu doustnym prasugrel nie jest wykrywany w osoczu. W obrębie jelita ulega szybkiej hydrolizie do tiolaktonu, który jest przekształcany przez cytochrom P450 do aktywnego metabolitu w pojedynczym procesie: głównie przez enzym CYP3A4 i CYP2B6 i w mniejszym stopniu przez CYP2C9 i CYP2C19. Aktywny metabolit jest następnie metabolizowany do dwóch nieaktywnych metabolitów w procesie S-metylacji lub sprzęgania z cysteiną.

U zdrowych osób, pacjentów ze stabilnymi zmianami miażdżycowymi oraz pacjentów z ostrymi zespołami wieńcowymi otrzymujących Efiend nie obserwowano istotnego wpływu genetycznej zmienności enzymów CYP3A5, CYP2B6, CYP2C9 lub CYP2C19 na farmakokinetykę prasugrelu lub jego działanie hamujące agregację płytek krwi.

Eliminacja

Około 68% dawki prasugrelu jest wydalane w postaci nieaktywnych metabolitów z moczem, a 27% z kałem. Okres półtrwania aktywnego metabolitu wynosi około 7,4 godziny (w zakresie od 2 do 15 godzin).

Szczególne grupy pacjentów

Osoby w podeszłym wieku: U zdrowych osób w wieku od 20 do 80 lat, wiek nie miał istotnego wpływu na farmakokinetykę prasugrelu lub zahamowanie agregacji płytek krwi. W dużym badaniu klinicznym 3 fazy średni szacunkowy całkowity wpływ aktywnego metabolitu na organizm (AUC) był 19% większy u pacjentów w bardzo podeszłym wieku (≥ 75 lat) w porównaniu do osób w wieku < 75 lat. U pacjentów ≥ 75 lat należy zachować ostrożność stosując prasugrel, ze względu na potencjalne ryzyko krwawienia w tej populacji (patrz punkty 4.2 i 4.4).

Zaburzenia czynności wątroby: Modyfikacja dawki nie jest konieczna u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby o łagodnym lub umiarkowanym nasileniu (klasa A i B w skali Child Pugh). Farmakokinetyka prasugrelu i stopień zahamowania agregacji płytek krwi, były podobne u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby o łagodnym lub umiarkowanym nasileniu i u zdrowych osób. Nie badano farmakokinetyki i farmakodynamiki prasugrelu u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby. Nie należy stosować prasugrelu u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkt 4.3).

Zaburzenia czynności nerek: Modyfikacja dawki nie jest konieczna u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek, w tym u pacjentów ze schyłkową niewydolnością nerek. Farmakokinetyka prasugrelu i stopień zahamowania agregacji płytek krwi, były podobne u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek o umiarkowanym nasileniu ($GFR 30 < 50 \text{ ml/min/1,73m}^2$) i u osób zdrowych. Stopień hamowania agregacji płytek krwi przez prasugrel był także podobny u pacjentów ze schyłkową niewydolnością nerek wymagających hemodializy i u zdrowych osób, chociaż C_{\max} i AUC aktywnego metabolitu zmniejszyła się odpowiednio do 51% i 42% u pacjentów ze schyłkową niewydolnością nerek.

Masa ciała: Średnia ekspozycja (AUC) na aktywny metabolit prasugrelu jest około 30 do 40% większa u zdrowych osób i pacjentów o masie ciała $< 60 \text{ kg}$ w porównaniu do osób o masie ciała $\geq 60 \text{ kg}$. U pacjentów o masie ciała $< 60 \text{ kg}$ należy zachować ostrożność stosując prasugrel, ze względu na potencjalne ryzyko krwawienia w tej populacji (patrz punkt 4.4).

Przynależność etniczna: W farmakologicznych badaniach klinicznych po uwzględnieniu różnic w masie ciała, ekspozycja na aktywny metabolit była około 19% większa u Chińczyków, Japończyków i Koreańczyków w porównaniu z osobami rasy kaukaskiej, głównie ze względu na większą ekspozycję u Azjatów o masie ciała $< 60 \text{ kg}$. Nie ma różnic w ekspozycji pomiędzy Chińczykami, Japończykami i Koreańczykami. Ekspozycja u osób rasy czarnej i osób o pochodzeniu latynoamerykańskim jest porównywalna do ekspozycji u osób rasy kaukaskiej. Nie zaleca się modyfikacji dawki na podstawie samej przynależności etnicznej.

Płeć: U zdrowych osób i pacjentów, farmakokinetyka prasugrelu jest podobna u kobiet i mężczyzn.

Dzieci i młodzież: Farmakokinetyka i farmakodynamika prasugrelu nie była badana w tej grupie wiekowej (patrz punkt 4.2).

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane niekliniczne, uzyskane na podstawie konwencjonalnych badań farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa stosowania, toksyczności po podaniu wielokrotnym, genotoksyczności, potencjalnego działania rakotwórczego i toksycznego wpływu na reprodukcję, nie ujawniają występowania szczególnego zagrożenia dla człowieka. Skutki działania oceniane w ramach badań nieklinicznych obserwowano jedynie przy ekspozycji uznanej za przekraczającą w wystarczającym stopniu wartości maksymalnej ekspozycji występujące u ludzi, co wskazuje na niewielkie znaczenie w odniesieniu do stosowania klinicznego.

Badania dotyczące toksyczności dla rozwoju zarodka i płodu przeprowadzone na szczurach i królikach nie wykazały występowania wad wrodzonych związanych ze stosowaniem prasugrelu. Podczas stosowania bardzo dużych dawek (> 240-krotnie większych niż zalecane dobowe dawki podtrzymujące do stosowania u ludzi określone w mg/m²), które wpływały na masę ciała matek i (lub) przyjmowanie przez nie pokarmów, obserwowano nieznaczne zmniejszenie masy ciała ich potomstwa (w porównaniu z grupą kontrolną). Badania prowadzone na szczurach przed i po ich narodzeniu wykazały, że podawanie leku ciężarnym samicom w dawkach prowadzących do wywołania ekspozycji przekraczających do 240 razy zalecane dla ludzi dobowe dawki podtrzymujące (określone w mg/m²) nie wpływało na zachowanie lub rozwój płciowy noworodków zwierząt.

W badaniu prowadzonym na szczurach podczas trwającej 2 lata obserwacji nie wykazano rozwoju nowotworów związanych ze stosowaniem prasugrelu w dawkach prowadzących do wywołania ekspozycji przekraczających 75-krotność zalecanej ekspozycji dla ludzi (na podstawie ekspozycji na substancję czynną i główne metabolity występujące w osoczu ludzi). U myszy poddawanych przez 2 lata ekspozycji na duże dawki prasugrelu (> 75-krotnie przekraczające ekspozycję występującą u ludzi) stwierdzono zwiększoną częstość występowania nowotworów (gruczolaki wątrobowokomórkowe). Występowanie nowotworów uznano za wtórne do wywołanej stosowaniem prasugrelu indukcji enzymów wątrobowych. Specyficzny dla gryzoni związek występowania nowotworów wątroby z zależną od leku indukcją enzymów wątrobowych jest dobrze udokumentowany w literaturze naukowej. Zwiększenie częstości występowania nowotworów wątroby u myszy związane ze stosowaniem prasugrelu nie jest uznawane za zagrożenie istotne dla ludzi.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń tabletki:

Celuloza mikrokrystaliczna

Mannitol (E421)

Kroskarmeloza sodowa

Hypromeloza (E464)

Magnezu stearynian

Otoczka tabletki:

Laktoza jednowodna

Hypromeloza (E464)

Tytanu dwutlenek (E171)

Triacetyna (E1518)

Żelaza tlenek żółty (E172)

Talk

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

2 lata.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak szczególnych środków ostrożności dotyczących przechowywania. Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed powietrzem i wilgocią.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blistry z folii aluminiowej w pudełku zawierającym 14, 28, 30, 30 (x1), 56, 84, 90 (x1) i 98 tabletek. Nie wszystkie rodzaje opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Brak szczególnych wymagań.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

8. NUMER(-Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU / DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

25 lutego 2009

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

{MM/RRRR}

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Efient 10 mg tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletką zawiera 10 mg prasugrelu (w postaci chlorowodorku).

Substancja pomocnicza: Każda tabletką zawiera 2,1 mg laktozy.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletką powlekana (tabletką).

Beżowe tabletki w kształcie dwóch połączonych strzałek, z wytłoczeniem „10 MG” na jednej stronie i „4759” na drugiej stronie.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Efient w skojarzeniu z kwasem acetylosalicylowym (ang. ASA) jest wskazany w celu zapobiegania zdarzeniom sercowo-naczyniowym u pacjentów z ostrymi zespołami wieńcowymi (tj. niestabilną dławicą piersiową, zawałem serca bez uniesienia odcinka ST [UA/NSTEMI] lub zawałem mięśnia sercowego z uniesieniem odcinka ST [STEMI]) poddawanych pierwotnej lub odroczonej przezskórnej angioplastyce wieńcowej (ang. PCI).

W celu uzyskania dodatkowych informacji, patrz punkt 5.1.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Dorośli

Leczenie produktem Efient należy rozpocząć od podania pojedynczej dawki nasycającej 60 mg i kontynuować leczenie dawką 10 mg podawaną raz na dobę. Pacjenci leczeni produktem Efient powinni również przyjmować codziennie ASA (w dawce od 75 mg do 325 mg).

U pacjentów z ostrym zespołem wieńcowym poddanych przezskórnej angioplastyce wieńcowej (PCI), przedwczesne przerwanie podawania jakiegokolwiek leku przeciwplatekowego, w tym produktu Efient, może zwiększyć ryzyko wystąpienia zakrzepicy, zawału mięśnia sercowego lub zgonu związanego z chorobą podstawową. Zaleca się kontynuowanie leczenia do 12 miesięcy, chyba że przerwanie stosowania produktu Efient jest wskazane ze względów klinicznych (patrz punkt 4.4 i 5.1).

Pacjenci w wieku ≥ 75 lat

Nie zaleca się stosowania produktu Efient u pacjentów w wieku ≥ 75 lat. Leczenie można rozpocząć jedynie po przeprowadzeniu dokładnej analizy korzyści i ryzyka przez lekarza prowadzącego (patrz punkt 4.4). Jeśli produkt Efient stosowany jest w tej grupie wiekowej, należy podać pojedynczą dawkę nasycającą 60 mg i kontynuować leczenie mniejszą dawką podtrzymującą 5 mg. Pacjenci w wieku ≥ 75 lat wykazują zwiększoną wrażliwość na krwawienia i większą ekspozycję na aktywny metabolit prasugrelu (patrz punkty 4.4, 4.8, 5.1 i 5.2). Dawka 5 mg została ustalona jedynie na podstawie analizy farmakodynamicznej i farmakokinetycznej, nie istnieją dane kliniczne dotyczące bezpieczeństwa stosowania tej dawki u pacjentów w wieku ≥ 75 lat.

Pacjenci o masie ciała < 60 kg

Leczenie produktem Efient należy rozpocząć od podania pojedynczej dawki nasycającej 60 mg i kontynuować leczenie dawką 5 mg podawaną raz na dobę. Nie zaleca się stosowania dawki podtrzymującej 10 mg. Jest to spowodowane zwiększoną ekspozycją na aktywny metabolit prasugrelu i zwiększone ryzyko wystąpienia krwawienia w przypadku stosowania dawki 10 mg raz na dobę u pacjentów o masie ciała mniejszej niż 60 kg w porównaniu z pacjentami o masie ciała ≥ 60 kg. Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania dawki 5 mg nie były oceniane w badaniach prospektywnych (patrz punkty 4.4, 4.8 i 5.2).

Zaburzenia czynności nerek

Nie jest konieczna zmiana dawkowania produktu u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek, w tym ze schyłkową chorobą nerek (patrz punkt 5.2). Doświadczenie terapeutyczne u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek jest ograniczone (patrz punkt 4.4).

Zaburzenia czynności wątroby

Nie jest konieczna zmiana dawkowania produktu u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby o łagodnym lub umiarkowanym nasileniu (stopnia A i B w klasyfikacji Child-Pugh) (patrz punkt 5.2). Doświadczenie terapeutyczne u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby o łagodnym lub umiarkowanym nasileniu jest ograniczone (patrz punkt 4.4).

Dzieci i młodzież

Nie zaleca się stosowania produktu Efient u dzieci w wieku poniżej 18 lat ze względu na brak danych dotyczących bezpieczeństwa i skuteczności.

Sposób podawania

Do stosowania doustnego. Efient może być przyjmowany niezależnie od posiłków. Podanie na czczo dawki nasycającej prasugrelu 60 mg może spowodować szybsze uzyskanie początku działania produktu (patrz punkt 5.2). Nie należy kruszyć lub dzielić tabletki.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.

Czynne patologiczne krwawienie.

Udar mózgu lub przemijający napad niedokrwienny (ang. *transient ischaemic attack* - TIA) w wywiadzie.

Ciężka niewydolność wątroby (stopnia C w klasyfikacji Child-Pugh).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Ryzyko krwawień

W badaniu klinicznym 3 fazy głównymi kryteriami wyłączenia były: zwiększone ryzyko krwawienia, niedokrwistość, małopłytkowość, patologiczne zmiany wewnątrzczaszkowe stwierdzone w wywiadzie. U pacjentów z ostrymi zespołami wieńcowymi poddawanych PCI przyjmujących Efient i ASA obserwowano zwiększone ryzyko wystąpienia powikłań krwotocznych klasyfikowanych wg skali TIMI jako ciężkie i niewielkie krwawienia. Dlatego stosowanie produktu Efient u pacjentów ze zwiększonym ryzykiem krwawienia należy rozważać jedynie w sytuacji, jeśli uzna się, że korzyści wynikające z zapobiegania zdarzeniom niedokrwiennym przewyższają nad ryzykiem wystąpienia ciężkiego krwawienia. Dotyczy to szczególnie pacjentów:

- w wieku ≥ 75 lat (patrz poniżej).
- ze skłonnością do krwawień (np. związaną z niedawno przebyłym urazem, niedawno przebyłym zabiegiem chirurgicznym, niedawnym lub nawracającym krwawieniem z przewodu pokarmowego bądź czynną chorobą wrzodową).
- o masie ciała <60 kg (patrz punkty 4.2 i 4.8). U tych pacjentów nie zaleca się stosowania dawki podtrzymującej 10 mg. Należy stosować dawkę podtrzymującą 5 mg.
- przyjmujących jednocześnie produkty lecznicze, które mogą zwiększać ryzyko krwawienia, w tym doustne leki przeciwzakrzepowe, kłopidogrel, niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ) oraz leki fibrynolityczne.

U pacjentów z czynnym krwawieniem, u których konieczne jest odwrócenie działania farmakologicznego produktu Efiend, może być pomocne przetoczenie płytek krwi.

Nie zaleca się stosowania produktu Efiend u pacjentów w wieku ≥ 75 lat. Leczenie można rozpocząć z zachowaniem ostrożności tylko wówczas, gdy z przeprowadzonej przez lekarza prowadzącego dokładnej analizy korzyści i ryzyka wynika, że korzyści związane z zapobieganiem zdarzeniom niedokrwinnym przewyższają nad ryzykiem wystąpienia ciężkiego krwawienia. W badaniu klinicznym 3 fazy u tych pacjentów stwierdzono większe ryzyko wystąpienia krwawienia, w tym krwawienia ze skutkiem śmiertelnym, w porównaniu z pacjentami w wieku poniżej 75 lat. W przypadku rozpoczęcia leczenia, należy zastosować mniejszą dawkę podtrzymującą 5 mg; nie zaleca się stosowania dawki podtrzymującej 10 mg (patrz punkty 4.2 i 4.8).

Doświadczenie terapeutyczne dotyczące stosowania prasugrelu u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek (w tym ze schyłkową chorobą nerek) oraz pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby o umiarkowanym nasileniu jest ograniczone. U tych pacjentów może występować zwiększone ryzyko krwawienia, dlatego należy zachować ostrożność w przypadku stosowania prasugrelu u tych pacjentów.

Pacjenci powinni zostać poinformowani, że podczas stosowania prasugrelu (w skojarzeniu z ASA) tamowanie krwawienia może trwać dłużej niż zazwyczaj i że powinni zgłaszać lekarzowi prowadzącemu jakiegokolwiek niecodzienne krwawienia (miejsce wystąpienia krwawienia i czas trwania).

Leczenie chirurgiczne

Należy doradzić pacjentom, aby informowali lekarzy i stomatologów o przyjmowaniu prasugrelu przed zaplanowaniem zabiegu chirurgicznego lub rozpoczęciem stosowania jakiegokolwiek nowego leku. Jeśli pacjent ma być poddany planowemu zabiegowi chirurgicznemu, a działanie przeciwpłytkowe nie jest pożądane, stosowanie produktu Efiend należy przerwać przynajmniej 7 dni przed zabiegiem operacyjnym. W ciągu 7 dni po zaprzestaniu stosowania prasugrelu częstość występowania oraz nasilenie krwawień u pacjentów poddawanych operacji pomostowania aortalno-wieńcowego (CABG) może być większa (trzykrotnie) (patrz punkt 4.8). Korzyści i zagrożenia związane ze stosowaniem prasugrelu należy dokładnie rozważyć w przypadku pacjentów, u których anatomia tętnic wieńcowych nie jest znana i może być konieczne pilne przeprowadzenie operacji CABG.

Nadwrażliwość, w tym obrzęk naczynioruchowy

Zgłaszano przypadki reakcji nadwrażliwości, w tym obrzęku naczynioruchowego, u pacjentów otrzymujących prasugrel, włączając pacjentów, u których w wywiadzie wystąpiła nadwrażliwość na kłopidogrel. Należy monitorować występowanie objawów nadwrażliwości u pacjentów uczulonych na pochodne tienopirydyny (patrz punkt 4.8).

Zakrzepowa plamica małopłytkowa (ang. Thrombotic Thrombocytopenic Purpura - TTP)

Zgłaszano występowanie zakrzepowej plamicy małopłytkowej TTP po zastosowaniu prasugrelu. TTP jest poważnym stanem klinicznym i wymaga natychmiastowego leczenia.

Laktoza

Pacjenci z rzadkimi dziedzicznymi zaburzeniami związanymi z nietolerancją galaktozy, niedoborem laktazy typu Lapp lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy, nie powinni przyjmować produktu Efiend.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Warfaryna: Nie przeprowadzono badań dotyczących jednoczesnego stosowania produktu Efient i pochodnych kumaryny innych niż warfaryna. Ze względu na możliwość zwiększonego ryzyka wystąpienia krwawień należy zachować ostrożność w przypadku jednoczesnego stosowania warfaryny (lub innych pochodnych kumaryny) i prasugrelu (patrz punkt 4.4).

Niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ): Nie przeprowadzono badań dotyczących jednoczesnego przyjmowania prasugrelu z długotrwale stosowanymi niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi. Ze względu na możliwość zwiększonego ryzyka wystąpienia krwawień należy zachować ostrożność w przypadku jednoczesnego przyjmowania produktu Efient i długotrwale stosowanych niesteroidowych leków przeciwzapalnych (w tym inhibitorów COX-2).

Efient może być stosowany jednocześnie z produktami leczniczymi metabolizowanymi przez enzymy cytochromu P450 (w tym statyny) lub produktami leczniczymi zwiększającymi bądź hamującymi aktywność enzymów cytochromu P450. Efient można również stosować jednocześnie z ASA, heparyną, digoksyną oraz produktami leczniczymi zwiększającymi pH treści żołądkowej, w tym z inhibitorami pompy protonowej i antagonistami receptora histaminowego H₂. Pomimo, że nie przeprowadzono szczegółowych badań dotyczących interakcji lekowych, w badaniu klinicznym 3 fazy Efient stosowano jednocześnie z heparyną niskocząsteczkową, biwalirudyną i inhibitorami GP IIb/IIIa (nie są dostępne dane dotyczące rodzaju stosowanego inhibitora GP IIb/IIIa) i nie obserwowano istotnych klinicznie interakcji niepożądanych.

Wpływ innych produktów leczniczych na Efient

Kwas acetylosalicylowy: Efient należy podawać w skojarzeniu z kwasem acetylosalicylowym (ASA). Pomimo, że możliwe jest wystąpienie interakcji farmakodynamicznych z ASA powodujących zwiększone ryzyko krwawień, wyniki potwierdzające skuteczność i bezpieczeństwo prasugrelu uzyskano z badań, w których pacjenci przyjmowali równocześnie ASA.

Heparyna: Podanie pojedynczego dożylnego bolusu heparyny niefrakcjonowanej (100 j./kg mc.) nie wpływało istotnie na hamowanie agregacji płytek krwi wywołane przez prasugrel. Również stosowanie prasugrelu nie zmieniało wpływu heparyny na krzepnięcie krwi. Dlatego możliwe jest jednoczesne stosowanie obu produktów leczniczych. W przypadku jednoczesnego zastosowania produktu Efient i heparyny możliwe jest zwiększenie ryzyka krwawień.

Statyny: Atorwastatyna (w dawce 80 mg na dobę) nie wpływała na farmakokinetykę prasugrelu i na wywołane jego podaniem hamowanie agregacji płytek krwi. Dlatego nie należy spodziewać się, aby statyny, które są substratami enzymu CYP3A, wpływały na farmakokinetykę prasugrelu lub wywołane jego podaniem hamowanie agregacji płytek krwi.

Produkty lecznicze zwiększające pH treści żołądkowej: Codzienne jednoczesne podawanie ranitydyny (antagonisty receptora histaminowego H₂) lub lanzoprazolu (inhibitora pompy protonowej) nie powodowało zmiany pola pod krzywą AUC i T_{max} aktywnego metabolitu prasugrelu, ale zmniejszało C_{max} odpowiednio o 14% i 29%. W badaniu 3 fazy Efient podawano niezależnie od jednoczesnego leczenia inhibitorami pompy protonowej lub antagonistami receptora H₂. Podanie dawki nasycającej prasugrelu 60 mg bez jednoczesnego zastosowania leków z grupy inhibitorów pompy protonowej może zapewnić szybszy początek działania leku.

Inhibitory CYP3A: Ketokonazol (w dawce 400 mg na dobę), selektywny i silny inhibitor enzymów CYP3A4 i CYP3A5, nie wpływał na wywołane podaniem prasugrelu hamowanie agregacji płytek krwi oraz pole pod krzywą AUC i T_{max} aktywnego metabolitu prasugrelu, ale zmniejszało C_{max} odpowiednio o 34% do 46%. Dlatego nie należy oczekiwać, aby inhibitory CYP3A takie jak azolowe leki przeciwgrzybicze, inhibitory proteazy HIV, klarytromycyna, telitromycyna, werapamil, diltiazem, indynawir, cyprofloksacyna i sok grejpfrutowy w sposób istotny wpływały na farmakokinetykę aktywnego metabolitu.

Leki zwiększające aktywność enzymów cytochromu P450: Ryfampicyna (w dawce 600 mg na dobę), silny induktor enzymów CYP3A i CYP2B6, oraz induktor enzymów CYP2C9, CYP2C19, i CYP2C8, nie wpływała znacząco na farmakokinetykę prasugrelu. Dlatego nie należy oczekiwać, aby znane induktory CYP3A, takie jak ryfampicyna, karbamazepina, i inne induktory cytochromu P450 w sposób istotny wpływały na farmakokinetykę aktywnego metabolitu.

Wpływ produktu Efient na inne produkty lecznicze

Digoksyna: prasugrel nie powoduje klinicznie istotnych zmian w farmakokinetyce digoksyny.

Produkty lecznicze metabolizowane przez enzym CYP2C9: prasugrel nie hamował aktywności enzymu CYP2C9, ponieważ nie wpływał na farmakokinetykę S-warfaryny. Ze względu na możliwość zwiększenia ryzyka krwawień, należy zachować ostrożność w przypadku jednoczesnego stosowania warfaryny i produktu Efient (patrz punkt 4.4).

Produkty lecznicze metabolizowane przez enzym CYP2B6: prasugrel jest słabym inhibitorem enzymu CYP2B6. U zdrowych osób prasugrel zmniejszał o 23% ekspozycję na działanie hydroksybupropionu - metabolitu bupropionu powstającego pod wpływem enzymu CYP2B6. Efekt ten może mieć znaczenie kliniczne jedynie wtedy, gdy prasugrel stosowany jest jednocześnie z produktami leczniczymi metabolizowanymi wyłącznie przez enzym CYP2B6 i charakteryzującymi się wąskim indeksem terapeutycznym (np. cyklofosfamid, efawirenz).

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Nie przeprowadzono badań z udziałem kobiet w ciąży lub karmiących piersią.

Badania na zwierzętach nie wykazują bezpośredniego ani pośredniego szkodliwego wpływu na przebieg ciąży, rozwój zarodka (płodu), przebieg porodu lub rozwój pourodzeniowy (patrz punkt 5.3). Ponieważ na podstawie badań dotyczących rozrodczości u zwierząt nie zawsze można przewidzieć odpowiedź u ludzi, produkt Efient można stosować u kobiet w ciąży tylko wtedy, gdy spodziewane korzyści dla matki przewyższają potencjalne zagrożenie dla płodu.

Nie wiadomo, czy prasugrel przenika do mleka kobiecego. W badaniach na zwierzętach wykazano, że prasugrel przenika do mleka samic. Nie zaleca się stosowania prasugrelu w czasie karmienia piersią.

Prasugrel nie wpływał na płodność samców i samic szczura, które otrzymywały doustnie dawki leku powodujące ekspozycję nawet 240-krotnie większą niż zalecane dobowe dawki podtrzymujące stosowane u ludzi (określone w mg/m²).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Nie przeprowadzono badań nad wpływem produktu na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu. Nie należy oczekiwać aby prasugrel miał jakikolwiek lub znaczący wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu.

4.8 Działania niepożądane

a. Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Bezpieczeństwo stosowania u pacjentów z ostrym zespołem wieńcowym poddawanych przezskórnej angioplastyce wieńcowej (PCI) było oceniane w jednym kontrolowanym kłopidogrelem badaniu (TRITON), w którym 6741 pacjentów było leczonych prasugrelem (dawka nasycająca 60 mg i podtrzymująca dobowe dawka 10 mg) średnio przez 14,5 miesięcy (5802 pacjentów było leczonych przez ponad 6 miesięcy, 4136 pacjentów było leczonych przez ponad rok). Częstość odstawienia leku z powodu działań niepożądanych wynosiła 7,2% w przypadku prasugrelu i 6,3% w przypadku kłopidogrelu. Najczęstszym działaniem niepożądanym występującym w przypadku stosowania obu

leków i prowadzącym do przerwania leczenia było krwawienie (2,5% dla prasugrelu i 1,4% dla kłopidogrelu).

Krwawienie

Krwawienia niezwiązane z operacją pomostowania aortalno-wieńcowego (ang. Non-Coronary Artery Bypass Graft CABG)

Częstość występowania krwawień niezwiązanych z operacją CABG u pacjentów uczestniczących w badaniu TRITON przedstawiono w Tabeli 1. W grupie pacjentów z niestabilną dławicą piersiową i zawałem serca bez uniesienia odcinka ST (UA/NSTEMI) oraz wszystkich pacjentów z ostrym zespołem wieńcowym (ACS) częstość występowania ciężkich krwawień według klasyfikacji TIMI niezwiązanych z operacją CABG z uwzględnieniem przypadków zagrażających życiu i śmiertelnych była istotnie statystycznie większa w przypadku pacjentów otrzymujących prasugrel w porównaniu z pacjentami przyjmującymi kłopidogrel. W grupie pacjentów z zawałem serca z uniesieniem odcinka ST (STEMI) nie obserwowano istotnych różnic. Najczęstszym miejscem występowania samoistnych krwawień był przewód pokarmowy (1,7% dla prasugrelu i 1,3% dla kłopidogrelu). Krwawienia wtórne występowały najczęściej w miejscu nakłucia tętnicy (1,3% dla prasugrelu i 1,2% dla kłopidogrelu).

Tabela 1: Krwawienia niezwiązane z operacją CABG^a (% pacjentów)

| Zdarzenie | Wszyscy pacjenci z ACS | | UA/NSTEMI | | STEMI | |
|--|--|--|--|--|--|--|
| | Prasugrel ^b +ASA (N = 6741) | Kłopidogrel ^b +ASA (N = 6716) | Prasugrel ^b +ASA (N = 5001) | Kłopidogrel ^b +ASA (N = 4980) | Prasugrel ^b +ASA (N = 1740) | Kłopidogrel ^b +ASA (N = 1736) |
| TIMI ciężkie krwawienia | 2,2 | 1,7 | 2,2 | 1,6 | 2,2 | 2,0 |
| Zagrażające życiu ^d | 1,3 | 0,8 | 1,3 | 0,8 | 1,2 | 1,0 |
| Zakończone zgonem | 0,3 | 0,1 | 0,3 | 0,1 | 0,4 | 0,1 |
| Objawowe ICH ^e | 0,3 | 0,3 | 0,3 | 0,3 | 0,2 | 0,2 |
| Wymagające stosowania leków działających inotropowo dodatnio | 0,3 | 0,1 | 0,3 | 0,1 | 0,3 | 0,2 |
| Wymagające interwencji chirurgicznej | 0,3 | 0,3 | 0,3 | 0,3 | 0,1 | 0,2 |
| Wymagające przetoczeń (≥4 jednostek) | 0,7 | 0,5 | 0,6 | 0,3 | 0,8 | 0,8 |
| TIMI niewielkie krwawienia ^f | 2,4 | 1,9 | 2,3 | 1,6 | 2,7 | 2,6 |

a Głównie dodatkowe zdarzenia zgodne z definicją grupy badawczej TIMI (ang. Thrombolysis in Myocardial Infarction).

b Stosowano odpowiednio inne standardowe terapie.

c Krwotok śródczaszkowy lub każde inne klinicznie istotne krwawienie połączone ze zmniejszeniem stężenia hemoglobiny ≥5 g/dl.

d Krwawienie zagrażające życiu stanowi podgrupę ciężkich krwawień według klasyfikacji TIMI i zawiera typy wypunktowane poniżej. Pacjenci mogli być zliczeni w więcej niż w jednym rzędzie.

e ICH = krwotok śródczaszkowy.

f Klinicznie otwarte krwawienie połączone ze zmniejszeniem stężenia hemoglobiny ≥3 g/dl ale <5 g/dl.

Pacjenci w wieku ≥ 75 lat

W badaniu klinicznym 3 fazy częstości występowania ciężkich lub niewielkich krwawień według klasyfikacji TIMI niezwiązanych z operacją CABG, w dwóch grupach wiekowych są następujące:

| Wiek | Prasugrel | Kłopidogrel |
|-------------------|-----------------------------|-----------------------------|
| ≥75 lat (N=1785) | 9,0% (1,0% śmiertelnych) | 6,9% (0,1% śmiertelnych) |
| <75 lat (N=11672) | 3,8% (0,2% śmiertelnych) | 2,9% (0,1% śmiertelnych) |

Pacjenci o masie ciała < 60 kg

W badaniu klinicznym 3 fazy częstości występowania ciężkich lub niewielkich krwawień według klasyfikacji TIMI niezwiązanych z operacją CABG, w dwóch grupach wagowych są następujące:

| Waga | Prasugrel | Klopidogrel |
|------------------|-----------------------------|-----------------------------|
| <60 kg (N=664) | 10,1% (0% śmiertelnych) | 6,5% (0,3% śmiertelnych) |
| ≥60 kg (N=12672) | 4,2% (0,3% śmiertelnych) | 3,3% (0,1% śmiertelnych) |

W grupie pacjentów ≥60 kg i wieku <75 lat, częstość występowania ciężkich lub niewielkich krwawień, według klasyfikacji TIMI niezwiązanych z operacją CABG wynosi 3,6% dla prasugrelu i 2,8% dla klopidogrelu. Częstość występowania krwawienia zakończonego zgonem wynosi 0,2% dla prasugrelu i 0,1% dla klopidogrelu.

Krwawienia związane z operacją pomostowania aortalno-wieńcowego (CABG)

W badaniu klinicznym 3 fazy, 437 pacjentów poddano operacji CABG podczas trwania badania. Częstość występowania ciężkiego lub niewielkiego krwawienia według klasyfikacji TIMI związanego z operacją CABG wynosiła 14,1% w grupie leczonej prasugrelem i 4,5% w grupie leczonej klopidogrelem. Większe ryzyko krwawienia u pacjentów leczonych prasugrelem utrzymywało się do 7 dni od przyjęcia ostatniej dawki badanego leku. U pacjentów, którzy otrzymali lek z grupy pochodnych tienopirydyny w ciągu 3 dni przed operacją CABG, częstość występowania ciężkiego lub niewielkiego krwawienia według klasyfikacji TIMI wynosiła 26,7% (u 12 z 45 pacjentów) w grupie leczonej prasugrelem w porównaniu z 5% (u 3 na 60 pacjentów) w grupie leczonej klopidogrelem. U pacjentów, którzy otrzymali ostatnią dawkę leku z grupy pochodnych tienopirydyny w ciągu 4 do 7 dni przed operacją CABG, częstość występowania zdarzeń zmniejszyła się do 11,3% (u 9 na 80 pacjentów) w grupie leczonej prasugrelem i 3,4% (u 3 na 89 pacjentów) w grupie leczonej klopidogrelem. Powyżej 7 dni po przerwaniu leczenia, częstość występowania krwawienia związanego z operacją CABG była podobna w obu leczonych grupach (patrz punkt 4.4).

b. Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Tabela 2 podsumowuje powikłania krwotoczne oraz działania niepożądane niezwiązane z krwawieniem w badaniu TRITON lub zgłaszane spontanicznie według częstości występowania i zgodnie z klasyfikacją układów i narządów. Częstość jest zdefiniowana następująco: bardzo często ($\geq 1/10$); często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $\leq 1/100$); rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $\leq 1/1\ 000$); bardzo rzadko ($\leq 1/10\ 000$); nie znana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Tabela 2: Powikłania krwotoczne i oraz działania niepożądane niezwiązane z krwawieniem

| Układ, narząd | Często | Niezbyt często | Rzadko | Częstość nieznana |
|--|---|--|------------------|--|
| Zaburzenia krwi i układu chłonnego | Niedokrwistość | | Trombocytopenia | Zakrzepowa plamica małopłytkowa (TTP) - patrz punkt 4.4 |
| Zaburzenia układu immunologicznego | | Nadwrażliwość, w tym obrzęk naczyńioruchowy | | |
| Zaburzenia oka | | Krwotok do oka | | |
| Zaburzenia naczyniowe | Krwiak | | | |
| Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia | Krwawienie z nosa | Krwiopłucie | | |
| Zaburzenia żołądka i jelit | Krwotok w obrębie żołądka i jelit | Krwotok do przestrzeni zaotrzewnowej Krwotok z odbytu Obecność świeżej krwi w kale Krwawienie dziąseł | | |
| Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej | Wysypka Siniak | | | |
| Zaburzenia nerek i dróg moczowych | Krwiomocz | | | |
| Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania | Krwiak w miejscu nakłucia naczynia krwionośnego Krwotok w miejscu nakłucia | | | |
| Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach | Słuczenie | Krwotok po zabiegu | Krwiak podskórny | |

W badaniu klinicznym 3 fazy w grupie pacjentów, u których uprzednio wystąpił lub nie przemijający napad niedokrwienny (TIA) bądź udar, częstość występowania udaru była następująca (patrz punkt 4.4):

| TIA lub udar mózgu w wywiadzie | Prasugrel | Klopidogrel |
|--------------------------------|------------------|------------------|
| Tak (N=518) | 6,5% (2,3% ICH*) | 1,2% (0% ICH*) |
| Nie (N=13090) | 0,9% (0,2% ICH*) | 1,0% (0,3% ICH*) |

* ICH = krwotok śródczaszkowy.

4.9 Przedawkowanie

Przedawkowanie produktu Efient może spowodować wydłużenie czasu krwawienia i w następstwie powikłania krwotoczne. Nie ma danych dotyczących odwrócenia działania farmakologicznego prasugrelu. Jednakże, jeżeli konieczna jest pilna korekta wydłużonego czasu krwawienia, można rozważyć przetoczenie płytek krwi i (lub) preparatów krwi.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Inhibitory agregacji płytek krwi (z wyjątkiem heparyny)
kod ATC: B01AC22

Farmakodynamika

Prasugrel hamuje aktywację i agregację płytek krwi poprzez trwałe wiązanie aktywnego metabolitu z klasą P2Y₁₂ receptorów ADP na płytkach krwi. Ze względu na to, że płytki krwi uczestniczą w wystąpieniu i (lub) rozwoju powikłań zakrzepowych miażdżycy, zahamowanie ich czynności może doprowadzić do zmniejszenia częstości zdarzeń sercowo-naczyniowych, takich jak zgon, zawał mięśnia sercowego czy udar.

W wyniku zastosowania dawki nasycającej prasugrelu wynoszącej 60 mg zahamowanie indukowanej przez ADP agregacji płytek następuje w ciągu 15 minut przy zastosowaniu 5 µM ADP i w ciągu 30 minut przy zastosowaniu 20 µM ADP. Najsilniejsze zahamowanie agregacji płytek krwi indukowanej przez ADP związane z działaniem prasugrelu wynosi 83% przy zastosowaniu 5 µM ADP i 79% przy zastosowaniu 20 µM ADP. Zarówno w przypadku zdrowych osób, jak i pacjentów ze stabilną postacią miażdżycy u 89% osób po 1 godzinie osiąga się co najmniej 50% zahamowanie agregacji płytek krwi. Zależne od prasugrelu zahamowanie agregacji płytek krwi wykazuje małą zmienność międzypersonalną (9%) i wewnątrzpersonalną (12%) przy zastosowaniu 5 µM i 20 µM ADP. Średnia wartość zahamowania agregacji płytek krwi w stanie równowagi leku wynosiła 74% i 69% odpowiednio dla 5 µM i 20 µM ADP. Działanie to osiągnięto po 3 do 5 dniach stosowania podtrzymującej dawki prasugrelu 10 mg poprzedzonej podaniem dawki nasycającej 60 mg. U ponad 98% osób osiągnięto ≥ 20% zahamowanie agregacji płytek krwi podczas stosowania dawek podtrzymujących.

W ciągu 7 - 9 dni następujących po podaniu pojedynczej dawki nasycającej wynoszącej 60 mg oraz w ciągu 5 dni po zaprzestaniu podawania dawek podtrzymujących prasugrelu przy osiągniętym stanie równowagi agregacja płytek krwi stopniowo wracała do wartości wyjściowych.

Klopidogrel: U 40 zdrowych osób, u których stosowano klopidogrel w dawce 75 mg raz na dobę przez 10 dni, dokonano następnie zmiany leczenia na prasugrel w dawce 10 mg raz na dobę, poprzedzając lub nie leczenie podaniem dawki nasycającej 60 mg. Po zastosowaniu prasugrelu obserwowano podobne lub silniejsze zahamowanie agregacji płytek krwi. Bezpośrednia zmiana leczenia z zastosowaniem nasycającej dawki prasugrelu wynoszącej 60 mg prowadziła do szybszego uzyskania silniejszego zahamowania czynności płytek. W grupie 56 osób z ostrym zespołem wieńcowym po zastosowaniu nasycającej dawki klopidogrelu wynoszącej 900 mg (łącznie z ASA) przez 14 dni stosowano prasugrel w dawce 10 mg raz na dobę lub klopidogrel w dawce 150 mg raz na dobę. Następnie zamieniono leczenie w grupach i stosowano je przez następne 14 dni. Silniejsze zahamowanie agregacji płytek krwi obserwowano u pacjentów, u których dokonano zmiany na prasugrel w dawce 10 mg w porównaniu z klopidogrelem w dawce 150 mg. Nie są dostępne dane dotyczące wyników bezpośredniej zamiany dawki nasycającej klopidogrelu na dawkę nasycającą prasugrelu.

Skuteczność i bezpieczeństwo w leczeniu ostrych zespołów wieńcowych (ang. Acute Coronary Syndrome - ACS)

W badaniu 3 fazy TRITON porównywano Efixent (prasugrel) z klopidogrelem. Obydwa leki podawano jednocześnie z ASA i innymi stosowanymi standardowo lekami. Badanie TRITON było wielośrodkowym, międzynarodowym badaniem z podwójnie ślełą próbą i randomizacją prowadzonym w grupach równoległych, w którym uczestniczyło 13 608 pacjentów. W badaniu uczestniczyli pacjenci, z rozpoznaniem ostrym zespołem wieńcowym (UA, NSTEMI, STEMI) umiarkowanego lub wysokiego ryzyka, poddawani zabiegom PCI.

Po poznaniu anatomii tętnic wieńcowych pacjentów z UA/NSTEMI w ciągu 72 godzin od wystąpienia objawów lub ze STEMI w czasie od 12 godzin do 14 dni od wystąpienia objawów poddawano

randomizacji. Pacjenci ze STEMI w ciągu 12 godzin od wystąpienia objawów, u których planowane było wykonanie pierwotnej PCI, mogli być poddani randomizacji bez wcześniejszego badania anatomii tętnic wieńcowych. U wszystkich pacjentów dawkę nasycającą można było podać w każdym momencie pomiędzy randomizacją a 1 godziną po opuszczeniu przez pacjenta pracowni hemodynamiki.

Pacjentów przyporządkowanych w drodze randomizacji do grupy otrzymującej prasugrel (dawka nasycająca 60 mg, a następnie 10 mg raz na dobę) lub kłopidogrel (dawka nasycająca 300 mg, a następnie 75 mg raz na dobę) leczono średnio przez 14,5 miesiąca (obserwacja trwała maksymalnie 15 miesięcy, minimalnie 6 miesięcy). Pacjenci otrzymywali również ASA (75 - 325 mg raz na dobę). Stosowanie leku z grupy pochodnych tienopirydyny w ciągu 5 dni przed włączeniem pacjenta do badania stanowiło jedno z kryteriów wyłączenia. Inne leki, takie jak heparyna i inhibitory GP IIb/IIIa, stosowano w zależności od preferencji lekarza prowadzącego. Zabiegi PCI wspomagano podawaniem inhibitorów GP IIb/IIIa u 40% pacjentów (w każdej z leczonych grup). Nie są dostępne informacje na temat rodzaju stosowanego inhibitora GP IIb/IIIa. Około 98% pacjentów (w każdej z leczonych grup) jako bezpośrednie wspomaganie zabiegów PCI otrzymywało leki przeciwtrombinowe (heparyna, heparyna niskocząsteczkowa, bivalirudyna lub inne).

Pierwszorzędowy punkt końcowy stanowił czas do wystąpienia po raz pierwszy zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych (ang. CV), zawału serca niezakończonego zgonem (ang. MI) lub udaru mózgu niezakończonego zgonem. Analiza złożonego punktu końcowego w całej populacji pacjentów z ostrymi zespołami wieńcowymi (kohorty pacjentów z UA/NSTEMI i STEMI) zależna była od wykazania w grupie pacjentów z UA/NSTEMI statystycznie istotnej przewagi prasugrelu nad kłopidogrelem ($p < 0,05$).

Cała populacja pacjentów z ostrymi zespołami wieńcowymi: Wykazano większą skuteczność produktu Efient w porównaniu z kłopidogrelem zarówno w ograniczeniu zdarzeń wchodzących w skład złożonego pierwszorzędowego punktu końcowego, jak i wcześniej określonego drugorzędowego punktu końcowego, włączając w to zakrzepicę w stencie (zob. tabela 3). Korzyści ze stosowania prasugrelu były zauważalne już w ciągu pierwszych 3 dni i utrzymywały się do momentu zakończenia badania. Większej skuteczności prasugrelu towarzyszyło zwiększenie częstości występowania ciężkich krwawień (patrz punkty 4.4 i 4.8). Populacja pacjentów biorących udział w badaniu składała się w 92% z osób rasy kaukaskiej, 26% kobiet i 39% osób w wieku ≥ 65 lat. Korzyści związane z podawaniem prasugrelu występowały niezależnie od stosowania innych rodzajów krótko- lub długoterminowego leczenia chorób układu sercowo-naczyniowego, między innymi heparyny lub heparyny niskocząsteczkowej, bivalirudyny, dożylnych leków z grupy inhibitorów GP IIb/IIIa, leków zmniejszających stężenie lipidów, antagonistów receptorów betaadrenergicznych oraz inhibitorów konwertazy angiotensyny. Skuteczność prasugrelu była niezależna również od dawki ASA (75-325 mg raz na dobę). Podczas badania TRITON nie było dozwolone przyjmowanie doustnych leków przeciwzakrzepowych, leków przeciwpyłtkowych innych niż oceniane w badaniu oraz długotrwale stosowanych niesteroidowych leków przeciwzapalnych. W porównaniu z kłopidogrelem w całej populacji pacjentów z ostrymi zespołami wieńcowymi stosowanie prasugrelu było związane z mniejszą częstością zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawału serca niezakończonego zgonem lub udaru mózgu niezakończonego zgonem. Działanie to było niezależne od wyjściowej charakterystyki pacjentów: wieku, płci, masy ciała, miejsca zamieszkania, stosowania inhibitorów GP IIb/IIIa oraz rodzaju zastosowanego stentu. Korzyści ze stosowania prasugrelu wynikały przede wszystkim ze zmniejszenia częstości występowania zawałów mięśnia sercowego niezakończonych zgonem (patrz Tabela 3). U pacjentów chorych na cukrzycę obserwowano istotne zmniejszenie częstości występowania pierwszorzędowego i wszystkich złożonych drugorzędowych punktów końcowych.

Korzyści wynikające ze stosowania prasugrelu u pacjentów w wieku ≥ 75 lat były mniejsze niż obserwowane u pacjentów w wieku < 75 lat. U pacjentów w wieku ≥ 75 lat występowało zwiększone ryzyko krwawienia, w tym krwawienia ze skutkiem śmiertelnym (patrz punkty 4.2, 4.4 i 4.8).

Pacjenci w wieku ≥ 75 , u których korzyści ze stosowania prasugrelu były bardziej widoczne to pacjenci z współistniejącą cukrzycą, STEMI, zwiększonym ryzykiem zakrzepicy w stencie lub nawracającymi objawami.

U pacjentów z TIA lub udarem niedokrwiennym mózgu, które wystąpiły na ponad 3 miesiące przed zastosowaniem prasugrelu, nie obserwowano zmniejszenia w zakresie złożonego pierwszorzędowego punktu końcowego.

Tabela 3: Ocena zdarzeń u pacjentów wynikająca z głównej analizy wyników badania TRITON

| Zdarzenia | Prasugrel + ASA | Klopidogrel +ASA | Współczynnik ryzyka (HR) (95% CI) | Wartość p |
|---|-----------------|------------------|-----------------------------------|-----------|
| Wszyscy pacjenci z ostrymi zespołami wieńcowymi | (N = 6813) % | (N = 6795) % | 0,812 (0,732; 0,902) | <0,001 |
| Złożony pierwszorzędowy punkt końcowy Zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, Zawał mięśnia sercowego niezakończony zgonem, lub udar niezakończony zgonem | 9,4 | 11,5 | | |
| Pierwszorzędowy punkt końcowy | | | | |
| Zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych | 2,0 | 2,2 | 0,886 (0,701; 1,118) | 0,307 |
| Zawał mięśnia sercowego niezakończony zgonem | 7,0 | 9,1 | 0,757 (0,672; 0,853) | <0,001 |
| Udar niezakończony zgonem | 0,9 | 0,9 | 1,016 (0,712; 1,451) | 0,930 |
| UA/NSTEMI | (N= 5044) % | (N=5030) % | | |
| Złożony pierwszorzędowy punkt końcowy | | | | |
| Zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawał mięśnia sercowego niezakończony zgonem, lub udar niezakończony zgonem | 9,3 | 11,2 | 0,820 (0,726; 0,927) | 0,002 |
| Zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych | 1,8 | 1,8 | 0,979 (0,732; 1,309) | 0,885 |
| Zawał mięśnia sercowego niezakończony zgonem | 7,1 | 9,2 | 0,761 (0,663; 0,873) | <0,001 |
| Udar niezakończony zgonem | 0,8 | 0,8 | 0,979 (0,633; 1,513) | 0,922 |
| STEMI | (N= 1769) % | (N=1765) % | | |
| Złożony pierwszorzędowy punkt końcowy | | | | |
| Zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawał mięśnia sercowego niezakończony zgonem, lub udar niezakończony zgonem | 9,8 | 12,2 | 0,793 (0,649; 0,968) | 0,019 |
| Zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych | 2,4 | 3,3 | 0,738 (0,497; 1,094) | 0,129 |
| Zawał mięśnia sercowego niezakończony zgonem | 6,7 | 8,8 | 0,746 (0,588; 0,948) | 0,016 |
| Udar niezakończony zgonem | 1,2 | 1,1 | 1,097 (0,590; 2,040) | 0,770 |

W całej populacji pacjentów z ostrymi zespołami wieńcowymi analiza wszystkich drugorzędowych punktów końcowych wykazała występowanie istotnych korzyści ($p < 0,001$) związanych ze stosowaniem prasugrelu w porównaniu z klopidogrelem. Obejmowały one pewną lub prawdopodobną zakrzepicę w stencie na koniec trwania badania (0,9% w porównaniu z 1,8%; HR 0,498; CI 0,364; 0,683); zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawał mięśnia sercowego niezakończony zgonem lub konieczność przeprowadzenia pilnej rewaskularyzacji tętnicy docelowej w ciągu 30 dni (5,9% w porównaniu z 7,4%; HR 0,784; CI 0,688; 0,894); zgon ze wszystkich przyczyn, zawał serca niezakończony zgonem lub udar mózgu niezakończony zgonem do momentu zakończenia badania (10,2% w porównaniu z 12,1%; HR 0,831; CI 0,751; 0,919); zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawał mięśnia sercowego niezakończony zgonem, udar mózgu niezakończony zgonem lub ponowna hospitalizacja z powodu wystąpienia epizodu niedokrwiennego do momentu zakończenia badania (11,7% w porównaniu z 13,8%; HR 0,838; CI 0,762; 0,921). Analiza wszystkich przypadków śmiertelnych nie wykazała żadnej istotnej różnicy pomiędzy prasugrelem i klopidogrelem u całej

populacji pacjentów z ostrymi zespołami wieńcowymi (odpowiednio 2,76% i 2,90%), populacji z UA/NSTEMI (odpowiednio 2,58% i 2,41%) i populacji ze STEMI (odpowiednio 4,28% i 4,31%).

Stosowanie prasugrelu było związane z 50% ograniczeniem zakrzepicy w stencie podczas trwającego 15 miesięcy okresu obserwacji. Zmniejszenie częstości występowania zakrzepicy w stencie podczas trwania badania oceniającego stosowanie produktu Efient obserwowano zarówno w okresie wczesnym, jak i po 30 dniach u pacjentów po implantacji stentów metalowych oraz uwalniających lek przeciwproliferacyjny.

Podczas analizy w grupie pacjentów, którzy przeżyli epizod niedokrwieny, wykazano, że stosowanie prasugrelu było związane ze zmniejszeniem częstości wystąpienia kolejnych pierwszorzędowych punktów końcowych (7,8% dla prasugrelu w porównaniu z 11,9% dla kłopidogrelu).

Pomimo, że stosowaniu prasugrelu towarzyszyła zwiększona częstość występowania krwawień, analiza złożonego punktu końcowego w postaci zgonu z jakiegokolwiek przyczyny, zawału serca niezakończonego zgonem, udaru mózgu niezakończonego zgonem oraz ciężkiego wg klasyfikacji TIMI krwawienia niezwiązanego z operacją CABG wykazała przewagę produktu Efient w porównaniu z kłopidogrelem (współczynnik ryzyka 0,87; 95% CI; 0,79 do 0,95; $p = 0,004$). W badaniu TRITON na każdy 1000 pacjentów przyjmujących Efient w porównaniu z kłopidogrelem u 22 osób mniej doszło do zawału serca, a u 5 osób więcej wystąpiło krwawienie oceniane wg TIMI jako ciężkie niezwiązane z operacją CABG.

W badaniach farmakokinetycznych oraz farmakogenomicznych z udziałem 720 pacjentów rasy żółtej z ostrymi zespołami wieńcowymi poddawanych PCI obserwowano silniejsze zahamowanie czynności płytek krwi po zastosowaniu prasugrelu w porównaniu z kłopidogrelem. Wykazano również, że schemat leczenia polegający na stosowaniu dawki nasycającej 60 mg oraz dawki podtrzymującej 10 mg jest właściwy u pacjentów rasy żółtej w wieku poniżej 75 lat i masie ciała wynoszącej co najmniej 60 kg (patrz punkt 4.2).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Prasugrel jest prolekiem ulegającym szybkiemu metabolizmowi *in vivo* do aktywnego metabolitu i nieaktywnych metabolitów. Ekspozycja na działanie aktywnego metabolitu (AUC) charakteryzuje się małą zmiennością międzypersonalną (27%) i wewnątrzpersonalną (19%). Farmakokinetyka prasugrelu jest podobna zarówno u osób zdrowych, jak i pacjentów ze stabilnymi zmianami miażdżycowymi i pacjentów poddawanych przezskórnym interwencjom wieńcowym.

Wchłanianie

Wchłanianie i metabolizm prasugrelu zachodzą szybko. Maksymalne stężenia osocze (C_{max}) aktywnego metabolitu występuje po około 30 minutach. Ekspozycja na aktywny metabolit (AUC) wzrasta proporcjonalnie do wielkości dawki w zakresie stosowanych terapeutycznych dawek leku. W badaniu z udziałem zdrowych osób wartość AUC dla aktywnego metabolitu nie zmieniała się w wyniku przyjmowania posiłków bogatobiałkowych lub wysokokalorycznych. Powodowało to zmniejszenie wartości C_{max} o 49%, a czas do osiągnięcia C_{max} (T_{max}) zwiększył się z 0,5 do 1,5 godziny. Podczas badania TRITON Efient stosowano niezależnie od posiłków. Dlatego Efient może być stosowany niezależnie od posiłku, natomiast podanie nasycającej dawki prasugrelu na czczo może zapewnić osiągnięcie szybszego działania leku (patrz punkt 4.2).

Dystrybucja

Aktywny metabolit wiązał się z albuminami osocza ludzkiego (4% buforowany roztwór) w 98%.

Metabolizm

Po podaniu doustnym prasugrel nie jest wykrywany w osoczu. W obrębie jelita ulega szybkiej hydrolizie do tiolaktonu, który jest przekształcany przez cytochrom P450 do aktywnego metabolitu w pojedynczym procesie: głównie przez enzym CYP3A4 i CYP2B6 i w mniejszym stopniu przez CYP2C9 i CYP2C19. Aktywny metabolit jest następnie metabolizowany do dwóch nieaktywnych metabolitów w procesie S-metylacji lub sprzęgania z cysteiną.

U zdrowych osób, pacjentów ze stabilnymi zmianami miażdżycowymi oraz pacjentów z ostrymi zespołami wieńcowymi otrzymujących Efiend nie obserwowano istotnego wpływu genetycznej zmienności enzymów CYP3A5, CYP2B6, CYP2C9 lub CYP2C19 na farmakokinetykę prasugrelu lub jego działanie hamujące agregację płytek krwi.

Eliminacja

Około 68% dawki prasugrelu jest wydalane w postaci nieaktywnych metabolitów z moczem, a 27% z kałem. Okres półtrwania aktywnego metabolitu wynosi około 7,4 godziny (w zakresie od 2 do 15 godzin).

Szczególne grupy pacjentów

Osoby w podeszłym wieku: U zdrowych osób w wieku od 20 do 80 lat, wiek nie miał istotnego wpływu na farmakokinetykę prasugrelu lub zahamowanie agregacji płytek krwi. W dużym badaniu klinicznym 3 fazy średni szacunkowy całkowity wpływ aktywnego metabolitu na organizm (AUC) był 19% większy u pacjentów w bardzo podeszłym wieku (≥ 75 lat) w porównaniu do osób w wieku < 75 lat. U pacjentów ≥ 75 lat należy zachować ostrożność stosując prasugrel, ze względu na potencjalne ryzyko krwawienia w tej populacji (patrz punkty 4.2 i 4.4).

Zaburzenia czynności wątroby: Modyfikacja dawki nie jest konieczna u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby o łagodnym lub umiarkowanym nasileniu (klasa A i B w skali Child Pugh). Farmakokinetyka prasugrelu i stopień zahamowania agregacji płytek krwi, były podobne u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby o łagodnym lub umiarkowanym nasileniu i u zdrowych osób. Nie badano farmakokinetyki i farmakodynamiki prasugrelu u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby. Nie należy stosować prasugrelu u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkt 4.3).

Zaburzenia czynności nerek: Modyfikacja dawki nie jest konieczna u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek, w tym u pacjentów ze schyłkową niewydolnością nerek. Farmakokinetyka prasugrelu i stopień zahamowania agregacji płytek krwi, były podobne u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek o umiarkowanym nasileniu ($GFR 30 < 50 \text{ ml/min/1,73m}^2$) i u osób zdrowych. Stopień hamowania agregacji płytek krwi przez prasugrel był także podobny u pacjentów ze schyłkową niewydolnością nerek wymagających hemodializy i u zdrowych osób, chociaż C_{\max} i AUC aktywnego metabolitu zmniejszyła się odpowiednio do 51% i 42% u pacjentów ze schyłkową niewydolnością nerek.

Masa ciała: Średnia ekspozycja (AUC) na aktywny metabolit prasugrelu jest około 30 do 40% większa u zdrowych osób i pacjentów o masie ciała < 60 kg w porównaniu do osób o masie ciała ≥ 60 kg. U pacjentów o masie ciała < 60 kg należy zachować ostrożność stosując prasugrel, ze względu na potencjalne ryzyko krwawienia w tej populacji (patrz punkt 4.4).

Przynależność etniczna: W farmakologicznych badaniach klinicznych po uwzględnieniu różnic w masie ciała, ekspozycja na aktywny metabolit była około 19% większa u Chińczyków, Japończyków i Koreańczyków w porównaniu z osobami rasy kaukaskiej, głównie ze względu na większą ekspozycję u Azjatów o masie ciała < 60 kg. Nie ma różnic w ekspozycji pomiędzy Chińczykami, Japończykami i Koreańczykami. Ekspozycja u osób rasy czarnej i osób o pochodzeniu latynoamerykańskim jest porównywalna do ekspozycji u osób rasy kaukaskiej. Nie zaleca się modyfikacji dawki na podstawie samej przynależności etnicznej.

Płeć: U zdrowych osób i pacjentów, farmakokinetyka prasugrelu jest podobna u kobiet i mężczyzn.

Dzieci i młodzież: Farmakokinetyka i farmakodynamika prasugrelu nie była badana w tej grupie wiekowej (patrz punkt 4.2).

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane niekliniczne, uzyskane na podstawie konwencjonalnych badań farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa stosowania, toksyczności po podaniu wielokrotnym, genotoksyczności, potencjalnego działania rakotwórczego i toksycznego wpływu na reprodukcję, nie ujawniają występowania szczególnego zagrożenia dla człowieka. Skutki działania oceniane w ramach badań nieklinicznych obserwowano jedynie przy ekspozycji uznanej za przekraczającą w wystarczającym stopniu wartości maksymalnej ekspozycji występujące u ludzi, co wskazuje na niewielkie znaczenie w odniesieniu do stosowania klinicznego.

Badania dotyczące toksyczności dla rozwoju zarodka i płodu przeprowadzone na szczurach i królikach nie wykazały występowania wad wrodzonych związanych ze stosowaniem prasugrelu. Podczas stosowania bardzo dużych dawek (>240-krotnie większych niż zalecane dobowe dawki podtrzymujące do stosowania u ludzi określone w mg/m²), które wpływały na masę ciała matek i (lub) przyjmowanie przez nie pokarmów, obserwowano nieznaczne zmniejszenie masy ciała ich potomstwa (w porównaniu z grupą kontrolną). Badania prowadzone na szczurach przed i po ich narodzeniu wykazały, że podawanie leku ciężarnym samicom w dawkach prowadzących do wywołania ekspozycji przekraczających do 240 razy zalecane dla ludzi dobowe dawki podtrzymujące (określone w mg/m²) nie wpływało na zachowanie lub rozwój płciowy noworodków zwierząt.

W badaniu prowadzonym na szczurach podczas trwającej 2 lata obserwacji nie wykazano rozwoju nowotworów związanych ze stosowaniem prasugrelu w dawkach prowadzących do wywołania ekspozycji przekraczających 75-krotność zalecanej ekspozycji dla ludzi (na podstawie ekspozycji na substancję czynną i główne metabolity występujące w osoczu ludzi). U myszy poddawanych przez 2 lata ekspozycji na duże dawki prasugrelu (>75-krotnie przekraczające ekspozycję występującą u ludzi) stwierdzono zwiększoną częstość występowania nowotworów (gruczolaki wątrobowokomórkowe). Występowanie nowotworów uznano za wtórne do wywołanej stosowaniem prasugrelu indukcji enzymów wątrobowych. Specyficzny dla gryzoni związek występowania nowotworów wątroby z zależną od leku indukcją enzymów wątrobowych jest dobrze udokumentowany w literaturze naukowej. Zwiększenie częstości występowania nowotworów wątroby u myszy związane ze stosowaniem prasugrelu nie jest uznawane za zagrożenie istotne dla ludzi.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń tabletki:

Celuloza mikrokrystaliczna

Mannitol (E421)

Kroskarmeloza sodowa

Hypromeloza (E464)

Magnezu stearynian

Otoczka tabletki:

Laktoza jednowodna

Hypromeloza (E464)

Tytanu dwutlenek (E171)

Triacetyna (E1518)

Żelaza tlenek czerwony (E172)

Żelaza tlenek żółty (E172)

Talk

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

2 lata.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak szczególnych środków ostrożności dotyczących przechowywania. Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed powietrzem i wilgocią.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blistry z folii aluminiowej w pudełku zawierającym 14, 28, 30, 30 (x1), 56, 84, 90 (x1) i 98 tabletek. Nie wszystkie rodzaje opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Brak szczególnych wymagań.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

8. NUMER(-Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU / DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

25 lutego 2009

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

{MM/RRRR}

ANEKS II

- A. WYTWÓRCA(Y) ODPOWIEDZIALNY(I) ZA ZWOLNIENIE SERII**
- B. WARUNKI POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

A. WYTWÓRCA(Y) ODPOWIEDZIALNY(I) ZA ZWOLNIENIE SERII

Nazwa i adres wytwórcy(ów) odpowiedzialnego(ych) za zwolnienie serii

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

B. WARUNKI POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

• KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Produkt leczniczy wydawany na receptę.

• WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO

Podmiot odpowiedzialny powinien dostarczyć materiały edukacyjne do wszystkich lekarzy, którzy mogą prowadzić leczenie pacjentów prasugrelem. Formę oraz sposób rozpowszechniania tego materiału należy skonsultować z odpowiednimi stowarzyszeniami naukowymi. Wyniki konsultacji, oraz materiały, jeżeli dotyczy, powinny zostać zaakceptowane przez właściwe władze państwowe i być dostępne przed wprowadzeniem produktu do obrotu w każdym kraju wspólnoty.

Materiały edukacyjne powinny zawierać:

- Kopię ChPL
- Podkreślenie, że:
 - Ciężkie krwawienia występują częściej u pacjentów wieku ≥ 75 lat (w tym krwawienia ze skutkiem śmiertelnym) lub pacjentów o masie ciała < 60 kg.
 - Nie zaleca się stosowania produktu Efient u pacjentów w wieku ≥ 75 lat.
 - Jeżeli po przeprowadzeniu dokładnej analizy korzyści i ryzyka lekarz prowadzący zdecyduje, że konieczne jest zastosowanie leczenia u pacjenta z grupy wiekowej ≥ 75 , po podaniu dawki nasycającej 60 mg, należy zalecić mniejszą dawkę podtrzymującą 5 mg.
 - U pacjentów o masie ciała < 60 kg należy stosować mniejszą dawkę podtrzymującą 5 mg.
 - Dawka 5 mg została ustalona jedynie na podstawie analizy farmakodynamiki i farmakokinetyki i nie istnieją dane kliniczne dotyczące bezpieczeństwa stosowania tej dawki u pacjentów z grup ryzyka.

• INNE WARUNKI

System nadzoru nad bezpieczeństwem stosowania produktów leczniczych

Podmiot odpowiedzialny musi zapewnić, że system nadzoru nad bezpieczeństwem stosowania produktów leczniczych, przedstawiony w Module 1.8.1 pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, jest zorganizowany i będzie prawidłowo funkcjonował przed i po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu.

Plan Zarządzania Ryzykiem

Podmiot odpowiedzialny zobowiązuje się do przeprowadzenia badań oraz dodatkowych działań związanych z nadzorem nad bezpieczeństwem farmakoterapii, wyszczególnionych w Planie Nadzoru nad Bezpieczeństwem Farmakoterapii, zgodnie z wersją 1.4 Planu Zarządzania Ryzykiem, przedstawioną w Module 1.8.2 wniosku o pozwolenie na dopuszczenie do obrotu i we wszelkich późniejszych aktualizacjach Planu Zarządzania Ryzykiem zatwierdzonych przez CHMP.

Zgodnie z Wytycznymi CHMP dotyczącymi Systemów Zarządzania Ryzykiem dla produktów leczniczych przeznaczonych do stosowania u ludzi, jednocześnie z kolejnym Okresowym Raportem o Bezpieczeństwie Produktu Leczniczego (PSUR) należy przedłożyć zaktualizowany Plan Zarządzania Ryzykiem.

Ponadto, zaktualizowany Plan Zarządzania Ryzykiem należy przedłożyć:

- w przypadku uzyskania nowych informacji, które mogą wpływać na aktualną Specyfikację dotyczącą Bezpieczeństwa, Plan Nadzoru nad Bezpieczeństwem Farmakoterapii lub działania mające na celu minimalizację ryzyka;
- w ciągu 60 dni od uzyskania ważnych osiągnięć (dotyczących nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii lub minimalizacji ryzyka);
- na żądanie Europejskiej Agencji ds. Produktów Leczniczych (EMA).

ANEKS III

OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA

A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

PUDEŁKO TEKSTUROWE 5 mg TABLETKI POWLEKANE

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Efient 5 mg tabletki powlekane
prasugrel

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ (YCH)

Każda tabletki zawiera 5 mg prasugrelu (w postaci chlorowodoru)

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Zawiera laktozę. Szczegółowe informacje, patrz załączona ulotka.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

14 tabletek powlekanych
28 tabletek powlekanych
30x1 tabletki powlekane
56 tabletek powlekanych
84 tabletki powlekane
90x1 tabletki powlekane
98 tabletek powlekanych
30 tabletek powlekanych

5. SPOSÓB I DROGA (I) PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

Podanie doustne.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEDOSTĘPNYM I NIEWIDOCZNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed powietrzem i wilgocią.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

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

12. NUMER (Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/08/503/001 14 tabletek powlekanych
EU/1/08/503/002 28 tabletek powlekanych
EU/1/08/503/003 30x1 tabletki powlekane
EU/1/08/503/004 56 tabletek powlekanych
EU/1/08/503/005 84 tabletki powlekane
EU/1/08/503/006 90x1 tabletki powlekane
EU/1/08/503/007 98 tabletek powlekanych
EU/1/08/503/015 30 tabletek powlekanych

13. NUMER SERII

Numer serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Lek wydawany na receptę.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA**16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

Efient 5 mg

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH

BLISTER 5 mg TABLETKI POWLEKANE

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Efient 5 mg tabletki powlekane
prasugrel

2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Lilly

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

5. INNE

<Pn., Wt., Śr., Cz., Pt., So., Nd.>

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

PUDEŁKO TEKTUROWE 10 mg TABLETKI POWLEKANE

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Efient 10 mg tabletki powlekane
prasugrel

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ (YCH)

Każda tabletkę zawiera 10 mg prasugrelu (w postaci chlorowodoru)

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Zawiera laktozę. Szczegółowe informacje, patrz załączona ulotka.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

14 tabletek powlekanych
28 tabletek powlekanych
30x1 tabletkę powlekana
56 tabletek powlekanych
84 tabletki powlekane
90x1 tabletkę powlekana
98 tabletek powlekanych
30 tabletek powlekanych

5. SPOSÓB I DROGA (I) PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

Podanie doustne.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEDOSTĘPNYM I NIEWIDOCZNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed powietrzem i wilgocią.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

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

12. NUMER(Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/08/503/008 14 tabletek powlekanych
EU/1/08/503/009 28 tabletek powlekanych
EU/1/08/503/010 30x1 tabletki powlekane
EU/1/08/503/011 56 tabletek powlekanych
EU/1/08/503/012 84 tabletki powlekane
EU/1/08/503/013 90x1 tabletki powlekane
EU/1/08/503/014 98 tabletek powlekanych
EU/1/08/503/016 30 tabletek powlekanych

13. NUMER SERII

Numer serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Lek wydawany na receptę.

16. INSTRUKCJA UŻYCIA**16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

Efient 10 mg

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH

BLISTER 10 mg TABLETKI POWLEKANE

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Efient 10 mg tabletki powlekane
prasugrel

2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Lilly

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

5. INNE

<Pn., Wt., Śr., Cz., Pt., So., Nd.>

B. ULOTKA DLA PACJENTA

ULOTKA DLA PACJENTA: INFORMACJA DLA UŻYTKOWNIKA

Efient 10 mg tabletki powlekane **Efient 5 mg tabletki powlekane** Prasugrel

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- Należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty, w razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości.
- Lek ten przepisano ściśle określonej osobie. Nie należy go przekazywać innym. Lek może zaszkodzić innej osobie nawet jeśli objawy jej choroby są takie same.
- Jeśli nasili się którykolwiek z objawów niepożądanych lub wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie.

Spis treści ulotki:

1. Co to jest lek Efient i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Efient
3. Jak stosować lek Efient
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek Efient
6. Inne informacje

1. CO TO JEST LEK EFIENT I W JAKIM CELU SIĘ GO STOSUJE

Efient należy do grupy leków zwanych lekami przeciwplatekcyjnymi. Płytki krwi są bardzo małymi komórkami krążącymi we krwi. Gdy dochodzi do uszkodzenia naczynia, na przykład jego nacięcia, płytki krwi łączą się ze sobą, pomagając w wytworzeniu skrzepu. Płytki krwi odgrywają zatem kluczową rolę w zatrzymywaniu krwawienia. Tworzenie się skrzepu w obrębie stwardniałego miażdżycowo naczynia, takiego jak tętnica, może być bardzo niebezpieczne, ponieważ może doprowadzić do odcięcia dopływu krwi, powodując zawał serca (zawał mięśnia sercowego), udar mózgu lub zgon. Obecność skrzepu w tętnicach doprowadzających krew do serca może ograniczyć dopływ krwi i wywołać niestabilną dławicę piersiową (nasilony ból w klatce piersiowej).

Efient hamuje łącznie się płytek krwi i w ten sposób zmniejsza zagrożenie powstawania skrzepu.

Efient został przepisany, ponieważ u pacjenta wystąpił zawał mięśnia sercowego lub niestabilna dławica piersiowa, a pacjent był uprzednio poddany zabiegowi udrażniającaemu zablokowane tętnice w sercu. U pacjenta mógł zostać wykonany zabieg, podczas którego umieszczono jeden lub więcej stentów aby zachować drożność zablokowanej lub zwężonej tętnicy doprowadzającej krew do serca. Efient zmniejsza ryzyko ponownego zawału mięśnia sercowego, udaru mózgu lub zgonu z powodu jednego z tych zdarzeń. Lekarz prowadzący zaleci również przyjmowanie kwasu acetylosalicylowego (np. aspiryny), który także jest lekiem przeciwplatekcyjnym.

2. INFORMACJE WAŻNE PRZED ZASTOSOWANIEM LEKU EFIENT

Kiedy nie stosować leku Efient

- Jeśli u pacjenta stwierdzono uczulenie (nadwrażliwość) na prasugrel lub którykolwiek z pozostałych składników leku Efient. Reakcja alergiczna może objawiać się wysypką, swędzeniem, obrzękiem twarzy, obrzękiem ust lub zadyszka. Jeśli wystąpią takie objawy, należy **natychmiast** powiedzieć o tym lekarzowi.
- Jeśli u pacjenta występuje stan chorobowy, który obecnie powoduje krwawienie, np. krwawienie z żołądka lub jelit.
- Jeśli u pacjenta wystąpił kiedykolwiek udar mózgu lub przemijający napad niedokrwienny (TIA).
- Jeśli u pacjenta występuje ciężka choroba wątroby.

Kiedy zachować szczególną ostrożność stosując lek Efient

Jeśli którakolwiek z sytuacji wymienionych poniżej dotyczy pacjenta, to przed zastosowaniem leku Efient powinien on poinformować o tym lekarza prowadzącego:

- Jeśli występuje zwiększone ryzyko krwawienia, takie jak:
 - wiek 75 lat lub powyżej. Lekarz prowadzący zaleci dawkę dobową 5 mg, ponieważ u pacjentów w wieku powyżej 75 lat ryzyko wystąpienia krwawień jest większe.
 - ostatnio doznany ciężki uraz
 - ostatnio przebyty zabieg chirurgiczny (również zabieg stomatologiczny)
 - ostatnio przebyte lub nawracające krwawienie z żołądka lub jelit (np. owrzodzenie żołądka lub polipy okrężnicy)
 - masa ciała mniejsza niż 60 kg. Jeśli pacjent waży mniej niż 60 kg, lekarz prowadzący zaleci dawkę dobową leku Efient 5 mg.
 - choroba nerek lub choroba wątroby o umiarkowanym nasileniu
 - przyjmowanie niektórych leków (patrz poniżej „Stosowanie leku Efient z innymi lekami”)
 - planowany w następnych siedmiu dniach zabieg chirurgiczny (włącznie z stomatologicznym). Ze względu na zwiększone ryzyko krwawienia, lekarz może zalecić czasowe odstawienie leku Efient.
- Jeśli u pacjenta wystąpiły reakcje uczuleniowe (nadwrażliwość) na klopidoogrel lub inne leki przeciwplatekcyjne należy poinformować o tym lekarza przed rozpoczęciem stosowania leku Efient. Jeśli po przyjęciu leku Efient wystąpiły reakcje uczuleniowe, takie jak: wysypka, świąd, obrzęk twarzy, obrzęk ust lub duszność należy **natychmiast** poinformować o tym lekarza prowadzącego.

Podczas stosowania leku Efient:

Należy natychmiast poinformować lekarza prowadzącego, jeśli wystąpi stan chorobowy zwany zakrzepową plamicą małopłytkową (lub TTP), którego objawami są: gorączka, siniaki pod skórą, które mogą wyglądać jak czerwone punktowe plamki, ze współistniejącymi lub nie objawami skrajnego zmęczenia, splątania, zażółcenia skóry lub oczu (żółtaczką) (patrz punkt 4 „MOŻLIWE DZIAŁANIA NIEPOŻĄDANE”).

Stosowanie leku Efient z innymi lekami

Należy powiedzieć lekarzowi o wszystkich przyjmowanych ostatnio lekach, również tych, które wydawane są bez recepty, suplementach diety lub lekach ziołowych. W szczególności należy poinformować lekarza o przyjmowaniu klopidoogrelu (lek przeciwplatekcyjny), warfaryny (lek przeciwzakrzepowy), lub „niesteroidowych leków przeciwzapalnych” stosowanych w leczeniu bólu i stanów gorączkowych (takich jak ibuprofen, naproksen, etorykoksyb). Stosowanie tych leków razem z lekiem Efient może zwiększyć ryzyko krwawień.

Podczas stosowania leku Efient można zażywać tylko takie leki, na których użycie pozwoli lekarz.

Stosowanie leku Efient z jedzeniem i piciem

Lek Efient można zażywać w czasie posiłku lub między posiłkami.

Ciąża i karmienie piersią

Jeśli pacjentka jest w ciąży lub podejrzewa, że jest w ciąży, podczas stosowania leku Efient powinna poinformować o tym lekarza prowadzącego. Lek Efient można stosować tylko po omówieniu z lekarzem potencjalnych korzyści i zagrożeń dla nienarodzonego dziecka.

Przed zastosowaniem leku Efient pacjentka powinna zapytać się lekarza prowadzącego lub farmaceutę, czy może karmić dziecko piersią.

Prowadzenie pojazdów i obsługa maszyn

Nie przeprowadzono badań nad wpływem leku Efient na zdolność prowadzenia i obsługi urządzeń mechanicznych.

Jest mało prawdopodobne aby lek Efient wpływał na zdolność prowadzenia lub obsługi pojazdów mechanicznych.

Ważne informacje o niektórych składnikach leku Efient

Efient zawiera laktozę. Jeżeli u pacjenta stwierdzono wcześniej nietolerancję niektórych cukrów, pacjent powinien skontaktować się z lekarzem przed przyjęciem leku.

3. JAK STOSOWAĆ EFIENT

Efient należy zawsze stosować zgodnie z zaleceniami lekarza. W przypadku wątpliwości należy ponownie skontaktować się z lekarzem lub farmaceutą.

Lekarz prowadzący poinformuje ile tabletek leku Efient należy przyjmować. Zazwyczaj stosowana dawka leku Efient to 10 mg na dobę. Należy zacząć leczenie od pojedynczej dawki 60 mg. Jeśli pacjent waży mniej niż 60 kg lub jest starszy niż 75 lat, dawką dobową leku Efient jest 5 mg. Lekarz prowadzący zaleci stosowanie odpowiedniej dawki kwasu acetylosalicylowego (zazwyczaj od 75 mg do 325 mg na dobę).

Lek Efient można zażywać w czasie posiłku lub między posiłkami. Dawkę leku należy przyjmować o tej samej porze każdego dnia. Nie należy łamać lub kruszyć tabletki.

Bardzo ważne jest aby poinformować lekarza, stomatologa i farmaceutę o stosowaniu leku Efient. Nie należy stosować leku Efient u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat.

Zastosowanie większej niż zalecana dawki leku Efient

Należy natychmiast skontaktować się z lekarzem prowadzącym lub szpitalem z powodu zwiększonego ryzyka krwawienia. Należy pokazać lekarzowi opakowanie leku Efient.

Pominięcie zastosowania leku Efient

W przypadku pominięcia dawki należy zażyć ją tak szybko, jak to możliwe. Jeśli pacjent zapomni przyjąć dawkę leku przez cały dzień, powinien zażyć następną dawkę leku Efient następnego dnia o zwykłej porze. Nie należy przyjmować dwóch dawek jednego dnia. Stosując lek w opakowaniach po 14, 28, 56, 84 lub 98 tabletek pacjent może sprawdzić dzień, w którym ostatnio zażył tabletkę leku Efient na kalendarzu wydrukowanym na blistrze.

Przerwanie stosowania leku Efient

Nie należy przerywać stosowania leku Efient bez konsultacji z lekarzem prowadzącym. Konsultacja z lekarzem przed przerwaniem stosowania leku Efient jest szczególnie ważna, ponieważ zarówno ryzyko jak i korzyści leczenia oparte są na regularnym stosowaniu leku.

W razie wątpliwości związanych ze stosowaniem leku należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

4. MOŻLIWE DZIAŁANIA NIEPOŻĄDANE

Jak każdy lek Efient może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

Należy **natychmiast** skontaktować się z lekarzem prowadzącym jeśli wystąpi:

- nagłe zdrętwienie lub osłabienie ramienia, nogi lub twarzy, zwłaszcza jeśli dotyczy to jednej strony ciała
- nagłe splątanie, trudność w mówieniu lub rozumieniu innych
- nagła trudność w poruszaniu się, utrata równowagi lub koordynacji
- nagłe zawroty głowy lub nagłe ciężkie bóle głowy z niewiadomej przyczyny

Wszystkie powyższe zdarzenia mogą być objawami udaru mózgu. Udar mózgu jest niezbyt często występującym działaniem niepożądanym u pacjentów przyjmujących Efient, u których nigdy wcześniej nie wystąpił udar mózgu lub przemijający napad niedokrwienny.

Należy również **natychmiast** skontaktować się z lekarzem prowadzącym jeśli wystąpi:

- gorączka i siniaki pod skórą, które mogą wyglądać jak czerwone punktowe plamki, ze współistniejącymi lub nie objawami skrajnego zmęczenia, splątania, zażółcenia skóry lub oczu (żółtaczką) (patrz punkt 2 „INFORMACJE WAŻNE PRZED ZASTOSOWANIEM LEKU EFIENT”)
- wysypka, swędzenie lub obrzęk twarzy, obrzęk ust lub języka albo duszność. Mogą być to objawy reakcji uczuleniowej (patrz punkt 2 „INFORMACJE WAŻNE PRZED ZASTOSOWANIEM LEKU EFIENT”).

Należy w **krótkim czasie** skontaktować się z lekarzem prowadzącym jeśli wystąpi:

- krew w moczu
- krwawienie z odbytu, krew w stolcu lub czarny stolec
- niekontrolowane krwawienie, np. z rany ciętej

Wszystkie powyższe objawy mogą oznaczać krwawienie, najczęściej występujące działanie niepożądane podczas stosowania leku Efient. Ciężkie krwawienie, choć występuje niezbyt często, może zagrażać życiu.

Częste działania niepożądane (występują u 1 do 10 na 100 pacjentów)

- Krwawienie z żołądka lub jelit
- Krwawienie z miejsca nakłucia igłą
- Krwawienie z nosa
- Wysypka
- Małe czerwone siniaki na skórze (wybroczyny)
- Krew w moczu
- Krwiak (krwawienie podskórne w miejscu wstrzyknięcia, lub domięśniowe powodujące obrzęk)
- Małe stężenie hemoglobiny lub liczba czerwonych krwinek (niedokrwistość)
- Zasinienie

Niezbyt częste działania niepożądane (występują u 1 do 10 na 1 000 pacjentów)

- Reakcja uczuleniowa (wysypka, świąd, obrzęk ust lub języka albo duszność)
- Spontaniczne krwawienie do oka, odbytu, dziąseł lub w brzuchu wokół organów wewnętrznych
- Krwawienie po zabiegu chirurgicznym
- Kaszel z odpluwaniem krwistej płwociny
- Krew w stolcu

Rzadkie działania niepożądane (występują u 1 do 10 na 10 000 pacjentów)

- Mała liczba płytek krwi
- Krwiak podskórny (krwawienie podskórne wywołujące obrzęk)

Jeśli nasili się którykolwiek z objawów niepożądanych lub wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiadomić lekarza lub farmaceutę.

5. JAK PRZECHOWYWAĆ LEK EFIENT

Przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci.

Nie stosować leku Efient po upływie terminu ważności zamieszczonego na blistrze i opakowaniu po skrócie stosowanym do jego opisu (EXP). Termin ważności oznacza ostatni dzień danego miesiąca.

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed powietrzem i wilgocią.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę co zrobić z lekami, które nie są już potrzebne. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. INNE INFORMACJE

Co zawiera lek Efient

- Substancją czynną leku jest prasugrel.
Efient 10 mg: Każda tabletki zawiera 10 mg prasugrelu (w postaci chlorowodoru).
Efient 5 mg: Każda tabletki zawiera 5 mg prasugrelu (w postaci chlorowodoru).
- Inne składniki leku to celuloza mikrokrystaliczna, mannitol (E421), kroskarmeloza sodowa, hypromeloza (E464), stearynian magnezu, laktoza jednowodna, tytanu dwutlenek (E171), triacetyna (E1518), żelaza tlenek czerwony (tylko tabletki 10 mg) (E172), żelaza tlenek żółty (E172) i talk.

Jak wygląda lek Efient i co zawiera opakowanie

Efient 10 mg: Tabletki mają kolor beżowy i kształt dwóch połączonych strzałek, z wytłoczeniem „10 MG” na jednej stronie i „4759” na drugiej stronie.

Efient 5 mg: Tabletki mają kolor żółty i kształt dwóch połączonych strzałek, z wytłoczeniem „5 MG” na jednej stronie i „4760” na drugiej stronie.

Efient jest dostępny w opakowaniach zawierających 14, 28, 30, 56, 84, 90 i 98 tabletek.
Nie wszystkie rodzaje opakowań muszą znajdować się w obrocie.

Podmiot odpowiedzialny

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

Wytwórca:

Lilly S.A.
Avda. de la Industria 30
28108 Alcobendas
Madryt
Hiszpania

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji należy zwrócić się do przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego:

Belgique/België/Belgien

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

България

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

Česká republika

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

Danmark

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

Hungária Kft.
Tel: + 36 1 328 5100

Malta

Charles de Giorgio Ltd.
Tel: +356 25600 500

Nederland

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

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Ireland

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

Ísland

Icepharma hf.
Sími: +354 540 8000

Italia

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

Κύπρος

Phadisco Ltd
Τηλ: +357 22 715000

Latvija

Eli Lilly Holdings Limited pārstāvniecība Latvijā
Tel: +371 67364000

Lietuva

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom

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

Data zatwierdzenia ulotki {MM/YYYY}

Szczegółowa informacja o tym leku jest dostępna na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków (EMA) <http://www.ema.europa.eu/>