

**PRÍLOHA I**

**SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU**

## 1. NÁZOV LIEKU

Efient 5 mg filmom obalené tablety.

## 2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá tableta obsahuje 5 mg prasugrelu (vo forme hydrochloridu).  
Pomocná látka: Každá tableta obsahuje 2,7 mg laktózy.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

## 3. LIEKOVÁ FORMA

Filmom obalená tableta (tableta).

Žlté tablety tvaru obojstrannej šípky, s označením „5 MG“ na jednej a „4760“ na druhej strane.

## 4. KLINICKÉ ÚDAJE

### 4.1 Terapeutické indikácie

Efient, súběžne podávaný s kyselinou acetylsalicylovou (ASA), je indikovaný na prevenciu aterotrombotických príhod u pacientov s akútnym koronárnym syndrómom (t.j. nestabilnou angínou, infarktom myokardu bez elevácie ST segmentu [UA/NSTEMI] alebo infarktom myokardu s eleváciou ST segmentu [STEMI]), ktorí podstupujú primárnu alebo oneskorenú perkutánnu koronárnu intervenciu (PCI).

Ďalšie informácie sú uvedené v časti 5.1.

### 4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

#### Dávkovanie

##### Dospelí

Efient sa má začať podávať jednorazovou nasycovacou dávkou 60 mg a potom pokračovať 10 mg dávkou jedenkrát denne. Pacienti užívajúci Efient majú tiež denne užívať ASA (75 mg až 325 mg).

U pacientov s akútnym koronárnym syndrómom (ACS), ktorí sú liečení s PCI, by mohlo predčasné vysadenie akejkoľvek protidoštičkovej látky, vrátane Efientu, zvýšiť riziko trombózy, infarktu myokardu alebo úmrtia vzhľadom na základné ochorenie pacienta. Odporúča sa v trvaní liečby pokračovať až 12 mesiacov, pokiaľ nie je vysadenie Efientu klinicky indikované (pozri časti 4.4 a 5.1).

##### Pacienti vo veku $\geq 75$ rokov

Používanie Efientu u pacientov vo veku  $\geq 75$  rokov sa vo všeobecnosti neodporúča. Ak predpisujúci lekár po starostlivom individuálnom posúdení pomeru prínosu a rizika (pozri časť 4.4) považuje túto liečbu pre pacientov vo vekovej skupine  $\geq 75$  rokov za potrebnú, má sa im po jednorazovej nasycovacej dávke 60 mg predpísať nižšia udržiavacia dávka 5 mg. Pacienti  $\geq 75$  rokov sú náchylnejší na krvácanie a vyššiu expozíciu aktívnemu metabolitu prasugrelu (pozri časti 4.4, 4.8, 5.1 a 5.2). Dôkaz pre použitie 5 mg dávky je založený iba na farmakodynamických a farmakokinetických

analýzach a zatiaľ neexistujú klinické dáta o bezpečnosti tejto dávky pre vekovú skupinu pacientov  $\geq 75$  rokov.

#### Pacienti s telesnou hmotnosťou < 60 kg

Efient sa má podávať ako jednorazová nasycovacia dávka 60 mg a potom pokračovať v podávaní dávky 5 mg jedenkrát denne. Udržiavacia dávka 10 mg sa neodporúča. Dôvodom je zvýšená expozícia aktívnemu metabolitu prasugrelu a zvýšené riziko krvácania u pacientov s telesnou hmotnosťou < 60 kg v porovnaní s pacientmi s telesnou hmotnosťou  $\geq 60$  kg, keď sa podáva dávka 10 mg jedenkrát denne. Účinnosť a bezpečnosť dávky 5 mg nebola perspektívne posudzovaná (pozri časti 4.4, 4.8 a 5.2).

#### Poškodenie funkcie obličiek

U pacientov s poškodením funkcie obličiek, vrátane pacientov v terminálnom štádiu ochorenia obličiek, nie je potrebná žiadna úprava dávky (pozri časť 5.2). U pacientov s poškodením funkcie obličiek existujú len obmedzené terapeutické skúsenosti (pozri časť 4.4).

#### Poškodenie funkcie pečene

U osôb s miernym až stredne závažným poškodením funkcie pečene (Child Pugh trieda A a B), nie je potrebná žiadna úprava dávky (pozri časť 5.2). U pacientov s miernym až stredne závažným poškodením funkcie pečene existujú len obmedzené terapeutické skúsenosti (pozri časť 4.4).

#### Deti a mladiství

Efient sa neodporúča používať u detí mladších ako 18 rokov kvôli chýbajúcim údajom o bezpečnosti a účinnosti.

#### Spôsob podávania

Na perorálne použitie. Efient sa môže podávať s jedlom alebo bez neho. Podávanie nasycovacej dávky 60 mg prasugrelu nalačno môže vyvolať oveľa rýchlejší nástup účinku (pozri časť 5.2). Tabletu nedrvtte ani nelámate.

### **4.3 Kontraindikácie**

Precitlivosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok.

Aktívne patologické krvácanie.

Mozgová príhoda alebo prechodný ischemický záchvat (TIA) v anamnéze.

Závažné poškodenie funkcie pečene (Child Pugh trieda C).

### **4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní**

#### Riziko krvácania

V klinickej štúdií fázy 3 boli hlavné kritériá na vylúčenie zvýšené riziko krvácania; anémia; trombocytopénia; patologické intrakraniálne nálezy v anamnéze. U pacientov s akútnymi koronárnymi syndrómami podstupujúcich PCI, liečených Efientom a ASA sa preukázalo zvýšené riziko závažného a mierneho krvácania podľa klasifikačného systému TIMI. Používanie Efientu u pacientov so zvýšeným rizikom krvácania sa má preto zvážiť len v prípade, keď prínosy z hľadiska prevencie ischemických príhod prevýšia riziká závažných krvácaní. Týka sa to predovšetkým pacientov:

- vo veku  $\geq 75$  rokov (pozri nižšie).
- so sklonom ku krvácaniu (napr. z dôvodu nedávnej traumy, nedávneho chirurgického zákroku alebo nedávneho alebo opakujúceho sa gastrointestinálneho krvácania alebo aktívnej peptickej vredovej choroby)
- s telesnou hmotnosťou < 60 kg (pozri časti 4.2 a 4.8). U týchto pacientov sa udržiavacia dávka 10 mg neodporúča. Má sa použiť udržiavacia dávka 5 mg.
- ktorí súčasne užívajú lieky, ktoré môžu zvýšiť riziko krvácania, vrátane perorálnych antikoagulantov, klopidogrelu, nesteroidných protizápalových liekov (NSAID) a fibrinolytík.

Pre pacientov s aktívnym krvácaním, u ktorých je potrebné zrušenie farmakologického účinku Efientu, môže byť vhodná transfúzia krvných doštičiek.

Používanie Efientu u pacientov vo veku  $\geq 75$  rokov sa vo všeobecnosti neodporúča a má sa použiť len s opatrnosťou a po starostlivom individuálnom posúdení prínosu/rizika predpisujúcim lekárom, keď prínosy z hľadiska prevencie ischemických príhod prevýšia riziko závažných krvácaní. V klinickej štúdii fázy 3 bolo u týchto pacientov vyššie riziko krvácania, vrátane fatálneho krvácania, v porovnaní s pacientmi vo veku  $< 75$  rokov. Ak sa tento liek takýmto pacientom predpisuje, má sa použiť nižšia udržiavacia dávka 5 mg; udržiavacia dávka 10 mg sa neodporúča (pozri časti 4.2 a 4.8).

U pacientov s poškodením funkcie obličiek (vrátane terminálneho štádia ochorenia obličiek - ESRD) a u pacientov so stredne závažným poškodením funkcie pečene sú terapeutické skúsenosti s prasugrelom obmedzené. U týchto pacientov môže byť zvýšené riziko krvácania. Prasugrel sa má preto u týchto pacientov používať s opatrnosťou.

Pacientov treba informovať, že zastavenie krvácania pri užívaní prasugrelu (v kombinácii s ASA) môže trvať dlhšie ako zvyčajne a že majú hlásiť svojmu lekárovi akékoľvek (miestom alebo trvaním) nezvyčajné krvácanie.

#### Chirurgický zákrok

Pacientov treba poučiť, aby informovali lekárov a zubných lekárov o užívaní prasugrelu pred naplánovaním chirurgického zákroku a pred začatím užívania akéhokoľvek lieku. Ak má pacient podstúpiť elektívny chirurgický zákrok a protidoštičkový účinok nie je žiadaný, Efient by sa mal vysadiť minimálne 7 dní pred chirurgickým zákrokom. U pacientov podstupujúcich operáciu CABG v priebehu 7 dní od vysadenia prasugrelu sa môže pozorovať zvýšená frekvencia (3-násobne) a závažnosť krvácania (pozri časť 4.8). U pacientov, u ktorých sa jednoznačne nedefinovala koronárna anatómia a urgentná CABG je možnosťou voľby, majú sa starostlivo zvážiť prínosy a riziká prasugrelu.

#### Hypersenzitivita vrátane angioedému

Boli hlásené hypersenzitívne reakcie vrátane angioedému u pacientov užívajúcich prasugrel vrátane pacientov s anamnézou hypersenzitivity na klopidogrel. U pacientov so známou alergiou na tienopyridíny sa odporúča sledovanie výskytu príznakov hypersenzitivity (pozri časť 4.8).

#### Trombotická trombocytopenická purpura (TTP)

TTP bola hlásená pri používaní prasugrelu. TTP je závažné ochorenie a vyžaduje si okamžitú liečbu.

#### Laktóza

Pacienti so zriedkavými dedičnými problémami galaktózovej intolerancie, deficitu Lapp laktázy alebo glukózo-galaktózovej malabsorpcie nemajú užívať Efient.

### **4.5 Liekové a iné interakcie**

*Warfarín:* Súbežné podávanie Efientu s kumarínovými derivátmi, s výnimkou warfarínu, sa neskúmalo. Z dôvodu možného zvýšeného rizika krvácania sa majú warfarín (alebo iné kumarínové deriváty) a prasugrel súbežne podávať s opatrnosťou (pozri časť 4.4).

*Nesteroidné protizápalové lieky (NSAID):* Súbežné podávanie s chronickými NSAID sa neskúmalo. Z dôvodu možného zvýšeného rizika krvácania sa majú chronické NSAID (vrátane COX-2 inhibítorov) a Efient súbežne podávať s opatrnosťou (pozri časť 4.4).

Efient sa môže súbežne podávať s liekmi, ktoré sú metabolizované enzýmami cytochrómu P450 (vrátane statínov) alebo s liekmi, ktoré indukujú alebo inhibujú enzýmy cytochrómu P450. Efient sa môže tiež podávať súčasne s ASA, heparínom, digoxínom a liekmi, ktoré zvyšujú pH žalúdka, vrátane inhibítorov protónovej pumpy a  $H_2$  blokátorov. Hoci sa ich používanie neskúmalo v špecifických interakčných štúdiách, v klinickej štúdii fázy 3 sa Efient podával súčasne s heparínom s nízkou

molekulovou hmotnosťou, bivalirudínom a GP IIb/IIIa inhibítormi (nie sú dostupné žiadne informácie týkajúce sa použitého typu GP IIb/IIIa inhibítora), pričom sa nedokázali žiadne klinicky významné nežiaduce interakcie.

#### Účinky iných liekov na Efiént

*Kyselina acetylsalicylová:* Efiént sa má podávať súčasne s kyselinou acetylsalicylovou (ASA). Hoci je možná farmakodynamická interakcia s ASA, ktorá vedie k zvýšenému riziku krvácania, preukázanie účinnosti a bezpečnosti prasugrelu pochádza od pacientov, ktorí boli súčasne liečení s ASA.

*Heparín:* Jednorazová intravenózna bolusová dávka nefrakcionovaného heparínu (100 U/kg) významne neovplyvnila inhibíciu agregácie doštičiek sprostredkovanú prasugrelom. Rovnako ako prasugrel významne neovplyvnil účinok heparínu čo sa týka miery koagulácie. Preto sa obe liečivá môžu podávať súčasne. Pri súčasnom podávaní Efientu s heparínom je možné zvýšené riziko krvácania.

*Statíny:* Atorvastatín (80 mg denne) neovplyvňoval farmakokinetiku prasugrelu a jeho inhibíciu agregácie doštičiek. Preto sa nepredpokladá, že by mali statíny, ktoré sú substrátmi CYP3A, vplyv na farmakokinetiku prasugrelu alebo jeho inhibíciu agregácie doštičiek.

*Lieky, ktoré zvyšujú pH v žalúdku:* Denné súbežné podávanie ranitidínu (H<sub>2</sub> blokátora) alebo lansoprazolu (inhibítora protónovej pumpy) neovplyvnilo AUC a T<sub>max</sub> aktívneho metabolitu prasugrelu, ale znížilo C<sub>max</sub> o 14% (ranitidín) a o 29% (lansoprazol). V klinickej štúdií fázy 3 bol Efiént podávaný bez ohľadu na súbežné podávanie inhibítora protónovej pumpy alebo H<sub>2</sub> blokátora. Podanie nasycovacej dávky 60 mg prasugrelu bez súčasného podania inhibítorov protónovej pumpy môžu vyvolať oveľa rýchlejší nástup účinku.

*Inhibítory CYP3A:* Ketokonazol (400 mg denne), selektívny a silný inhibítor CYP3A4 a CYP3A5, neovplyvnil inhibíciu agregácie doštičiek sprostredkovanú prasugrelom ani AUC a T<sub>max</sub> aktívneho metabolitu prasugrelu, ale znížil jeho C<sub>max</sub> o 34% až 46%. Preto sa nepredpokladá, že by mali inhibítory CYP3A, ako sú azolové antimykotiká, inhibítory HIV proteáz, klaritromycín, telitromycín, verapamil, diltiazem, indinavir, ciprofloxacín a grapefruitová šťava, významný vplyv na farmakokinetiku aktívneho metabolitu.

*Induktory cytochrómov P450:* Rifampicín (600 mg denne), silný induktor CYP3A a CYP2B6, a induktor CYP2C9, CYP2C19 a CYP2C8 významne neovplyvňovali farmakokinetiku prasugrelu. Preto sa nepredpokladá, že by mali známe induktory CYP3A, ako je rifampicín, karbamazepín a iné induktory cytochrómov P450, významný vplyv na farmakokinetiku aktívneho metabolitu.

#### Účinky Efientu na iné lieky

*Digoxín:* prasugrel nemá klinicky významný vplyv na farmakokinetiku digoxínu.

*Lieky metabolizované CYP2C9:* prasugrel neinhiboval CYP2C9, keďže neovplyvňoval farmakokinetiku S-warfarínu. Z dôvodu možného zvýšeného rizika krvácania sa majú warfarín a Efiént súbežne podávať s opatrnosťou (pozri časť 4.4).

*Lieky metabolizované CYP2B6:* prasugrel je slabý inhibítor CYP2B6. U zdravých jedincov znižoval prasugrel o 23% expozíciu hydroxybupropiónu, metabolitu bupropiónu sprostredkovaného CYP2B6. Tento účinok je pravdepodobne klinicky významný len v prípade, keď by sa prasugrel podával súbežne s liekmi, pre ktoré je CYP2B6 jedinou metabolickou dráhou a ktoré majú úzke terapeutické okno (napr. cyklofosamid, efavirenz).

## **4.6 Fertilita, gravidita a laktácia**

U gravidných ani dojčiacich žien sa neuskutočnila žiadna klinická štúdia.

Štúdie na zvieratách nepreukázali priame škodlivé účinky na graviditu, embryonálny/fetálny vývoj, pôrod alebo postnatálny vývoj (pozri časť 5.3). Keďže reprodukčné štúdie na zvieratách nie vždy predpokladajú reakciu u ľudí, Efient sa má podávať počas gravidity len ak potenciálny prínos pre matku prevyšuje potenciálne riziko pre plod.

Nie je známe, či sa prasugrel vylučuje do materského mlieka u ľudí. V štúdiách na zvieratách sa preukázalo vylučovanie prasugrelu do materského mlieka. Používanie prasugrelu počas dojčenia sa neodporúča.

Prasugrel neovplyvňoval fertilitu potkaních samcov a samíc pri perorálnych dávkach až do expozície, ktorá je 240-násobkom odporúčanej dennej udržiavacej dávky u ľudí (na základe mg/m<sup>2</sup>).

#### **4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje**

Neuskutočnili sa žiadne štúdie o účinkoch na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Predpokladá sa, že prasugrel nemá žiadny alebo má zanedbateľný vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje.

#### **4.8 Nežiaduce účinky**

##### *a. Súhrn bezpečnostného profilu*

U pacientov s akútnym koronárnym syndrómom podstupujúcim PCI bola hodnotená bezpečnosť v jednej klopidogrelom kontrolovanej štúdii (TRITON), v ktorej bolo 6 741 pacientov liečených prasugrelom (nasycovacia dávka 60 mg a udržiavacia dávka 10 mg jedenkrát denne) počas 14,5 mesiacov (medián) (5 802 pacientov bolo liečených po dobu dlhšiu ako 6 mesiacov, 4 136 pacientov bolo liečených po dobu dlhšiu ako 1 rok). Pomer vysadenia lieku v štúdii z dôvodu nežiaducich udalostí bol 7,2% pre prasugrel a 6,3% pre klopidogrel. Z toho najčastejšou nežiaducou reakciou u oboch liečiv bolo krvácanie, ktoré viedlo k vysadeniu lieku v štúdii (2,5% pre prasugrel a 1,4% pre klopidogrel).

##### Krvácanie

##### *Krvácanie, ktoré nesúvisí s koronárnym arteriálnym bypassom (CABG)*

Frekvencia výskytu krvácajúcich príhod, ktoré nesúvisia s CABG, u pacientov v štúdii TRITON je uvedená v tabuľke 1. Výskyt rozsiahleho krvácania podľa TIMI, ktoré nesúvisí s CABG, vrátane život ohrozujúceho a fatálneho krvácania, rovnako ako mierneho krvácania podľa TIMI, bol štatisticky významne vyšší u jedincov liečených prasugrelom v porovnaní s klopidogrelom v populácii UA/NSTEMI a u všetkých populácií s ACS. V populácii STEMI sa nepozoroval žiadny významný rozdiel. Najčastejším miestom spontánneho krvácania bol gastrointestinálny trakt (1,7% pre prasugrel a 1,3% pre klopidogrel); najčastejším miestom vyvolaného krvácania bolo miesto prepichnutia artérie (1,3% pre prasugrel a 1,2% pre klopidogrel).

**Tabuľka 1: Výskyt krvácania, ktoré nesúvisí s CABG<sup>a</sup> (% pacientov)**

Udalosť	Všetky ACS		UA/NSTEMI		STEMI	
	prasugrel <sup>b</sup> +ASA (N=6 741)	klopidogrel <sup>b</sup> +ASA (N=6 716)	prasugrel <sup>b</sup> +ASA (N=5 001)	klopidogrel <sup>b</sup> +ASA (N=4 980)	prasugrel <sup>b</sup> +ASA (N=1 740)	klopidogrel <sup>b</sup> +ASA (N=1 736)
Rozsiahle krvácanie podľa TIMI <sup>c</sup>	2,2	1,7	2,2	1,6	2,2	2,0
Život ohrozujúce <sup>d</sup>	1,3	0,8	1,3	0,8	1,2	1,0
Fatálne	0,3	0,1	0,3	0,1	0,4	0,1
Symptomatické ICH <sup>e</sup>	0,3	0,3	0,3	0,3	0,2	0,2
Vyžadujúce inotropné látky	0,3	0,1	0,3	0,1	0,3	0,2
Vyžadujúce chirurgický zákrok	0,3	0,3	0,3	0,3	0,1	0,2
Vyžadujúce transfúziu (≥4 jednotky)	0,7	0,5	0,6	0,3	0,8	0,8
Mierne krvácanie podľa TIMI <sup>f</sup>	2,4	1,9	2,3	1,6	2,7	2,6

*a* Centrálné posudzované udalosti definované kritériami Študijnej skupiny pre trombolýzu pri infarkte myokardu (Thrombolysis in Myocardial Infarction, TIMI).

*b* Podľa potreby boli použité iné štandardné liečebné postupy.

*c* Akákoľvek intrakraniálna hemorágia alebo akékoľvek klinicky zjavné krvácanie spojené s poklesom hladiny hemoglobínu ≥ 5 g/dl.

*d* Život ohrozujúce krvácanie je podskupinou rozsiahleho krvácania podľa TIMI a zahŕňa všetky typy uvedené nižšie v odsadenom texte. Pacienti môžu byť zahrnutí vo viacerých riadkoch.

*e* ICH = intrakraniálna hemorágia.

*f* Klinicky zjavné krvácanie spojené s poklesom hladiny hemoglobínu ≥ 3 g/dl ale < 5 g/dl.

#### Pacienti vo veku ≥ 75 rokov

V klinickej štúdií fázy 3 bol výskyt rozsiahleho alebo mierneho krvácania podľa TIMI, ktoré nesúvisí s CABG, u pacientov v dvoch vekových skupinách nasledovný:

Vek	prasugrel	klopidogrel
≥ 75 rokov (N=1 785)	9,0% (1,0% fatálne)	6,9% (0,1% fatálne)
< 75 rokov (N=11 672)	3,8% (0,2% fatálne)	2,9% (0,1% fatálne)

#### Pacienti < 60 kg

V klinickej štúdií fázy 3 bol výskyt rozsiahleho alebo mierneho krvácania podľa TIMI, ktoré nesúvisí s CABG, u pacientov v dvoch hmotnostných skupinách nasledovný:

Hmotnosť	prasugrel	klopidogrel
< 60 kg (N=664)	10,1% (0% fatálne)	6,5% (0,3% fatálne)
≥ 60 kg (N=12 672)	4,2% (0,3% fatálne)	3,3% (0,1% fatálne)

U pacientov ≥ 60 kg a vo veku < 75 rokov bol výskyt rozsiahleho alebo mierneho krvácania podľa TIMI, ktoré nesúvisí s CABG, 3,6% pre prasugrel a 2,8% pre klopidogrel; výskyt fatálneho krvácanie bol 2,0% pre prasugrel a 0,1% pre klopidogrel.

#### Krvácanie v súvislosti s CABG

V klinickej štúdií fázy 3 podstúpilo 437 pacientov CABG v priebehu štúdie. U týchto pacientov bol výskyt rozsiahleho alebo mierneho krvácania podľa TIMI v súvislosti s CABG 14,1% pre prasugrelovú skupinu a 4,5% v klopidogrelovej skupine. Vyššie riziko krvácaných príhod u osôb liečených prasugrelom pretrvávalo až 7 dní od poslednej dávky skúmaného liečiva. U pacientov, ktorí užili tienopyridín v priebehu 3 dní pred CABG, bola frekvencia rozsiahleho alebo mierneho krvácania podľa TIMI 26,7% (12 zo 45 pacientov) v prasugrelovej skupine v porovnaní s 5,0% (3 zo 60 pacientov) v klopidogrelovej skupine. U pacientov, ktorí užili poslednú dávku tienopyridínu v priebehu 4 až 7 dní pred CABG, sa frekvencia znížila na 11,3% (9 z 80 pacientov) v prasugrelovej

skupine a 3,4% (3 z 89 pacientov) v klopidogrelovej skupine. Po uplynutí 7 dní od vysadenia lieku boli pozorované rovnaké frekvencie krvácania v súvislosti s CABG medzi liečebnými skupinami (pozri časť 4.4).

#### b. Tabuľkový prehľad nežiaducich účinkov

V tabuľke 2 sú zhrnuté hemoragické a nehemoragické nežiaduce reakcie zo štúdie TRITON alebo spontánne hlásené, zoradené podľa frekvencie a triedy orgánových systémov. Frekvencie sú definované nasledovne:

Veľmi časté ( $\geq 1/10$ ); časté ( $\geq 1/100$  až  $< 1/100$ ); menej časté ( $\geq 1/1\ 000$  až  $< 1/100$ );

zriedkavé ( $\geq 1/10\ 000$  až  $< 1/1\ 000$ ); veľmi zriedkavé ( $< 1/10\ 000$ ); neznáme (nemožno odhadnúť z dostupných údajov).

**Tabuľka 2: Hemoragické a nehemoragické nežiaduce reakcie**

Trieda orgánových systémov	Časté	Menej časté	Zriedkavé	Neznáme
Poruchy krvi a lymfatického systému	anémia		trombocytopénia	trombotická trombocytopenická purpura (TTP) –pozri časť 4.4
Poruchy imunitného systému		hypersenzitivita vrátane angioedému		
Poruchy oka		krvácanie oka		
Poruchy ciev	hematóm			
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína	epistaxa	hemoptýza		
Poruchy gastrointestinálneho traktu	gastrointestinálne krvácanie	retroperitoneálne krvácanie, rektálne krvácanie, prítomnosť krvi v stolici krvácanie z ďasien		
Poruchy kože a podkožného tkaniva	vyrážka ekchymóza			
Poruchy obličiek a močových ciest	hematúria			
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	hematóm v mieste vpichu krvácanie v mieste vpichu			
Úrazy, otravy a komplikácie liečebného postupu	pomliaždenina	post procedurálne krvácanie	podkožný hematóm	

U pacientov s TIA alebo mozgovou príhodou v anamnéze alebo i bez nich bol výskyt mozgovej príhody v klinickej štúdií fázy 3 nasledovný (pozri časť 4.4):

TIA alebo mozgová príhoda v anamnéze	prasugrel	klopidogrel
Áno (N=518)	6,5% (2,3% ICH*)	1,2% (0% ICH*)
Nie (N=13 090)	0,9% (0,2% ICH*)	1,0% (0,3% ICH*)

\* ICH = intrakraniálna hemorágia.

## 4.9 Predávkovanie

Predávkovanie Efientom môže viesť k predĺženiu času krvácania a následne ku komplikáciám z krvácania. Nie sú k dispozícii žiadne údaje o zvrate farmakologického účinku prasugrelu; ak sa však vyžaduje rýchla úprava predĺženého času krvácania, je možné zvážiť transfúziu krvných doštičiek a/alebo iných krvných derivátov.

## 5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

### 5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: antigregancia trombocytov okrem heparínu, ATC kód: B01AC22

#### Farmakodynamika

Prasugrel je inhibítor aktívacie a agregácie krvných doštičiek prostredníctvom ireverzibilnej väzby svojho aktívneho metabolitu na ADP receptory triedy P2Y<sub>12</sub> na krvných doštičkách. Keďže sa krvné doštičky podieľajú na iniciácii a/alebo vývoji trombotických komplikácií aterosklerotického ochorenia, inhibícia funkcie krvných doštičiek môže viesť k zníženiu výskytu kardiovaskulárnych udalostí, akými sú úmrtie, infarkt myokardu alebo mozgová príhoda.

Po nasycovacej dávke 60 mg prasugrelu sa inhibícia agregácie krvných doštičiek indukovaná ADP dosiahne po 15 minútach s 5 µM ADP a po 30 minútach s 20 µM ADP. Maximálna inhibícia ADP indukovanej agregácie krvných doštičiek prasugrelom je 83% s 5 µM ADP a 79% s 20 µM ADP, v oboch prípadoch 89% zdravých jedincov a pacientov so stabilnou aterosklerózou dosiahlo minimálne 50% inhibíciu agregácie krvných doštičiek do 1 hodiny. Inhibícia agregácie krvných doštičiek sprostredkovaná prasugrelom vykazuje nízku interindividuálnu (9%) a intraindividuálnu (12%) variabilitu v prípade 5 µM aj 20 µM ADP. Priemerná inhibícia agregácie krvných doštičiek v rovnovážnom stave bola 74% (pre 5 µM ADP) a 69% (pre 20 µM ADP) a dosiahla sa po 3 až 5 dňoch od podania udržiavacej dávky 10 mg prasugrelu, ktorej predchádzala nasycovacia dávka 60 mg. Viac ako 98% jedincov malo ≥20% inhibíciu agregácie krvných doštičiek počas udržiavacieho dávkovania.

Agregácia krvných doštičiek sa po liečbe postupne vrátila na pôvodnú úroveň 7 až 9 dní po podaní jednorazovej nasycovacej dávky 60 mg prasugrelu a 5 dní po skončení podávania udržiavacej dávky v rovnovážnom stave.

Klopidogrel: Po podaní 75 mg klopidogrelu jedenkrát denne počas 10 dní bolo 40 zdravých jedincov prestavených na prasugrel 10 mg jedenkrát denne s nasycovacou dávkou 60 mg alebo bez nej. Pri prasugrele sa pozorovala rovnaká alebo väčšia inhibícia agregácie krvných doštičiek. Prestavenie priamo na nasycovaciu dávku 60 mg prasugrelu vyvolalo najrýchlejší nástup väčšej inhibície krvných doštičiek. Po podaní nasycovacej dávky 900 mg klopidogrelu (s ASA) bolo 56 jedincov s ACS liečených počas 14 dní buď s prasugrelom 10 mg jedenkrát denne alebo klopidogrelom 150 mg jedenkrát denne a potom prestavených buď na klopidogrel 150 mg alebo prasugrel 10 mg počas ďalších 14 dní. Väčšia inhibícia agregácie krvných doštičiek sa pozorovala u pacientov prestavených na prasugrel 10 mg v porovnaní s pacientmi, ktorí boli liečení klopidogrelom 150 mg. Nie sú k dispozícii žiadne údaje o prestavení z nasycovacej dávky klopidogrelu priamo na nasycovaciu dávku prasugrelu.

#### Účinnosť a bezpečnosť pri akútnom koronárnom syndróme (ACS)

TRITON štúdia fázy 3 porovnávala Efient (prasugrel) s klopidogrelom, obe liečivá boli podávané súbežne s ASA a inou štandardnou liečbou. TRITON bola multicentrická, medzinárodná, randomizovaná, dvojito zaslepená štúdia s paralelnými skupinami a s 13 608 pacientmi. Pacienti mali ACS so stredným až vysokým rizikom UA, NSTEMI alebo STEMI a boli liečení PCI.

Pacienti s UA/NSTEMI v priebehu 72 hodín od objavenia príznakov alebo pacienti so STEMI 12 hodín až 14 dní od objavenia príznakov boli randomizovaní po vyšetrení koronárnej anatómie. Pacienti so STEMI v priebehu 12 hodín od objavenia príznakov, u ktorých bola plánovaná primárna PCI mohli byť randomizovaní bez znalosti koronárnej anatómie. U všetkých pacientov sa mohla nasycovacia dávka podať kedykoľvek medzi randomizáciou a 1 hodinu po tom, čo pacient opustil katetrizačné laboratórium.

Pacienti randomizovaní na podávanie prasugrelu (nasycovacia dávka 60 mg, po ktorej nasleduje 10 mg jedenkrát denne) alebo klopidogrelu (nasycovacia dávka 300 mg, po ktorej nasleduje 75 mg

jedenkrát denne) boli liečení počas 14,5 mesiacov (medián) (maximálne 15 mesiacov s minimálne 6-mesačným sledovaním). Pacienti užívali tiež ASA (75 mg až 325 mg jedenkrát denne). Kritérium pre vylúčenie bolo používanie tienopyridínu v priebehu 5 dní pred náborom do štúdie. Podľa uváženia lekára boli podávané iné liečby, ako je heparín a inhibítory GP IIb/IIIa. Približne 40% pacientov (v každej liečebnej skupine) užívalo inhibítory GP IIb/IIIa na podporu PCI (nie sú k dispozícii žiadne informácie o použitom type inhibítora GP IIb/IIIa). Približne 98% pacientov (v každej liečebnej skupine) užívalo antitrombíny (heparín, heparín s nízkou molekulovou hmotnosťou, bivalirudín alebo inú látku) priamo na podporu PCI.

Primárnym cieľovým ukazovateľom v štúdií bol čas do prvého výskytu kardiovaskulárneho (KV) úmrtia, nefatálneho infarktu myokardu (IM) alebo nefatálnej mozgovej príhody. Analýza kombinovaného ukazovateľa v populácii so všetkými ACS (kombinované UA/NSTEMI a STEMI skupiny) bola závislá na preukazovaní štatistickej superiority prasugrelu oproti klopidogrelu v skupine UA/NSTEMI ( $p < 0,05$ ).

**Populácia so všetkými ACS:** Efient preukázal vyššiu účinnosť v porovnaní s klopidogrelom v znižovaní primárnych kombinovaných cieľových udalostí, rovnako ako vopred špecifikovaných sekundárnych cieľových udalostí, vrátane trombózy stentu (pozri tabuľku 3). Prínos prasugrelu bol zjavný v priebehu prvých 3 dní a pretrvával do konca štúdie. Vyššia účinnosť bola sprevádzaná zvýšením rozsiahleho krvácania (pozri časti 4.4 a 4.8). Populácia pacientov bola 92% belochov, 26% žien a 39% vo veku  $\geq 65$  rokov. Prínosy v súvislosti s prasugrelom boli nezávislé od používania iných akútnych a dlhodobých kardiovaskulárnych terapií, vrátane heparínu/heparínu s nízkou molekulovou hmotnosťou, bivalirudínu, intravenózných inhibítorov GP IIb/IIIa, liekov znižujúcich lipidy, beta-blokátorov a inhibítorov angiotenzín konvertujúceho enzýmu. Účinnosť prasugrelu bola nezávislá od dávky ASA (75 mg až 325 mg jedenkrát denne). V TRITON štúdií nebolo povolené používanie perorálnych antikoagulancií, iných protidoštičkových liekov a chronických NSAID. V populácii so všetkými ACS bol prasugrel spájaný so zníženým výskytom KV úmrtia, nefatálneho IM alebo nefatálnej mozgovej príhody v porovnaní s klopidogrelom, bez ohľadu na východiskové črty, ako je vek, pohlavie, telesná hmotnosť, geografická oblasť, používanie inhibítorov GP IIb/IIIa a typu stentu. Prínos primárne spočíval vo významnom znížení nefatálneho IM (pozri tabuľku 3). Osoby s diabetom mali významné zníženia primárnych a všetkých sekundárnych kombinovaných ukazovateľov.

Pozorovaný prínos prasugrelu u pacientov vo veku  $\geq 75$  rokov bol menší ako prínos pozorovaný u pacientov vo veku  $< 75$  rokov. U pacientov vo veku  $\geq 75$  rokov bolo zvýšené riziko krvácania, vrátane fatálneho (pozri časti 4.2, 4.4 a 5.8). Zjavnější priaznivé pôsobenie prasugrelu u pacientov vo veku  $\geq 75$  rokov bolo pozorované u skupiny pacientov s diabetom, STEMI, zvýšeným rizikom trombózy stentu alebo opakujúcimi sa príhodami

U pacientov s anamnézou TIA alebo s anamnézou ischemickej mozgovej príhody viac ako 3 mesiace pred liečbou prasugrelom nedošlo k zníženiu primárneho kombinovaného ukazovateľa.

**Tabuľka 3: Pacienti s cieľovými udalosťami v primárnej analýze TRITON**

Cieľové udalosti	prasugrel + ASA	klopidogrel +ASA	Pomer rizika (HR) (95% CI)	p- hodnota
<b>Všetky ACS</b>	(N=6 813) %	(N=6 795) %		
<b>Primárne kombinované cieľové udalosti</b> Kardiovaskulárne (KV) úmrtie, nefatálny IM alebo nefatálna mozgová príhoda	9,4	11,5	0,812 (0,732; 0,902)	<0,001
<b>Primárne individuálne cieľové udalosti</b>				
KV úmrtie	2,0	2,2	0,886 (0,701; 1,118)	0,307
Nefatálny IM	7,0	9,1	0,757 (0,672; 0,853)	<0,001
Nefatálna mozgová príhoda	0,9	0,9	1,016 (0,712; 1,451)	0,930
<b>UA/NSTEMI</b>	(N=5 044) %	(N=5 030) %		
<b>Primárne kombinované cieľové udalosti</b> KV úmrtie, nefatálny IM alebo nefatálna	9,3	11,2	0,820 (0,726; 0,927)	0,002

mozgová príhoda				
KV úmrtie	1,8	1,8	0,979 (0,732; 1,309)	0,885
Nefatálny IM	7,1	9,2	0,761 (0,663; 0,873)	<0,001
Nefatálna mozgová príhoda	0,8	0,8	0,979 (0,633; 1,513)	0,922
<b>STEMI</b>	<b>(N=1 769)</b>	<b>(N=1 765)</b>		
<b>Primárne kombinované cieľové udalosti</b>	<b>%</b>	<b>%</b>		
KV úmrtie, nefatálny IM alebo nefatálna mozgová príhoda	9,8	12,2	0,793 (0,649; 0,968)	0,019
KV úmrtie	2,4	3,3	0,738 (0,497; 1,094)	0,129
Nefatálny IM	6,7	8,8	0,746 (0,588; 0,948)	0,016
Nefatálna mozgová príhoda	1,2	1,1	1,097 (0,590; 2,040)	0,770

V populácii so všetkými ACS analýza každého sekundárneho cieľového ukazovateľa preukázala významný prínos ( $p < 0,001$ ) pre prasugrel oproti klopidogrelu. Tieto ukazovatele zahŕňali jednoznačnú alebo pravdepodobnú trombózu stentu na konci štúdie (0,9% oproti 1,8%; HR 0,498; CI 0,364, 0,683); KV úmrtie, nefatálny IM alebo bezodkladnú revaskularizáciu cieľovej cievy v priebehu 30 dní (5,9% oproti 7,4%; HR 0,784; CI 0,688; 0,894); úmrtie z akejkoľvek príčiny, nefatálny IM alebo nefatálna mozgová príhoda do konca štúdie (10,2% oproti 12,1%; HR 0,831; CI 0,751; 0,919); KV úmrtie, nefatálny IM, nefatálna mozgová príhoda alebo opakovaná hospitalizácia z dôvodu srdcovej ischemickej udalosti do konca štúdie (11,7% oproti 13,8%; HR 0,838; CI 0,762; 0,921). Analýza všetkých príčin úmrtí neukázala významné rozdiely medzi prasugrelom a klopidogrelom v populácii so všetkými ACS (2,76 % oproti 2,9 %), v populácii UA/NSTEMI (2,58 % oproti 2,41 %) ani v populácii STEMI (3,28 % oproti 4,31 %).

Prasugrel sa spájal s 50% znížením trombózy stentu v priebehu 15-mesačného sledovaného obdobia. Zníženie trombózy stentu pri Efiente sa pozorovalo na začiatku i po 30 dňoch pri oboch typoch stentov, pri neobaľovaných kovových stentoch aj pri stentoch uvoľňujúcich liečivo.

V analýze pacientov, ktorí prežili ischemickú príhodu, sa prasugrel spájal so znížením výskytu následných primárnych cieľových príhod (7,8% pre prasugrel oproti 11,9% pre klopidogrel).

Hoci sa pri prasugrele výskyt krvácania zvýšil, analýza kombinovaného cieľového ukazovateľa úmrtia z akejkoľvek príčiny, nefatálneho infarktu myokardu, nefatálnej mozgovej príhody a rozsiahleho krvácania podľa TIMI, ktoré nesúvisí s CABG, uprednostňovala Efient v porovnaní s klopidogrelom (HR 0,87; 95% CI, 0,79 až 0,95;  $p = 0,004$ ). V TRITON štúdií na každých 1 000 pacientov liečených Efientom bolo o 22 menej pacientov s infarktomyokardu a o 5 viac s rozsiahlym krvácaním podľa TIMI, ktoré nesúviselo s CABG, v porovnaní s pacientmi liečenými klopidogrelom.

Výsledky farmakodynamicko-farmakogenomickej štúdie so 720 ázijskými pacientmi s ACS PCI preukázali, že vyššie hladiny doštičkovej inhibície sa dosiahli s prasugrelom v porovnaní s klopidogrelom a že 60 mg nasycovacia dávka a následná 10 mg udržiavacia dávka je vhodnou dávkovacou schémou u Ázijčanov, ktorých telesná hmotnosť je aspoň 60 kg a sú mladší ako 75 rokov (pozri časť 4.2).

## 5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Prasugrel je proliečivo a rýchlo sa metabolizuje *in vivo* na aktívny metabolit a inaktívne metabolity. Expozícia (AUC) aktívneho metabolitu vykazuje strednú až nízku interindividuálnu (27%) a intraindividuálnu (19%) variabilitu. Farmakokinetika prasugrelu je podobná u zdravých jedincov, u pacientov so stabilnou aterosklerózou a u pacientov podstupujúcich perkutánnu koronárnu intervenciu.

### Absorpcia

Absorpcia a metabolizmus prasugrelu sú rýchle, pričom maximálna plazmatická koncentrácia ( $C_{max}$ ) aktívneho metabolitu sa dosahuje približne o 30 minút. Expozícia (AUC) aktívneho metabolitu sa zvyšuje úmerne s dávkou v terapeutickom rozmedzí. V štúdií so zdravými dobrovoľníkmi jedlo s vysokým obsahom tuku a kalórií neovplyvňovalo AUC aktívneho metabolitu, ale  $C_{max}$  bolo znížené o 49% a čas do dosiahnutia  $C_{max}$  ( $T_{max}$ ) bol predĺžený z 0,5 na 1,5 hodiny. V štúdií TRITON sa Efient

podával bez ohľadu na jedlo. Preto sa Efient môže podávať bez ohľadu na jedlo; podávanie nasycovacej dávky prasugrelu nalačno však môže vyvolať oveľa rýchlejší nástup účinku (pozri časť 4.2).

### Distribúcia

Väzba aktívneho metabolitu na sérový albumín (4% tlmivý roztok) u ľudí bola 98%.

### Metabolizmus

Prasugrel sa nezistil v plazme po perorálnom podaní. Rýchlo sa hydrolyzuje v čreve na tiolaktón, ktorý je následne konvertovaný na aktívny metabolit jednoduchým krokom metabolizmu cytochrómu P450, predovšetkým CYP3A4 a CYP2B6 a v menšej miere CYP2C9 a CYP2C19. Aktívny metabolit sa ďalej metabolizuje na dve inaktívne látky S-metyláciou alebo konjugáciou s cysteínom.

U zdravých jedincov, u pacientov so stabilnou aterosklerózou a u pacientov s ACS užívajúcich Efient sa nezistil žiadny významný vplyv genetickej zmeny CYP3A5, CYP2B6, CYP2C9 alebo CYP2C19 na farmakokinetiku prasugrelu ani na jeho inhibíciu agregácie doštičiek.

### Eliminácia

Približne 68% dávky prasugrelu sa vylučuje močom a 27% stolicou vo forme neaktívnych metabolitov. Aktívny metabolit má polčas eliminácie asi 7,4 hodín (rozmedzie 2 až 15 hodín).

### Špeciálne populácie:

Starší pacienti: V štúdií so zdravými jedincami vo vekovom rozmedzí 20 až 80 rokov nemal vek žiadny významný vplyv na farmakokinetiku prasugrelu ani na jeho inhibíciu agregácie doštičiek. V rozsiahlej klinickej štúdií fázy 3 bola priemerná odhadovaná expozícia (AUC) aktívneho metabolitu o 19% vyššia u veľmi starých pacientov (vo veku  $\geq 75$  rokov) v porovnaní s jedincami vo veku  $< 75$  rokov. Prasugrel sa má používať s opatnosťou u pacientov vo veku  $\geq 75$  rokov vzhľadom na možné riziko krvácania u tejto populácie pacientov (pozri časti 4.2 a 4.4).

Poškodenie funkcie pečene: U pacientov s miernym až stredne závažným poškodením funkcie pečene (Child Pugh trieda A a B) nie je potrebná žiadna úprava dávky. Farmakokinetika prasugrelu a jeho inhibícia agregácie doštičiek bola podobná u jedincov s miernym až stredne závažným poškodením funkcie pečene ako u zdravých jedincov. Farmakokinetika a farmakodynamika prasugrelu sa neskúmala u pacientov so závažným poškodením funkcie pečene. Prasugrel sa nesmie používať u pacientov so závažným poškodením funkcie pečene (pozri časť 4.3).

Poškodenie funkcie obličiek: U pacientov s poškodením funkcie obličiek, vrátane pacientov s terminálnym štádiom ochorenia obličiek (ESRD), nie je potrebná žiadna úprava dávky. Farmakokinetika prasugrelu a jeho inhibícia agregácie doštičiek je podobná u pacientov so stredne závažným poškodením funkcie obličiek (GFR  $30\text{--}50$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) ako u zdravých jedincov. Inhibícia agregácie doštičiek sprostredkovaná prasugrelom bola podobná u zdravých jedincov aj u pacientov s ESRD, ktorí vyžadovali hemodialýzu, hoci  $C_{\max}$  aktívneho metabolitu sa znížilo o 51% a AUC o 42% u pacientov s ESRD.

Telesná hmotnosť: Priemerná expozícia (AUC) aktívneho metabolitu prasugrelu je približne o 30 až 40% vyššia u zdravých jedincov a u pacientov s telesnou hmotnosťou  $< 60$  kg v porovnaní s pacientmi s telesnou hmotnosťou  $\geq 60$  kg. Prasugrel sa má používať s opatnosťou u pacientov s telesnou hmotnosťou  $< 60$  kg vzhľadom na možné riziko krvácania u tejto populácie pacientov (pozri časť 4.4).

Etnická príslušnosť: V klinických farmakologických štúdiách po úprave podľa telesnej hmotnosti bolo AUC aktívneho metabolitu približne o 19% vyššie u Číňanov, Japoncov a Kórejčanov v porovnaní s AUC u belochov, týka sa to predovšetkým vyššej expozície u Ázijčanov  $< 60$  kg. Neexistuje žiadny rozdiel v expozícii medzi Číňanmi, Japoncami a Kórejčanmi. Expozícia jedincov afrického alebo hispánskeho pôvodu je porovnateľná s expozíciou u belochov. Na základe samotnej etnickej príslušnosti sa neodporúča žiadna úprava dávky.

Pohlavie: U zdravých jedincov a u pacientov je farmakokinetika prasugrelu podobná u mužov i žien.

Deti a mladiství: Farmakokinetika a farmakodynamika prasugrelu sa nehodnotila u pediatrickej populácie (pozri časť 4.2).

### **5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti**

Predklinické údaje získané na základe obvyklých farmakologických štúdií bezpečnosti, toxicity po opakovanom podávaní, genotoxicity, karcinogénneho potenciálu alebo reprodukčnej toxicity neodhalili žiadne osobitné riziko pre ľudí. Účinky v predklinických štúdiách sa pozorovali iba pri expozíciách považovaných za dostatočne vyššie, než je maximálna expozícia u ľudí, čo poukazuje na malý význam týchto zistení pre klinické použitie.

Toxikologické štúdie embryofetálneho vývoja u potkanov a králikov nepreukázali žiadny dôkaz o malformáciách spôsobených prasugrelom. Pri veľmi vysokej dávke (> 240-násobok odporúčanej dennej udržiavacej dávky u ľudí na mg/m<sup>2</sup>), ktorá vyvoláva účinky na telesnú hmotnosť v tehotenstve a/alebo konzumáciu jedla, sa pozorovalo malé zníženie telesnej hmotnosti potomstva (v porovnaní s kontrolami). V prenatálnych a postnatálnych štúdiách u potkanov nemala liečba v tehotenstve žiadny vplyv na správanie a reprodukčný vývoj potomstva pri dávkach až do expozície, ktorá je 240-násobkom odporúčanej dennej udržiavacej dávky u ľudí (v mg/m<sup>2</sup>).

V dvojročnej štúdií s potkanmi sa nepozorovali žiadne tumory súvisiace s týmto liečivom pri expozíciách prasugrelu vyšších ako je 75-násobok odporúčaných terapeutických expozícií u ľudí (na základe plazmatických expozícií aktívnych a hlavných cirkulujúcich metabolitov u ľudí). Výskyt tumorov bol zvýšený (hepatocelulárne adenómy) u myši vystavených vysokým dávkam (>75-násobku expozície u ľudí) po dobu 2 rokov, avšak považovalo sa to za sekundárny účinok indukcie enzýmov navodený prasugrelom. V literatúre je dobre zdokumentovaná súvislosť tumorov pečene a indukcie enzýmov navodenej liečivom, ktorá je špecifická pre hlodavce. Zvýšenie výskytu tumorov pečene pri podávaní prasugrelu u myši sa nepovažuje za významnú hrozbu pre ľudí.

## **6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE**

### **6.1 Zoznam pomocných látok**

Jadro tablety:

Mikrokryštalická celulóza

Manitol (E421)

Sodná soľ kroskarmelózy

Hypromelóza (E464)

Magnéziumstearát

Filmotvorná vrstva:

Monohydrát laktózy

Hypromelóza (E464)

Oxid titaničitý (E171)

Triacetín (E1518)

Žltý oxid železitý (E172)

Mastenec

### **6.2 Inkompatibility**

Neaplikovateľné.

### **6.3 Čas použiteľnosti**

2 roky

#### **6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie**

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne teplotné podmienky na uchovávanie. Uchovávajúte v pôvodnom obale na ochranu pred vzduchom a vlhkosťou.

#### **6.5 Druh obalu a obsah balenia**

Blistre z hliníkovej fólie v škatuliach po 14, 28, 30, 30 (x1), 56, 84, 90 (x1) a 98 tabliet. Nie všetky veľkosti balenia musia byť uvedené na trh.

#### **6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu**

Žiadne zvláštne požiadavky.

### **7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

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

### **8. REGISTRAČNÉ ČÍSLA**

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. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/ PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE**

25. februára 2009

### **10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU**

{MM/RRRR}

## 1. NÁZOV LIEKU

Efient 10 mg filmom obalené tablety.

## 2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá tableta obsahuje 10 mg prasugrelu (vo forme hydrochloridu).  
Pomocná látka: Každá tableta obsahuje 2,1 mg laktózy.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

## 3. LIEKOVÁ FORMA

Filmom obalená tableta (tableta).

Béžové tablety tvaru obojstrannej šípky, s označením „10 MG“ na jednej a „4759“ na druhej strane.

## 4. KLINICKÉ ÚDAJE

### 4.1 Terapeutické indikácie

Efient, súbežne podávaný s kyselinou acetylsalicylovou (ASA), je indikovaný na prevenciu aterotrombotických príhod u pacientov s akútnym koronárnym syndrómom (t.j. nestabilnou angínou, infarktom myokardu bez elevácie ST segmentu [UA/NSTEMI] alebo infarktom myokardu s eleváciou ST segmentu [STEMI]), ktorí podstupujú primárnu alebo oneskorenú perkutánnu koronárnu intervenciu (PCI).

Ďalšie informácie sú uvedené v časti 5.1.

### 4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

#### Dávkovanie

#### Dospelí

Efient sa má začať podávať jednorazovou nasycovacou dávkou 60 mg a potom pokračovať 10 mg dávkou jedenkrát denne. Pacienti užívajúci Efient majú tiež denne užívať ASA (75 mg až 325 mg).

U pacientov s akútnym koronárnym syndrómom (ACS), ktorí sú liečení s PCI, by mohlo predčasné vysadenie akejkoľvek protidoštičkovej látky, vrátane Efientu, zvýšiť riziko trombózy, infarktu myokardu alebo úmrtia vzhľadom na základné ochorenie pacienta. Odporúča sa v trvaní liečby pokračovať až 12 mesiacov, pokiaľ nie je vysadenie Efientu klinicky indikované (pozri časti 4.4 a 5.1).

#### Pacienti vo veku $\geq 75$ rokov

Používanie Efientu u pacientov vo veku  $\geq 75$  rokov sa vo všeobecnosti neodporúča. Ak predpisujúci lekár po starostlivom individuálnom posúdení pomeru prínosu a rizika (pozri časť 4.4) považuje túto liečbu pre pacientov vo vekovej skupine  $\geq 75$  rokov za nevyhnutnú, má sa im po jednorazovej nasycovacej dávke 60mg predpísať nižšia udržiavacia dávka 5 mg. Pacienti vo veku  $\geq 75$  rokov sú náchylnejší na krvácanie a vyššiu expozíciu aktívnemu metabolitu prasugrelu (pozri časti 4.4, 4.8, 5.1 a 5.2). Dôkaz pre použitie 5 mg dávky je založený iba na farmakodynamických a farmakokinetických analýzach a zatiaľ neexistujú klinické dáta o bezpečnosti tejto dávky pre vekovú skupinu pacientov  $\geq 75$  rokov.

#### Pacienti s telesnou hmotnosťou < 60 kg

Efient sa má podávať ako jednorazová nasycovacia dávka 60 mg a potom pokračovať v podávaní dávky 5 mg jedenkrát denne. Udržiavacia dávka 10 mg sa neodporúča. Dôvodom je zvýšená expozícia aktívnemu metabolitu prasugrelu a zvýšené riziko krvácania u pacientov s telesnou hmotnosťou < 60 kg v porovnaní s pacientmi s telesnou hmotnosťou  $\geq 60$  kg, keď sa podáva dávka 10 mg jedenkrát denne. Účinnosť a bezpečnosť dávky 5 mg nebola perspektívne posudzovaná (pozri časti 4.4, 4.8 a 5.2).

#### Poškodenie funkcie obličiek

U pacientov s poškodením funkcie obličiek, vrátane pacientov v terminálnom štádiu ochorenia obličiek, nie je potrebná žiadna úprava dávky (pozri časť 5.2). U pacientov s poškodením funkcie obličiek existujú len obmedzené terapeutické skúsenosti (pozri časť 4.4).

#### Poškodenie funkcie pečene

U osôb s miernym až stredne závažným poškodením funkcie pečene (Child Pugh trieda A a B), nie je potrebná žiadna úprava dávky (pozri časť 5.2). U pacientov s miernym až stredne závažným poškodením funkcie pečene existujú len obmedzené terapeutické skúsenosti (pozri časť 4.4).

#### Deti a mladiství

Efient sa neodporúča používať u detí mladších ako 18 rokov kvôli chýbajúcim údajom o bezpečnosti a účinnosti.

#### Spôsob podávania

Na perorálne použitie. Efient sa môže podávať s jedlom alebo bez neho. Podávanie nasycovacej dávky 60 mg prasugrelu nalačno môže vyvolať oveľa rýchlejší nástup účinku (pozri časť 5.2). Tabletu nedrhte ani nelámta.

### **4.3 Kontraindikácie**

Precitlivosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok.

Aktívne patologické krvácanie.

Mozgová príhoda alebo prechodný ischemický záchvat (TIA) v anamnéze.

Závažné poškodenie funkcie pečene (Child Pugh trieda C).

### **4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní**

#### Riziko krvácania

V klinickej štúdií fázy 3 boli hlavné kritériá na vylúčenie zvýšené riziko krvácania; anémia; trombocytopenia; patologické intrakraniálne nálezy v anamnéze. U pacientov s akútnymi koronárnymi syndrómami podstupujúcich PCI, liečených Efientom a ASA sa preukázalo zvýšené riziko závažného a mierneho krvácania podľa klasifikačného systému TIMI. Používanie Efientu u pacientov so zvýšeným rizikom krvácania sa má preto zvážiť len v prípade, keď prínosy z hľadiska prevencie ischemických príhod prevýšia riziká závažných krvácaní. Týka sa to predovšetkým pacientov:

- vo veku  $\geq 75$  rokov (pozri nižšie).
- so sklonom ku krvácaniu (napr. z dôvodu nedávnej traumy, nedávneho chirurgického zákroku alebo nedávneho alebo opakujúceho sa gastrointestinálneho krvácania alebo aktívnej peptickej vredovej choroby)
- s telesnou hmotnosťou < 60 kg (pozri časti 4.2 a 4.8). U týchto pacientov sa udržiavacia dávka 10 mg neodporúča. Má sa použiť udržiavacia dávka 5 mg.
- ktorí súčasne užívajú lieky, ktoré môžu zvýšiť riziko krvácania, vrátane perorálnych antikoagulantov, klopidogrelu, nesteroidných protizápalových liekov (NSAID) a fibrinolytík.

Pre pacientov s aktívnym krvácaním, u ktorých je potrebné zrušenie farmakologického účinku Efientu, môže byť vhodná transfúzia krvných doštičiek.

Používanie Efientu u pacientov vo veku  $\geq 75$  rokov sa vo všeobecnosti neodporúča a má sa použiť len s opatrnosťou a po starostlivom individuálnom posúdení prínosu/rizika predpisujúcim lekárom, keď prínosy z hľadiska prevencie ischemických príhod prevýšia riziko závažných krvácaní. V klinickej štúdii fázy 3 bolo u týchto pacientov vyššie riziko krvácania, vrátane fatálneho krvácania, v porovnaní s pacientmi vo veku  $< 75$  rokov. Ak sa tento liek takýmto pacientom predpisuje, má sa použiť nižšia udržiavacia dávka 5 mg; udržiavacia dávka 10 mg sa neodporúča (pozri časti 4.2 a 4.8).

U pacientov s poškodením funkcie obličiek (vrátane terminálneho štádia ochorenia obličiek - ESRD) a u pacientov so stredne závažným poškodením funkcie pečene sú terapeutické skúsenosti s prasugrelom obmedzené. U týchto pacientov môže byť zvýšené riziko krvácania. Prasugrel sa má preto u týchto pacientov používať s opatrnosťou.

Pacientov treba informovať, že zastavenie krvácania pri užívaní prasugrelu (v kombinácii s ASA) môže trvať dlhšie ako zvyčajne a že majú hlásiť svojmu lekárovi akékoľvek (miestom alebo trvaním) nezvyčajné krvácanie.

#### Chirurgický zákrok

Pacientov treba poučiť, aby informovali lekárov a zubných lekárov o užívaní prasugrelu pred naplánovaním chirurgického zákroku a pred začatím užívania akéhokoľvek lieku. Ak má pacient podstúpiť elektívny chirurgický zákrok a protidoštičkový účinok nie je žiadaný, Efient by sa mal vysadiť minimálne 7 dní pred chirurgickým zákrokom. U pacientov podstupujúcich operáciu CABG v priebehu 7 dní od vysadenia prasugrelu sa môže pozorovať zvýšená frekvencia (3-násobne) a závažnosť krvácania (pozri časť 4.8). U pacientov, u ktorých sa jednoznačne nedefinovala koronárna anatómia a urgentná CABG je možnosťou voľby, majú sa starostlivo zvážiť prínosy a riziká prasugrelu.

#### Hypersenzitivita vrátane angioedému

Boli hlásené hypersenzitívne reakcie vrátane angioedému u pacientov užívajúcich prasugrel vrátane pacientov s anamnézou hypersenzitivity na klopídogrel. U pacientov so známou alergiou na tienopyridíny sa odporúča sledovanie výskytu príznakov hypersenzitivity (pozri časť 4.8).

#### Trombotická trombocytopenická purpura (TTP)

TTP bola hlásená pri používaní prasugrelu. TTP je závažné ochorenie a vyžaduje si okamžitú liečbu.

#### Laktóza

Pacienti so zriedkavými dedičnými problémami galaktózovej intolerancie, deficitu Lapp laktázy alebo glukózo-galaktózovej malabsorpcie nemajú užívať Efient.

### **4.5 Liekové a iné interakcie**

*Warfarín:* Súbežné podávanie Efientu s kumarínovými derivátmi, s výnimkou warfarínu, sa neskúmalo. Z dôvodu možného zvýšeného rizika krvácania sa majú warfarín (alebo iné kumarínové deriváty) a prasugrel súbežne podávať s opatrnosťou (pozri časť 4.4).

*Nesteroidné protizápalové lieky (NSAID):* Súbežné podávanie s chronickými NSAID sa neskúmalo. Z dôvodu možného zvýšeného rizika krvácania sa majú chronické NSAID (vrátane COX-2 inhibítorov) a Efient súbežne podávať s opatrnosťou (pozri časť 4.4).

Efient sa môže súbežne podávať s liekmi, ktoré sú metabolizované enzýmami cytochrómu P450 (vrátane statínov) alebo s liekmi, ktoré indukujú alebo inhibujú enzýmy cytochrómu P450. Efient sa môže tiež podávať súčasne s ASA, heparínom, digoxínom a liekmi, ktoré zvyšujú pH žalúdka, vrátane inhibítorov protónovej pumpy a  $H_2$  blokátorov. Hoci sa ich používanie neskúmalo v špecifických interakčných štúdiách, v klinickej štúdii fázy 3 sa Efient podával súčasne s heparínom s nízkou molekulovou hmotnosťou, bivalirudínom a GP IIb/IIIa inhibítormi (nie sú dostupné žiadne informácie týkajúce sa použitého typu GP IIb/IIIa inhibítora), pričom sa nedokázali žiadne klinicky významné nežiaduce interakcie.

### Účinky iných liekov na EfiEnt

**Kyselina acetylsalicylová:** EfiEnt sa má podávať súčasne s kyselinou acetylsalicylovou (ASA). Hoci je možná farmakodynamická interakcia s ASA, ktorá vedie k zvýšenému riziku krvácania, preukázanie účinnosti a bezpečnosti prasugrelu pochádza od pacientov, ktorí boli súčasne liečení s ASA.

**Heparín:** Jednorazová intravenózna bolusová dávka nefrakcionovaného heparínu (100 U/kg) významne neovplyvnila inhibíciu agregácie doštičiek sprostredkovanú prasugrelom. Rovnako ako prasugrel významne neovplyvnil účinok heparínu čo sa týka miery koagulácie. Preto sa obe liečivá môžu podávať súčasne. Pri súčasnom podávaní EfiEntu s heparínom je možné zvýšené riziko krvácania.

**Statíny:** Atorvastatín (80 mg denne) neovplyvňoval farmakokinetiku prasugrelu a jeho inhibíciu agregácie doštičiek. Preto sa nepredpokladá, že by mali statíny, ktoré sú substrátmi CYP3A, vplyv na farmakokinetiku prasugrelu alebo jeho inhibíciu agregácie doštičiek.

**Lieky, ktoré zvyšujú pH v žalúdku:** Denné súbežné podávanie ranitidínu (H<sub>2</sub> blokátora) alebo lansoprazolu (inhibítora protónovej pumpy) neovplyvnilo AUC a T<sub>max</sub> aktívneho metabolitu prasugrelu, ale znížilo C<sub>max</sub> o 14% (ranitidín) a o 29% (lansoprazol). V klinickej štúdií fázy 3 bol EfiEnt podávaný bez ohľadu na súbežné podávanie inhibítora protónovej pumpy alebo H<sub>2</sub> blokátora. Podanie nasycovacej dávky 60 mg prasugrelu bez súčasného podania inhibítorov protónovej pumpy môžu vyvolať oveľa rýchlejší nástup účinku.

**Inhibítory CYP3A:** Ketokonazol (400 mg denne), selektívny a silný inhibítor CYP3A4 a CYP3A5, neovplyvnil inhibíciu agregácie doštičiek sprostredkovanú prasugrelom ani AUC a T<sub>max</sub> aktívneho metabolitu prasugrelu, ale znížil jeho C<sub>max</sub> o 34% až 46%. Preto sa nepredpokladá, že by mali inhibítory CYP3A, ako sú azolové antimykotiká, inhibítory HIV proteáz, klaritromycín, telitromycín, verapamil, diltiazem, indinavir, ciprofloxacín a grapefruitová šťava, významný vplyv na farmakokinetiku aktívneho metabolitu.

**Induktory cytochrómov P450:** Rifampicín (600 mg denne), silný induktor CYP3A a CYP2B6, a induktor CYP2C9, CYP2C19 a CYP2C8 významne neovplyvňovali farmakokinetiku prasugrelu. Preto sa nepredpokladá, že by mali známe induktory CYP3A, ako je rifampicín, karbamazepín a iné induktory cytochrómov P450, významný vplyv na farmakokinetiku aktívneho metabolitu.

### Účinky EfiEntu na iné lieky:

**Digoxín:** prasugrel nemá klinicky významný vplyv na farmakokinetiku digoxínu.

**Lieky metabolizované CYP2C9:** prasugrel neinhiboval CYP2C9, keďže neovplyvňoval farmakokinetiku S-warfarínu. Z dôvodu možného zvýšeného rizika krvácania sa majú warfarín a EfiEnt súbežne podávať s opatrnosťou (pozri časť 4.4).

**Lieky metabolizované CYP2B6:** prasugrel je slabý inhibítor CYP2B6. U zdravých jedincov znižoval prasugrel o 23% expozíciu hydroxybupropiónu, metabolitu bupropiónu sprostredkovaného CYP2B6. Tento účinok je pravdepodobne klinicky významný len v prípade, keď by sa prasugrel podával súbežne s liekmi, pre ktoré je CYP2B6 jedinou metabolickou dráhou a ktoré majú úzke terapeutické okno (napr. cyklofosfamid, efavirenz).

## **4.6 Fertilita, gravidita a laktácia**

U gravidných ani dojčiacich žien sa neuskutočnila žiadna klinická štúdia.

Štúdie na zvieratách nepreukázali priame škodlivé účinky na graviditu, embryonálny/fetálny vývoj, pôrod alebo postnatálny vývoj (pozri časť 5.3). Keďže reprodukčné štúdie na zvieratách nie vždy

predpovedajú reakciu u ľudí, Efient sa má podávať počas gravidity len ak potenciálny prínos pre matku prevyšuje potenciálne riziko pre plod.

Nie je známe, či sa prasugrel vylučuje do materského mlieka u ľudí. V štúdiách na zvieratách sa preukázalo vylučovanie prasugrelu do materského mlieka. Používanie prasugrelu počas dojčenia sa neodporúča.

Prasugrel neovplyvňoval fertilitu potkaních samcov a samíc pri perorálnych dávkach až do expozície, ktorá je 240-násobkom odporúčanej dennej udržiavacej dávky u ľudí (na základe mg/m<sup>2</sup>).

#### **4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje**

Neuskutočnili sa žiadne štúdie o účinkoch na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Predpokladá sa, že prasugrel nemá žiadny alebo má zanedbateľný vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje.

#### **4.8 Nežiaduce účinky**

##### *a. Súhrn bezpečnostného profilu*

U pacientov s akútnym koronárnym syndrómom podstupujúcim PCI bola hodnotená bezpečnosť v jednej klopidogrelom kontrolovanej štúdií (TRITON), v ktorej bolo 6 741 pacientov liečených prasugrelom (nasycovacia dávka 60 mg a udržiavacia dávka 10 mg jedenkrát denne) počas 14,5 mesiacov (medián) (5 802 pacientov bolo liečených po dobu dlhšiu ako 6 mesiacov, 4 136 pacientov bolo liečených po dobu dlhšiu ako 1 rok). Pomer vysadenia lieku v štúdií z dôvodu nežiaducich udalostí bol 7,2% pre prasugrel a 6,3% pre klopidogrel. Z toho najčastejšou nežiaducou reakciou u oboch liečiv bolo krvácanie, ktoré viedlo k vysadeniu lieku v štúdií (2,5% pre prasugrel a 1,4% pre klopidogrel).

##### Krvácanie

##### *Krvácanie, ktoré nesúvisí s koronárnym arteriálnym bypassom (CABG)*

Frekvencia výskytu krvácajúcich príhod, ktoré nesúvisia s CABG, u pacientov v štúdií TRITON je uvedená v tabuľke 1. Výskyt rozsiahleho krvácania podľa TIMI, ktoré nesúvisí s CABG, vrátane život ohrozujúceho a fatálneho krvácania, rovnako ako mierneho krvácania podľa TIMI, bol štatisticky významne vyšší u jedincov liečených prasugrelom v porovnaní s klopidogrelom v populácii UA/NSTEMI a u všetkých populácií s ACS. V populácii STEMI sa nepozoroval žiadny významný rozdiel. Najčastejším miestom spontánneho krvácania bol gastrointestinálny trakt (1,7% pre prasugrel a 1,3% pre klopidogrel); najčastejším miestom vyvolaného krvácania bolo miesto prepichnutia artérie (1,3% pre prasugrel a 1,2% pre klopidogrel).

**Tabuľka 1: Výskyt krvácania, ktoré nesúvisí s CABG<sup>a</sup> (% pacientov)**

Udalosť	Všetky ACS		UA/NSTEMI		STEMI	
	prasugrel <sup>b</sup> +ASA (N=6 741)	klopidogrel <sup>b</sup> +ASA (N=6 716)	prasugrel <sup>b</sup> +ASA (N=5 001)	klopidogrel <sup>b</sup> +ASA (N=4 980)	prasugrel <sup>b</sup> +ASA (N=1 740)	klopidogrel <sup>b</sup> +ASA (N=1 736)
Rozsiahle krvácanie podľa TIMI <sup>c</sup>	2,2	1,7	2,2	1,6	2,2	2,0
Život ohrozujúce <sup>d</sup>	1,3	0,8	1,3	0,8	1,2	1,0
Fatálne	0,3	0,1	0,3	0,1	0,4	0,1
Symptomatické ICH <sup>e</sup>	0,3	0,3	0,3	0,3	0,2	0,2
Vyžadujúce inotropné látky	0,3	0,1	0,3	0,1	0,3	0,2
Vyžadujúce chirurgický zákrok	0,3	0,3	0,3	0,3	0,1	0,2
Vyžadujúce transfúziu (≥4 jednotky)	0,7	0,5	0,6	0,3	0,8	0,8
Mierne krvácanie podľa TIMI <sup>f</sup>	2,4	1,9	2,3	1,6	2,7	2,6

*a* Centrálne posudzované udalosti definované kritériami Študijnej skupiny pre trombolýzu pri infarkte myokardu (Thrombolysis in Myocardial Infarction, TIMI).

*b* Podľa potreby boli použité iné štandardné liečebné postupy.

*c* Akákoľvek intrakraniálna hemorágia alebo akékoľvek klinicky zjavné krvácanie spojené s poklesom hladiny hemoglobínu ≥ 5 g/dl.

*d* Život ohrozujúce krvácanie je podskupinou rozsiahleho krvácania podľa TIMI a zahŕňa všetky typy uvedené nižšie v odsadenom texte. Pacienti môžu byť zahrnutí vo viacerých riadkoch.

*e* ICH = intrakraniálna hemorágia.

*f* Klinicky zjavné krvácanie spojené s poklesom hladiny hemoglobínu ≥ 3 g/dl ale < 5 g/dl.

#### Pacienti vo veku ≥ 75 rokov

V klinickej štúdií fázy 3 bol výskyt rozsiahleho alebo mierneho krvácania podľa TIMI, ktoré nesúvisí s CABG, u pacientov v dvoch vekových skupinách nasledovný:

Vek	prasugrel	klopidogrel
≥ 75 rokov (N=1 785)	9,0% (1,0% fatálne)	6,9% (0,1% fatálne)
< 75 rokov (N=11 672)	3,8% (0,2% fatálne)	2,9% (0,1% fatálne)

#### Pacienti < 60 kg

V klinickej štúdií fázy 3 bol výskyt rozsiahleho alebo mierneho krvácania podľa TIMI, ktoré nesúvisí s CABG, u pacientov v dvoch hmotnostných skupinách nasledovný:

Hmotnosť	prasugrel	klopidogrel
< 60 kg (N=664)	10,1% (0% fatálne)	6,5% (0,3% fatálne)
≥ 60 kg (N=12 672)	4,2% (0,3% fatálne)	3,3% (0,1% fatálne)

U pacientov ≥ 60 kg a vo veku < 75 rokov bol výskyt rozsiahleho alebo mierneho krvácania podľa TIMI, ktoré nesúvisí s CABG, 3,6% pre prasugrel a 2,8% pre klopidogrel; výskyt fatálneho krvácanie bol 2,0% pre prasugrel a 0,1% pre klopidogrel.

#### Krvácanie v súvislosti s CABG

V klinickej štúdií fázy 3 podstúpilo 437 pacientov CABG v priebehu štúdie. U týchto pacientov bol výskyt rozsiahleho alebo mierneho krvácania podľa TIMI v súvislosti s CABG 14,1% pre prasugrelovú skupinu a 4,5% v klopidogrelovej skupine. Vyššie riziko krvácaných príhod u osôb liečených prasugrelom pretrvávalo až 7 dní od poslednej dávky skúmaného liečiva. U pacientov, ktorí užili tienopyridín v priebehu 3 dní pred CABG, bola frekvencia rozsiahleho alebo mierneho krvácania podľa TIMI 26,7% (12 zo 45 pacientov) v prasugrelovej skupine v porovnaní s 5,0% (3 zo 60 pacientov) v klopidogrelovej skupine. U pacientov, ktorí užili poslednú dávku tienopyridínu v priebehu 4 až 7 dní pred CABG, sa frekvencia znížila na 11,3% (9 z 80 pacientov) v prasugrelovej

skupine a 3,4% (3 z 89 pacientov) v klopidogrelovej skupine. Po uplynutí 7 dní od vysadenia lieku boli pozorované rovnaké frekvencie krvácania v súvislosti s CABG medzi liečebnými skupinami (pozri časť 4.4).

#### b. Tabuľkový prehľad nežiaducich účinkov

V tabuľke 2 sú zhrnuté hemoragické a nehemoragické nežiaduce reakcie zo štúdie TRITON alebo spontánne hlásené, zoradené podľa frekvencie a triedy orgánových systémov. Frekvencie sú definované nasledovne:

Veľmi časté ( $\geq 1/10$ ); časté ( $\geq 1/100$  až  $< 1/100$ ); menej časté ( $\geq 1/1\,000$  až  $< 1/100$ );

zriedkavé ( $\geq 1/10\,000$  až  $< 1/1\,000$ ); veľmi zriedkavé ( $< 1/10\,000$ ); neznáme (nemožno odhadnúť z dostupných údajov).

**Tabuľka 2: Hemoragické a nehemoragické nežiaduce reakcie**

Trieda orgánových systémov	Časté	Menej časté	Zriedkavé	Neznáme
Poruchy krvi a lymfatického systému	anémia		trombocytopénia	trombotická trombocytopenická purpura (TTP) –pozri časť 4.4
Poruchy imunitného systému		hypersenzitivita vrátane angioedému		
Poruchy oka		krvácanie oka		
Poruchy ciev	hematóm			
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína	epistaxa	hemoptýza		
Poruchy gastrointestinálneho traktu	gastrointestinálne krvácanie	retroperitoneálne krvácanie, rektálne krvácanie, prítomnosť krvi v stolici krvácanie z ďasien		
Poruchy kože a podkožného tkaniva	vyrážka ekchymóza			
Poruchy obličiek a močových ciest	hematúria			
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	hematóm v mieste vpichu krvácanie v mieste vpichu			
Úrazy, otravy a komplikácie liečebného postupu	pomliaždenina	post procedurálne krvácanie	podkožný hematóm	

U pacientov s TIA alebo mozgovou príhodou v anamnéze alebo i bez nich bol výskyt mozgovej príhody v klinickej štúdií fázy 3 nasledovný (pozri časť 4.4):

TIA alebo mozgová príhoda v anamnéze	prasugrel	klopidogrel
Áno (N=518)	6,5% (2,3% ICH*)	1,2% (0% ICH*)
Nie (N=13 090)	0,9% (0,2% ICH*)	1,0% (0,3% ICH*)

\* ICH = intrakraniálna hemorágia.

## 4.9 Predávkovanie

Predávkovanie Efientom môže viesť k predĺženiu času krvácania a následne ku komplikáciám z krvácania. Nie sú k dispozícii žiadne údaje o zvrate farmakologického účinku prasugrelu; ak sa však vyžaduje rýchla úprava predĺženého času krvácania, je možné zvážiť transfúziu krvných doštičiek a/alebo iných krvných derivátov.

## 5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

### 5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: antigregancia trombocytov okrem heparínu, ATC kód: B01AC22

#### Farmakodynamika

Prasugrel je inhibítor aktívácie a agregácie krvných doštičiek prostredníctvom ireverzibilnej väzby svojho aktívneho metabolitu na ADP receptory triedy P2Y<sub>12</sub> na krvných doštičkách. Keďže sa krvné doštičky podieľajú na iniciácii a/alebo vývoji trombotických komplikácií aterosklerotického ochorenia, inhibícia funkcie krvných doštičiek môže viesť k zníženiu výskytu kardiovaskulárnych udalostí, akými sú úmrtie, infarkt myokardu alebo mozgová príhoda.

Po nasycovacej dávke 60 mg prasugrelu sa inhibícia agregácie krvných doštičiek indukovaná ADP dosiahne po 15 minútach s 5 µM ADP a po 30 minútach s 20 µM ADP. Maximálna inhibícia ADP indukovanej agregácie krvných doštičiek prasugrelom je 83% s 5 µM ADP a 79% s 20 µM ADP, v oboch prípadoch 89% zdravých jedincov a pacientov so stabilnou aterosklerózou dosiahlo minimálne 50% inhibíciu agregácie krvných doštičiek do 1 hodiny. Inhibícia agregácie krvných doštičiek sprostredkovaná prasugrelom vykazuje nízku interindividuálnu (9%) a intraindividuálnu (12%) variabilitu v prípade 5 µM aj 20 µM ADP. Priemerná inhibícia agregácie krvných doštičiek v rovnovážnom stave bola 74% (pre 5 µM ADP) a 69% (pre 20 µM ADP) a dosiahla sa po 3 až 5 dňoch od podania udržiavacej dávky 10 mg prasugrelu, ktorej predchádzala nasycovacia dávka 60 mg. Viac ako 98% jedincov malo ≥20% inhibíciu agregácie krvných doštičiek počas udržiavacieho dávkovania.

Agregácia krvných doštičiek sa po liečbe postupne vrátila na pôvodnú úroveň 7 až 9 dní po podaní jednorazovej nasycovacej dávky 60 mg prasugrelu a 5 dní po skončení podávania udržiavacej dávky v rovnovážnom stave.

Klopidogrel: Po podaní 75 mg klopidogrelu jedenkrát denne počas 10 dní bolo 40 zdravých jedincov prestavených na prasugrel 10 mg jedenkrát denne s nasycovacou dávkou 60 mg alebo bez nej. Pri prasugrele sa pozorovala rovnaká alebo väčšia inhibícia agregácie krvných doštičiek. Prestavenie priamo na nasycovaciu dávku 60 mg prasugrelu vyvolalo najrýchlejší nástup väčšej inhibície krvných doštičiek. Po podaní nasycovacej dávky 900 mg klopidogrelu (s ASA) bolo 56 jedincov s ACS liečených počas 14 dní buď s prasugrelom 10 mg jedenkrát denne alebo klopidogrelom 150 mg jedenkrát denne a potom prestavených buď na klopidogrel 150 mg alebo prasugrel 10 mg počas ďalších 14 dní. Väčšia inhibícia agregácie krvných doštičiek sa pozorovala u pacientov prestavených na prasugrel 10 mg v porovnaní s pacientmi, ktorí boli liečení klopidogrelom 150 mg. Nie sú k dispozícii žiadne údaje o prestavení z nasycovacej dávky klopidogrelu priamo na nasycovaciu dávku prasugrelu.

#### Účinnosť a bezpečnosť pri akútnom koronárnom syndróme (ACS)

TRITON štúdia fázy 3 porovnávala Efient (prasugrel) s klopidogrelom, obe liečivá boli podávané súbežne s ASA a inou štandardnou liečbou. TRITON bola multicentrická, medzinárodná, randomizovaná, dvojito zaslepená štúdia s paralelnými skupinami a s 13 608 pacientmi. Pacienti mali ACS so stredným až vysokým rizikom UA, NSTEMI alebo STEMI a boli liečení PCI.

Pacienti s UA/NSTEMI v priebehu 72 hodín od objavenia príznakov alebo pacienti so STEMI 12 hodín až 14 dní od objavenia príznakov boli randomizovaní po vyšetrení koronárnej anatómie. Pacienti so STEMI v priebehu 12 hodín od objavenia príznakov, u ktorých bola plánovaná primárna PCI mohli byť randomizovaní bez znalosti koronárnej anatómie. U všetkých pacientov sa mohla nasycovacia dávka podať kedykoľvek medzi randomizáciou a 1 hodinu po tom, čo pacient opustil katetrizačné laboratórium.

Pacienti randomizovaní na podávanie prasugrelu (nasycovacia dávka 60 mg, po ktorej nasleduje 10 mg jedenkrát denne) alebo klopidogrelu (nasycovacia dávka 300 mg, po ktorej nasleduje 75 mg

jedenkrát denne) boli liečení počas 14,5 mesiacov (medián) (maximálne 15 mesiacov s minimálne 6-mesačným sledovaním). Pacienti užívali tiež ASA (75 mg až 325 mg jedenkrát denne). Kritérium pre vylúčenie bolo používanie tienopyridínu v priebehu 5 dní pred náborom do štúdie. Podľa uváženia lekára boli podávané iné liečby, ako je heparín a inhibítory GP IIb/IIIa. Približne 40% pacientov (v každej liečebnej skupine) užívalo inhibítory GP IIb/IIIa na podporu PCI (nie sú k dispozícii žiadne informácie o použitom type inhibítora GP IIb/IIIa). Približne 98% pacientov (v každej liečebnej skupine) užívalo antitrombíny (heparín, heparín s nízkou molekulovou hmotnosťou, bivalirudín alebo inú látku) priamo na podporu PCI.

Primárnym cieľovým ukazovateľom v štúdií bol čas do prvého výskytu kardiovaskulárneho (KV) úmrtia, nefatálneho infarktu myokardu (IM) alebo nefatálnej mozgovej príhody. Analýza kombinovaného ukazovateľa v populácii so všetkými ACS (kombinované UA/NSTEMI a STEMI skupiny) bola závislá na preukazovaní štatistickej superiority prasugrelu oproti klopidogrelu v skupine UA/NSTEMI ( $p < 0,05$ ).

**Populácia so všetkými ACS:** Efient preukázal vyššiu účinnosť v porovnaní s klopidogrelom v znižovaní primárnych kombinovaných cieľových udalostí, rovnako ako vopred špecifikovaných sekundárnych cieľových udalostí, vrátane trombózy stentu (pozri tabuľku 3). Prínos prasugrelu bol zjavný v priebehu prvých 3 dní a pretrvával do konca štúdie. Vyššia účinnosť bola sprevádzaná zvýšením rozsiahleho krvácania (pozri časti 4.4 a 4.8). Populácia pacientov bola 92% belochov, 26% žien a 39% vo veku  $\geq 65$  rokov. Prínosy v súvislosti s prasugrelom boli nezávislé od používania iných akútnych a dlhodobých kardiovaskulárnych terapií, vrátane heparínu/heparínu s nízkou molekulovou hmotnosťou, bivalirudínu, intravenózných inhibítorov GP IIb/IIIa, liekov znižujúcich lipidy, beta-blokátorov a inhibítorov angiotenzín konvertujúceho enzýmu. Účinnosť prasugrelu bola nezávislá od dávky ASA (75 mg až 325 mg jedenkrát denne). V TRITON štúdií nebolo povolené používanie perorálnych antikoagulancií, iných protidoštičkových liekov a chronických NSAID. V populácii so všetkými ACS bol prasugrel spájaný so zníženým výskytom KV úmrtia, nefatálneho IM alebo nefatálnej mozgovej príhody v porovnaní s klopidogrelom, bez ohľadu na východiskové črty, ako je vek, pohlavie, telesná hmotnosť, geografická oblasť, používanie inhibítorov GP IIb/IIIa a typu stentu. Prínos primárne spočíval vo významnom znížení nefatálneho IM (pozri tabuľku 3). Osoby s diabetom mali významné zníženia primárnych a všetkých sekundárnych kombinovaných ukazovateľov.

Pozorovaný prínos prasugrelu u pacientov vo veku  $\geq 75$  rokov bol menší ako prínos pozorovaný u pacientov vo veku  $< 75$  rokov. U pacientov vo veku  $\geq 75$  rokov bolo zvýšené riziko krvácania, vrátane fatálneho (pozri časti 4.2, 4.4 a 5.8). Zjavnější priaznivé pôsobenie prasugrelu u pacientov vo veku  $\geq 75$  rokov bolo pozorované u skupiny pacientov s diabetom, STEMI, zvýšeným rizikom trombózy stentu alebo opakujúcimi sa príhodami

U pacientov s anamnézou TIA alebo s anamnézou ischemickej mozgovej príhody viac ako 3 mesiace pred liečbou prasugrelom nedošlo k zníženiu primárneho kombinovaného ukazovateľa.

**Tabuľka 3: Pacienti s cieľovými udalosťami v primárnej analýze TRITON**

Cieľové udalosti	prasugrel + ASA	klopidogrel +ASA	Pomer rizika (HR) (95% CI)	p- hodnota
<b>Všetky ACS</b>	(N=6 813) %	(N=6 795) %		
<b>Primárne kombinované cieľové udalosti</b> Kardiovaskulárne (KV) úmrtie, nefatálny IM alebo nefatálna mozgová príhoda	9,4	11,5	0,812 (0,732; 0,902)	<0,001
<b>Primárne individuálne cieľové udalosti</b>				
KV úmrtie	2,0	2,2	0,886 (0,701; 1,118)	0,307
Nefatálny IM	7,0	9,1	0,757 (0,672; 0,853)	<0,001
Nefatálna mozgová príhoda	0,9	0,9	1,016 (0,712; 1,451)	0,930
<b>UA/NSTEMI</b>	(N=5 044) %	(N=5 030) %		
<b>Primárne kombinované cieľové udalosti</b> KV úmrtie, nefatálny IM alebo nefatálna	9,3	11,2	0,820 (0,726; 0,927)	0,002

mozgová príhoda				
KV úmrtie	1,8	1,8	0,979 (0,732; 1,309)	0,885
Nefatálny IM	7,1	9,2	0,761 (0,663; 0,873)	<0,001
Nefatálna mozgová príhoda	0,8	0,8	0,979 (0,633; 1,513)	0,922
<b>STEMI</b>	<b>(N=1 769)</b>	<b>(N=1 765)</b>		
<b>Primárne kombinované cieľové udalosti</b>	<b>%</b>	<b>%</b>		
KV úmrtie, nefatálny IM alebo nefatálna mozgová príhoda	9,8	12,2	0,793 (0,649; 0,968)	0,019
KV úmrtie	2,4	3,3	0,738 (0,497; 1,094)	0,129
Nefatálny IM	6,7	8,8	0,746 (0,588; 0,948)	0,016
Nefatálna mozgová príhoda	1,2	1,1	1,097 (0,590; 2,040)	0,770

V populácii so všetkými ACS analýza každého sekundárneho cieľového ukazovateľa preukázala významný prínos ( $p < 0,001$ ) pre prasugrel oproti klopidogrelu. Tieto ukazovatele zahŕňali jednoznačnú alebo pravdepodobnú trombózu stentu na konci štúdie (0,9% oproti 1,8%; HR 0,498; CI 0,364, 0,683); KV úmrtie, nefatálny IM alebo bezodkladnú revaskularizáciu cieľovej cievy v priebehu 30 dní (5,9% oproti 7,4%; HR 0,784; CI 0,688; 0,894); úmrtie z akejkoľvek príčiny, nefatálny IM alebo nefatálna mozgová príhoda do konca štúdie (10,2% oproti 12,1%; HR 0,831; CI 0,751; 0,919); KV úmrtie, nefatálny IM, nefatálna mozgová príhoda alebo opakovaná hospitalizácia z dôvodu srdcovej ischemickej udalosti do konca štúdie (11,7% oproti 13,8%; HR 0,838; CI 0,762; 0,921). Analýza všetkých príčin úmrtí neukázala významné rozdiely medzi prasugrelom a klopidogrelom v populácii so všetkými ACS (2,76 % oproti 2,9 %), v populácii UA/NSTEMI (2,58 % oproti 2,41 %) ani v populácii STEMI (3,28 % oproti 4,31 %).

Prasugrel sa spájal s 50% znížením trombózy stentu v priebehu 15-mesačného sledovaného obdobia. Zníženie trombózy stentu pri Efiente sa pozorovalo na začiatku i po 30 dňoch pri oboch typoch stentov, pri neobaľovaných kovových stentoch aj pri stentoch uvoľňujúcich liečivo.

V analýze pacientov, ktorí prežili ischemickú príhodu, sa prasugrel spájal so znížením výskytu následných primárnych cieľových príhod (7,8% pre prasugrel oproti 11,9% pre klopidogrel).

Hoci sa pri prasugrele výskyt krvácania zvýšil, analýza kombinovaného cieľového ukazovateľa úmrtia z akejkoľvek príčiny, nefatálneho infarktu myokardu, nefatálnej mozgovej príhody a rozsiahleho krvácania podľa TIMI, ktoré nesúvisí s CABG, uprednostňovala Efient v porovnaní s klopidogrelom (HR 0,87; 95% CI, 0,79 až 0,95;  $p = 0,004$ ). V TRITON štúdií na každých 1 000 pacientov liečených Efientom bolo o 22 menej pacientov s infarktomyokardu a o 5 viac s rozsiahlym krvácaním podľa TIMI, ktoré nesúviselo s CABG, v porovnaní s pacientmi liečenými klopidogrelom.

Výsledky farmakodynamicko-farmakogenomickej štúdie so 720 ázijskými pacientmi s ACS PCI preukázali, že vyššie hladiny doštičkovej inhibície sa dosiahli s prasugrelom v porovnaní s klopidogrelom a že 60 mg nasycovacia dávka a následná 10 mg udržiavacia dávka je vhodnou dávkovacou schémou u Ázijčanov, ktorých telesná hmotnosť je aspoň 60 kg a sú mladší ako 75 rokov (pozri časť 4.2).

## 5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Prasugrel je proliečivo a rýchlo sa metabolizuje *in vivo* na aktívny metabolit a inaktívne metabolity. Expozícia (AUC) aktívneho metabolitu vykazuje strednú až nízku interindividuálnu (27%) a intraindividuálnu (19%) variabilitu. Farmakokinetika prasugrelu je podobná u zdravých jedincov, u pacientov so stabilnou aterosklerózou a u pacientov podstupujúcich perkutánnu koronárnu intervenciu.

### Absorpcia

Absorpcia a metabolizmus prasugrelu sú rýchle, pričom maximálna plazmatická koncentrácia ( $C_{max}$ ) aktívneho metabolitu sa dosahuje približne o 30 minút. Expozícia (AUC) aktívneho metabolitu sa zvyšuje úmerne s dávkou v terapeutickom rozmedzí. V štúdií so zdravými dobrovoľníkmi jedlo s vysokým obsahom tuku a kalórií neovplyvňovalo AUC aktívneho metabolitu, ale  $C_{max}$  bolo znížené o 49% a čas do dosiahnutia  $C_{max}$  ( $T_{max}$ ) bol predĺžený z 0,5 na 1,5 hodiny. V štúdií TRITON sa Efient

podával bez ohľadu na jedlo. Preto sa Efient môže podávať bez ohľadu na jedlo; podávanie nasycovacej dávky prasugrelu nalačno však môže vyvolať oveľa rýchlejší nástup účinku (pozri časť 4.2).

#### Distribúcia

Väzba aktívneho metabolitu na sérový albumín (4% tlmivý roztok) u ľudí bola 98%.

#### Metabolizmus

Prasugrel sa nezistil v plazme po perorálnom podaní. Rýchlo sa hydrolyzuje v čreve na tiolaktón, ktorý je následne konvertovaný na aktívny metabolit jednoduchým krokom metabolizmu cytochrómu P450, predovšetkým CYP3A4 a CYP2B6 a v menšej miere CYP2C9 a CYP2C19. Aktívny metabolit sa ďalej metabolizuje na dve inaktívne látky S-metyláciou alebo konjugáciou s cysteínom.

U zdravých jedincov, u pacientov so stabilnou aterosklerózou a u pacientov s ACS užívajúcich Efient sa nezistil žiadny významný vplyv genetickej zmeny CYP3A5, CYP2B6, CYP2C9 alebo CYP2C19 na farmakokinetiku prasugrelu ani na jeho inhibíciu agregácie doštičiek.

#### Eliminácia

Približne 68% dávky prasugrelu sa vylučuje močom a 27% stolicou vo forme neaktívnych metabolitov. Aktívny metabolit má polčas eliminácie asi 7,4 hodín (rozmedzie 2 až 15 hodín).

#### Špeciálne populácie:

Starší pacienti: V štúdií so zdravými jedincami vo vekovom rozmedzí 20 až 80 rokov nemal vek žiadny významný vplyv na farmakokinetiku prasugrelu ani na jeho inhibíciu agregácie doštičiek. V rozsiahlej klinickej štúdií fázy 3 bola priemerná odhadovaná expozícia (AUC) aktívneho metabolitu o 19% vyššia u veľmi starých pacientov (vo veku  $\geq 75$  rokov) v porovnaní s jedincami vo veku  $< 75$  rokov. Prasugrel sa má používať s opatnosťou u pacientov vo veku  $\geq 75$  rokov vzhľadom na možné riziko krvácania u tejto populácie pacientov (pozri časti 4.2 a 4.4).

Poškodenie funkcie pečene: U pacientov s miernym až stredne závažným poškodením funkcie pečene (Child Pugh trieda A a B) nie je potrebná žiadna úprava dávky. Farmakokinetika prasugrelu a jeho inhibícia agregácie doštičiek bola podobná u jedincov s miernym až stredne závažným poškodením funkcie pečene ako u zdravých jedincov. Farmakokinetika a farmakodynamika prasugrelu sa neskúmala u pacientov so závažným poškodením funkcie pečene. Prasugrel sa nesmie používať u pacientov so závažným poškodením funkcie pečene (pozri časť 4.3).

Poškodenie funkcie obličiek: U pacientov s poškodením funkcie obličiek, vrátane pacientov s terminálnym štádiom ochorenia obličiek (ESRD), nie je potrebná žiadna úprava dávky. Farmakokinetika prasugrelu a jeho inhibícia agregácie doštičiek je podobná u pacientov so stredne závažným poškodením funkcie obličiek (GFR  $30\text{--}50$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) ako u zdravých jedincov. Inhibícia agregácie doštičiek sprostredkovaná prasugrelom bola podobná u zdravých jedincov aj u pacientov s ESRD, ktorí vyžadovali hemodialýzu, hoci  $C_{\max}$  aktívneho metabolitu sa znížilo o 51% a AUC o 42% u pacientov s ESRD.

Telesná hmotnosť: Priemerná expozícia (AUC) aktívneho metabolitu prasugrelu je približne o 30 až 40% vyššia u zdravých jedincov a u pacientov s telesnou hmotnosťou  $< 60$  kg v porovnaní s pacientmi s telesnou hmotnosťou  $\geq 60$  kg. Prasugrel sa má používať s opatnosťou u pacientov s telesnou hmotnosťou  $< 60$  kg vzhľadom na možné riziko krvácania u tejto populácie pacientov (pozri časť 4.4).

Etnická príslušnosť: V klinických farmakologických štúdiách po úprave podľa telesnej hmotnosti bolo AUC aktívneho metabolitu približne o 19% vyššie u Číňanov, Japoncov a Kórejčanov v porovnaní s AUC u belochov, týka sa to predovšetkým vyššej expozície u Ázijčanov  $< 60$  kg. Neexistuje žiadny rozdiel v expozícii medzi Číňanmi, Japoncami a Kórejčanmi. Expozícia jedincov afrického alebo hispánskeho pôvodu je porovnateľná s expozíciou u belochov. Na základe samotnej etnickej príslušnosti sa neodporúča žiadna úprava dávky.

Pohlavie: U zdravých jedincov a u pacientov je farmakokinetika prasugrelu podobná u mužov i žien.

Deti a mladiství: Farmakokinetika a farmakodynamika prasugrelu sa nehodnotila u pediatrickej populácie (pozri časť 4.2).

### **5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti**

Predklinické údaje získané na základe obvyklých farmakologických štúdií bezpečnosti, toxicity po opakovanom podávaní, genotoxicity, karcinogénneho potenciálu alebo reprodukčnej toxicity neodhalili žiadne osobitné riziko pre ľudí. Účinky v predklinických štúdiách sa pozorovali iba pri expozíciách považovaných za dostatočne vyššie, než je maximálna expozícia u ľudí, čo poukazuje na malý význam týchto zistení pre klinické použitie.

Toxikologické štúdie embryofetálneho vývoja u potkanov a králikov nepreukázali žiadny dôkaz o malformáciách spôsobených prasugrelom. Pri veľmi vysokej dávke (> 240-násobok odporúčanej dennej udržiavacej dávky u ľudí na mg/m<sup>2</sup>), ktorá vyvoláva účinky na telesnú hmotnosť v tehotenstve a/alebo konzumáciu jedla, sa pozorovalo malé zníženie telesnej hmotnosti potomstva (v porovnaní s kontrolami). V prenatálnych a postnatálnych štúdiách u potkanov nemala liečba v tehotenstve žiadny vplyv na správanie a reprodukčný vývoj potomstva pri dávkach až do expozície, ktorá je 240-násobkom odporúčanej dennej udržiavacej dávky u ľudí (v mg/m<sup>2</sup>).

V dvojročnej štúdií s potkanmi sa nepozorovali žiadne tumory súvisiace s týmto liečivom pri expozíciách prasugrelu vyšších ako je 75-násobok odporúčaných terapeutických expozícií u ľudí (na základe plazmatických expozícií aktívnych a hlavných cirkulujúcich metabolitov u ľudí). Výskyt tumorov bol zvýšený (hepatocelulárne adenómy) u myši vystavených vysokým dávkam (>75-násobku expozície u ľudí) po dobu 2 rokov, avšak považovalo sa to za sekundárny účinok indukcie enzýmov navodený prasugrelom. V literatúre je dobre zdokumentovaná súvislosť tumorov pečene a indukcie enzýmov navodenej liečivom, ktorá je špecifická pre hlodavce. Zvýšenie výskytu tumorov pečene pri podávaní prasugrelu u myši sa nepovažuje za významnú hrozbu pre ľudí.

## **6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE**

### **6.1 Zoznam pomocných látok**

Jadro tablety:

Mikrokryštalická celulóza

Manitol (E421)

Sodná soľ kroskarmelózy

Hypromelóza (E464)

Magnéziumstearát

Filmotvorná vrstva:

Monohydrát laktózy

Hypromelóza (E464)

Oxid titaničitý (E171)

Triacetín (E1518)

Červený oxid železitý (E172)

Žltý oxid železitý (E172)

Mastenec

### **6.2 Inkompatibility**

Neaplikovateľné.

### **6.3 Čas použiteľnosti**

2 roky

#### **6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie**

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne teplotné podmienky na uchovávanie. Uchovávajúte v pôvodnom obale na ochranu pred vzduchom a vlhkosťou.

#### **6.5 Druh obalu a obsah balenia**

Blistre z hliníkovej fólie v škatuliach po 14, 28, 30, 30 (x1), 56, 84, 90 (x1) a 98 tabliet. Nie všetky veľkosti balenia musia byť uvedené na trh.

#### **6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu**

Žiadne zvláštne požiadavky.

### **7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

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

### **8. REGISTRAČNÉ ČÍSLA**

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. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/ PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE**

25 februára 2009

### **10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU**

{MM/RRRR}

## **PRÍLOHA II**

- A. VÝROBCA ZODPOVEDNÝ ZA UVOLENIE ŠARŽE**
- B. PODMIENKY REGISTRÁCIE**
- C. OSOBITNÉ POVINNOSTI, KTORÉ MUSÍ SPLNIŤ DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

## A. VÝROBCA ZODPOVEDNÝ ZA UVOĽNENIE ŠARŽE

Meno a adresa výrobcu zodpovedného za uvoľnenie šarže

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

## B. PODMIENKY REGISTRÁCIE

- **PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA DODÁVKY A POUŽITIA, KTORÉ SA VZŤAHUJÚ NA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

Výdaj lieku viazaný na lekársky predpis.

- **PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA S OHLADOM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVANIA LIEKU**

Držiteľ registračného rozhodnutia poskytne edukačný materiál všetkým lekárom, ktorí sa môžu podieľať na liečbe pacientov prasugrelom. Formát a rozsah rozšírenia tohto materiálu by mal byť prediskutovaný zodpovedajúcimi odbornými spoločnosťami. Výsledky diskusie a v prípade potreby aj obsah materiálu by mal byť odsúhlasený zodpovedajúcou národnou autoritou a mal by byť v každom členskom štáte dostupný pred začatím uvádzania prípravku na trh.

Edukačný materiál by mal obsahovať:

- kópiu SPC
- zdôraznenie, že:
  - závažné prejavy krvácania sú častejšie u pacientov vo vekovej skupine  $\geq 75$  rokov (u tejto skupiny sa objavili aj fatálne prejavy) a s telesnou hmotnosťou  $< 60$  kg
  - liečba prasugrelom sa vo všeobecnosti neodporúča pre pacientov vo veku  $\geq 75$  rokov
  - ak po starostlivom individuálnom posúdení pomeru prínosu a rizika ošetrojúci lekár považuje liečbu vo vekovej skupine  $\geq 75$  rokov za nevyhnutnú, má im byť po jednorazovej nasycovacej dávke 60 mg predpísaná udržiavacia dávka 5 mg.
  - u pacientov s telesnou hmotnosťou  $< 60$  kg má byť udržiavacia dávka znížená na 5 mg
  - dôkaz pre použitie 5 mg dávky je založený iba na farmakodynamických a farmakokinetických analýzách a zatiaľ neexistujú klinické dáta o bezpečnosti tejto dávky pre pacientov v týchto rizikových podskupinách
- **ĎALŠIE PODMIENKY**

*System dohľadu nad liekmi*

Držiteľ povolenia na uvedenie lieku na trh musí zabezpečiť zavedenie systému dohľadu nad liekmi, predloženom v module 1.8.1 žiadosti o vydanie povolenia na uvedenie lieku na trh, ako aj jeho fungovanie pred uvedením lieku na trh a v čase, keď už je uvedený na trhu.

*Plán riadenia rizík*

Držiteľ povolenia na uvedenie lieku na trh sa zaväzuje uskutočňovať štúdie a dodatočné aktivity v rámci dohľadu nad liekmi, ktoré sú podrobne opísané v pláne dohľadu nad liekmi tak, ako boli dohodnuté vo verzii 1.4 plánu riadenia rizík (RMP) predloženého v rámci modulu 1.8.2 žiadosti o vydanie povolenia na uvedenie lieku na trh a v rámci všetkých ďalších aktualizácií plánu riadenia rizík odsúhlaseného výborom CHMP.

Pokiaľ ide o usmernenie výboru CHMP k systémom riadenia rizika pre humánne použitie, aktualizovaný plán riadenia rizík sa má predložiť v rovnakom čase ako ďalšia správa o periodickom rozbere bezpečnosti lieku (PSUR).

Navyše, aktualizovaný plán riadenia rizík sa má predložiť

- ak sa získa nová informácia, ktorá môže mať vplyv na súčasné špecifikácie bezpečnosti, plán dohľadu nad liekmi alebo na činnosti zamerané na minimalizáciu rizika
- ak sa v rámci 60 dní dosiahne dôležitý medzník (v rámci dohľadu nad liekmi alebo minimalizácie rizika)
- na žiadosť Európskej liekovej agentúry

**PRÍLOHA III**

**OZNAČENIE OBALU A PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽOV**

## **A. OZNAČENIE OBALU**

**ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE**

**ŠKATUĽA 5 mg FILMOM OBALENÉ TABLETY**

**1. NÁZOV LIEKU**

Efient 5 mg filmom obalené tablety  
prasugrel

**2. LIEČIVO**

Každá tableta obsahuje 5 mg prasugrelu (vo forme hydrochloridu).

**3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK**

Obsahuje laktózu. Ďalšie informácie sú uvedené v písomnej informácii pre používateľov.

**4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH**

14 filmom obalených tabliet  
28 filmom obalených tabliet  
30 x1 filmom obalená tableta  
56 filmom obalených tabliet  
84 filmom obalených tabliet  
90 x1 filmom obalená tableta  
98 filmom obalených tabliet  
30 filmom obalených tabliet

**5. SPÔSOB A CESTA PODANIA**

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľov.  
Na perorálne použitie.

**6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOSAHU A DOHĽADU DETÍ**

Uchovávajte mimo dosahu a dohľadu detí.

**7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, AK JE TO POTREBNÉ**

**8. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

**9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE**

Uchovávať v pôvodnom obale na ochranu pred vzduchom a vlhkosťou.

**10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ**

**11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

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

**12. REGISTRAČNÉ ČÍSLA**

EU/1/08/503/001 14 filmom obalených tabliet  
EU/1/08/503/002 28 filmom obalených tabliet  
EU/1/08/503/003 30 x1 filmom obalená tableta  
EU/1/08/503/004 56 filmom obalených tabliet  
EU/1/08/503/005 84 filmom obalených tabliet  
EU/1/08/503/006 90 x1 filmom obalená tableta  
EU/1/08/503/007 98 filmom obalených tabliet  
EU/1/08/503/015 30 filmom obalených tabliet

**13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE**

Lot

**14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA**

Výdaj lieku viazaný na lekársky predpis.

**15. POKYNY NA POUŽITIE**

**16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

Efient 5 mg

**MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA BLISTROCH ALEBO STRIPOCH**

**BLISTER 5 mg FILMOM OBALENÉ TABLETY**

**1. NÁZOV LIEKU**

Efient 5 mg filmom obalené tablety  
prasugrel

**2. NÁZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

Lilly

**3. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

**4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE**

Lot

**5. INÉ**

<PO, UT, ST, ŠT, PI, SO, NE, >

**ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE**

**ŠKATUĽA 10 mg FILMOM OBALENÉ TABLETY**

**1. NÁZOV LIEKU**

Efient 10 mg filmom obalené tablety  
prasugrel

**2. LIEČIVO**

Každá tableta obsahuje 10 mg prasugrelu (vo forme hydrochloridu).

**3. ZOZNAM POMOČNÝCH LÁTOK**

Obsahuje laktózu. Ďalšie informácie sú uvedené v písomnej informácii pre používateľov.

**4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH**

14 filmom obalených tabliet  
28 filmom obalených tabliet  
30 x1 filmom obalená tableta  
56 filmom obalených tabliet  
84 filmom obalených tabliet  
90 x1 filmom obalená tableta  
98 filmom obalených tabliet  
30 filmom obalených tabliet

**5. SPÔSOB A CESTA PODANIA**

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľov.

Na perorálne použitie.

**6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOSAHU A DOHĽADU DETÍ**

Uchovávajte mimo dosahu a dohľadu detí.

**7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, AK JE TO POTREBNÉ**

**8. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

**9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE**

Uchovávať v pôvodnom obale na ochranu pred vzduchom a vlhkosťou.

**10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ**

**11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

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

**12. REGISTRAČNÉ ČÍSLA**

EU/1/08/503/008 14 filmom obalených tabliet  
EU/1/08/503/009 28 filmom obalených tabliet  
EU/1/08/503/010 30 x1 filmom obalená tableta  
EU/1/08/503/011 56 filmom obalených tabliet  
EU/1/08/503/012 84 filmom obalených tabliet  
EU/1/08/503/013 90 x1 filmom obalená tableta  
EU/1/08/503/014 98 filmom obalených tabliet  
EU/1/08/503/016 30 filmom obalených tabliet

**13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE**

Lot

**14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA**

Výdaj lieku viazaný na lekársky predpis.

**15. POKYNY NA POUŽITIE**

**16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

Efient 10 mg

**MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA BLISTROCH ALEBO STRIPOCH**

**BLISTER 10 mg FILMOM OBALENÉ TABLETY**

**1. NÁZOV LIEKU**

Efient 10 mg filmom obalené tablety  
prasugrel

**2. NÁZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI**

Lilly

**3. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

**4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE**

Lot

**5. INÉ**

<PO, UT, ST, ŠT, PI, SO, NE, >

## **B. PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽOV**

## PÍ SOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽOV

### **Efient 5 mg filmom obalené tablety** **Efient 10 mg filmom obalené tablety** prasugrel

#### **Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu skôr, ako začnete užívať Váš liek.**

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika.
- Tento liek bol predpísaný Vám. Nedávajte ho nikomu inému. Môže mu uškodiť, dokonca aj vtedy, ak má rovnaké príznaky ako Vy.
- Ak začnete pociťovať akýkoľvek vedľajší účinok ako závažný alebo ak spozorujete vedľajšie účinky, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii pre používateľov, povedzte to, prosím, svojmu lekárovi alebo lekárnikovi.

#### **V tejto písomnej informácii pre používateľov sa dozviete:**

1. Čo je Efient a na čo sa používa
2. Skôr ako užíjete Efient
3. Ako užívať Efient
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať Efient
6. Ďalšie informácie

### **1. ČO JE EFIENT A NA ČO SA POUŽÍVA**

Efient patrí do skupiny liekov, ktoré sa nazývajú protidoštičkové látky. Krvné doštičky sú veľmi malé bunkové častice, ktoré cirkulujú v krvi. Pri poškodení krvnej cievy, napr. pri porezaní, sa krvné doštičky zoskupujú dokopy a tak pomáhajú vytvoriť krvnú zrazeninu (trombus). Preto sú krvné doštičky nevyhnutné na zastavenie krvácania. Ak sa zrazeniny vytvoria v skôrnatenej krvnej cieve, ako je tepna, môžu byť veľmi nebezpečné, pretože môžu prerušiť zásobovanie krvou, čo spôsobuje srdcový záchvat (infarkt myokardu), mozgovú príhodu alebo úmrtie. Krvné zrazeniny v tepnách, ktoré privádzajú krv do srdca, môžu tiež znížiť krvné zásobovanie, čo spôsobuje nestabilnú angínu (závažná bolesť na hrudi).

Efient zabraňuje zoskupovaniu krvných doštičiek a tak znižuje možnosť tvorby krvnej zrazeniny.

Lekár Vám predpísal Efient, pretože ste niekedy prekonali srdcový záchvat alebo máte nestabilnú angínu a liečili ste sa metódou, ktorou sa otvárajú zablokované tepny v srdci. Možno ste tiež mali jeden alebo viac zavedených stentov, aby Vám zablokovanú alebo zúženú tepnu, ktorá zásobuje srdce krvou, udržali otvorenú. Efient znižuje pravdepodobnosť, že sa u Vás objaví ďalší srdcový záchvat alebo mozgová príhoda alebo úmrtie na jednu z týchto aterosklerotických príhod. Váš lekár Vám tiež predpíše kyselinu acetylsalicylovú (napr. aspirín), ďalší protidoštičkový liek.

### **2. SKÔR AKO UŽIJETE EFIENT**

#### **Neužívajte Efient**

- keď ste alergický (precitlivený) na prasugrel alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek Efientu. Alergickú reakciu môžete rozpoznať podľa vyrážky, svrbenia, opuchnutej tváre, opuchnutých pier alebo skráteného dychu. Ak sa u Vás vyskytne, oznámte to ihneď svojmu lekárovi.
- keď trpíte ochorením, ktoré vyvoláva súčasne krvácanie, ako je krvácanie z Vášho žalúdka alebo čriev.
- keď ste niekedy prekonali mozgovú príhodu alebo prechodný ischemický záchvat (TIA).
- keď máte závažné ochorenie pečene.

## **Buďte zvlášť opatrný pri užívaní Efientu**

Pred užívaním Efientu oznámte svojmu lekárovi, ak sa Vás týka ktorákoľvek z nižšie uvedených okolností:

- Ak máte zvýšené riziko krvácania, ako je:
  - vek 75 rokov alebo viac. Váš lekár Vám predpíše dennú dávku 5 mg, pretože u pacientov starších ako 75 rokov je vyššie riziko krvácania.
  - nedávne závažné zranenie
  - nedávny chirurgický zákrok (vrátane niektorých zubných výkonov)
  - nedávne alebo opakujúce sa krvácanie zo žalúdka alebo čriev (napr. vred žalúdka, črevné polypy)
  - telesná hmotnosť menej ako 60 kg. Váš lekár Vám predpíše dennú dávku 5 mg Efientu, ak vážite menej ako 60 kg.
  - renálne (obličkové) ochorenie alebo stredne závažné problémy s pečeňou.
  - užívanie určitých typov liekov (pozri „Užívanie iných liekov“ nižšie).
  - plánovaný chirurgický zákrok (vrátane niektorých zubných výkonov) v priebehu nasledujúcich siedmich dní. Váš lekár možno bude chcieť dočasne ukončiť podávanie Efientu z dôvodu zvýšeného rizika krvácania.
- Ak ste mali alergické reakcie (hypersenzitivitu) na klopidoogrel, alebo akúkoľvek inú protidoštičkovú látku, oznámte to prosím svojmu lekárovi ešte pred začatím liečby Efientom. Ak po začatí užívania Efientu sa u Vás objaví alergická reakcia, ktorá sa môže prejaviť ako vyrážka, svrbenie, opuch tváre, opuch pier alebo problémy s dýchaním, oznámte to prosím **bezodkladne** svojmu lekárovi.

Počas užívania Efientu:

Informujte ihneď svojho lekára, ak sa u Vás rozvinie stav nazývaný trombotická trombocytopenická purpura (TTP), ktorý zahŕňa horúčku a tvorbu modrín, ktoré sa môžu objaviť ako červené okrúhle bodkovité podkožné podliatiny, môžu a nemusia byť sprevádzaná nevysvetliteľnou únavou, zmätenosťou, zožltnutím pokožky alebo očí (žltacka) (pozri časť 4 „MOŽNÉ VEDĽAJŠIE ÚČINKY“)

### **Užívanie iných liekov**

Ak užívate alebo ste v poslednom čase užívali ešte iné lieky, vrátane liekov, ktorých výdaj nie je viazaný na lekárske predpis, výživové doplnky a rastlinné prípravky, oznámte to, prosím, svojmu lekárovi. Je obzvlášť dôležité oznámiť svoju lekárovi, ak ste liečení klopidoogrelom (protidoštičková látka), warfarínom (antikoagulans), alebo „nesteroidnými protizápalovými liekmi“ na bolesť a horúčku (ako je ibuprofén, naproxén, etorikoxib). Ak sa tieto lieky podávajú súčasne s Efientom, môžu zvyšovať riziko krvácania.

Počas užívania Efientu užívajte iné lieky iba v prípade, že Vám to Váš lekár dovolí.

### **Užívanie Efientu s jedlom a nápojmi**

Efient sa môže užívať s jedlom alebo bez neho.

### **Tehotenstvo a dojčenie**

Oznámte svojmu lekárovi, ak otehotniete alebo plánujete otehotniť počas užívania Efientu. Efient môžete užívať iba po prediskutovaní možných prínosov a možných rizík pre Vaše nenarodené dieťa s Vaším lekárom.

Ak dojčíte, poraďte sa so svojím lekárom alebo lekárnikom, skôr ako začnete užívať akýkoľvek liek.

### **Vedenie vozidla a obsluha strojov**

Neuskutočnili sa žiadne štúdie o účinkoch Efient na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Je nepravdepodobné, že by Efient ovplyvňoval Vašu schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje.

### **Dôležité informácie o niektorých zložkách Efientu**

Efient obsahuje laktózu. Ak Vám Váš lekár povedal, že neznášate niektoré cukry, kontaktujte svojho lekára pred užitím tohto lieku.

### 3. AKO UŽÍVAŤ Efient

Vždy užívajte Efient presne tak, ako Vám povedal Váš lekár. Ak si nie ste ničím istý, overte si to u svojho lekára alebo lekárnika.

Váš lekár Vám povie, koľko tabliet Efientu máte užívať. Zvyčajná dávka Efientu je 10 mg denne. Liečbu začnete jednorazovou dávkou 60 mg.

Ak vážite menej ako 60 kg alebo máte viac ako 75 rokov, dávka je 5 mg Efientu denne.

Váš lekár Vám tiež predpíše kyselinu acetylsalicylovú – povie Vám presnú dávku, ktorú máte užívať (zvyčajne v rozmedzí 75 mg a 325 mg denne).

Efient môžete užívať s jedlom alebo bez neho. Užívajte dávku každý deň približne v rovnakom čase. Tabletú nedrvtite ani nelámate.

Je dôležité oznámiť svojmu lekárovi, zubnému lekárovi a lekárnikovi, že užívate Efient. Efient sa nemá používať u detí a mladistvých vo veku do 18 rokov.

#### **Ak užijete viac Efientu, ako máte**

Okamžite vyhľadajte svojho lekára alebo pohotovosť, pretože Vám hrozí masívne krvácanie. Mali by ste lekárovi ukázať škatuľku Efientu.

#### **Ak zabudnete užiť Efient**

Ak zabudnete užiť Vašu plánovanú dennú dávku, užite Efient hneď, ako si spomeniete. Ak si na svoju dávku nespomeniete celý deň, pokračujte v užívaní Efientu vo zvyčajnej dávke nasledujúci deň. Neužívajte dve dávky v jeden deň. Pri baleniach po 14, 28, 56, 84, a 98 tabliet si môžete skontrolovať deň, kedy ste naposledy užili tabletu Efientu, v kalendári vytlačenej na blistri.

#### **Ak prestanete užívať Efient**

Neprestaňte užívať Efient bez porady s Vaším lekárom. Je mimoriadne dôležité poradiť sa so svojím lekárom pred ukončením užívania Efientu, pretože riziká aj prínosy sú založené na pravidelnom užívaní.

Ak máte ďalšie otázky týkajúce sa použitia tohto lieku, opýtajte sa svojho lekára alebo lekárnika.

### 4. MOŽNÉ VEĎAJŠIE ÚČINKY

Tak ako všetky lieky, aj Efient môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavujú u každého.

**Okamžite** vyhľadajte svojho lekára, ak spozorujete niektorý z nasledujúcich účinkov:

- náhle stŕpnutie alebo ochabnutosť ruky, nohy alebo tváre, najmä ak sa objaví iba na jednej strane tela,
- náhla zmätenosť, problémy s rečou alebo s pochopením iných osôb,
- náhle problémy s chôdzou alebo strata rovnováhy alebo koordinácie,
- náhly závrat alebo náhla závažná bolesť hlavy bez známej príčiny.

Všetky vyššie uvedené body môžu byť znakmi mozgovej príhody. Mozgová príhoda je menej častý vedľajší účinok lieku Efient u pacientov, ktorí nikdy v minulosti neprekonali mozgovú príhodu alebo prechodný ischemický záchvat (TIA).

Taktiež **okamžite** oznámte svojmu lekárovi, ak spozorujete niečo z nasledujúceho:

- horúčku a tvorbu modrín, ktoré sa môžu objaviť ako červené okrúhle bodkovité podkožné podliatiny, môžu a nemusia byť sprevádzaná nevysvetliteľnou únavou, zmätenosťou, zožltnutím pokožky alebo očí (žltacka) (pozri časť 2 „SKÔR AKO UŽIJETE EFIENT“)

- vyrážku, svrbenie, opuch pier/jazyka alebo problémy s dýchaním,. Tieto príznaky môžu byť známkou alergickej reakcie (pozri časť 2 „SKÔR AKO UŽIJETE EFIENT“)

**Bezodkladne** oznámte svojmu lekárovi, ak spozorujete niektorý z nasledujúcich účinkov:

- Krv v moči
- Krvácanie z konečníka, krv v stolici alebo čierna stolica
- Nekontrolovateľné krvácanie, napríklad z reznej rany

Všetky vyššie uvedené body môžu byť znakmi krvácania, najčastejšieho vedľajšieho účinku Efientu. Závažné krvácanie môže byť život ohrozujúce, hoci sa vyskytuje menej často.

**Časté vedľajšie účinky (postihuje 1 až 10 pacientov zo 100)**

- Krvácanie do žalúdka alebo čriev
- Krvácanie z miesta vpichu ihly
- Krvácanie z nosa
- Kožná vyrážka
- Malé červené podliatiny na koži (ekchymózy)
- Krv v moči
- Hematóm (krvácanie pod kožou v mieste injekcie alebo do svalu, ktoré spôsobuje opuch)
- Nízka hladina hemoglobínu alebo nízky počet červených krviniek (anémia)
- Podliatiny

**Menej časté vedľajšie účinky (postihuje 1 až 10 pacientov z 1000)**

- Alergická reakcia (vyrážka, svrbenie, opuch pier/jazyka alebo problémy s dýchaním)
- Spontánne krvácanie z oka, konečníka, ďasien alebo v bruchu v okolí vnútorných orgánov

Krvácanie po chirurgickom zákroku

- Vykašliavanie krvi
- Krv v stolici

**Zriedkavé vedľajšie účinky (postihuje 1 až 10 pacientov z 10000)**

- Nízky počet krvných doštičiek
- Podkožný hematóm (krvácanie pod kožou, ktoré spôsobuje opuch).

Ak začnete pociťovať akýkoľvek vedľajší účinok ako závažný alebo ak spozorujete vedľajšie účinky, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii pre používateľov, povedzte to, prosím, svojmu lekárovi alebo lekárnikovi.

## 5. AKO UCHOVÁVAŤ EFIENT

Uchovávajte mimo dosahu a dohľadu detí.

Nepoužívajte Efient po dátume expirácie, ktorý je uvedený na blistri a škatuli po EXP. Dátum expirácie sa vzťahuje na posledný deň v mesiaci.

Uchovávajte v pôvodnom obale na ochranu pred vzduchom a vlhkosťou.

Lieky sa nesmú likvidovať odpadovou vodou alebo domovým odpadom. Nepoužitý liek vráťte do lekárne. Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie.

## 6. ĎALŠIE INFORMÁCIE

### Čo Efient obsahuje

- Liečivo je prasugrel.

- Efient 10 mg: Každá tableta obsahuje 10 mg prasugrelu (vo forme hydrochloridu).
- Efient 5 mg: Každá tableta obsahuje 5 mg prasugrelu (vo forme hydrochloridu).

Ďalšie zložky sú mikrokryštalická celulóza, manitol (E421), sodná soľ kroskarmelózy, hypromelóza (E464), magnéziumstearát, monohydrát laktózy, oxid titaničitý (E171), triacetín (E1518), červený oxid železitý (iba 10 mg tablety) (E172), žltý oxid železitý (E172) a mastenec.

#### **Ako vyzerá Efient a obsah balenia**

Efient 10 mg: Tablety sú béžové a majú tvar obojstrannej šípky, s označením „10 MG“ na jednej a „4759“ na druhej strane.

Efient 5 mg: Tablety sú žlté a majú tvar obojstrannej šípky, s označením „5 MG“ na jednej a „4760“ na druhej strane.

Efient je dostupný v balení po 14, 28, 30, 56, 84, 90 a 98 tabliet  
Nie všetky veľkosti balenia musia byť uvedené na trh.

#### **Držiteľ rozhodnutia o registrácii**

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

#### **Výrobca:**

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

Ak potrebujete akúkoľvek informáciu o tomto lieku, kontaktujte, prosím, miestneho zástupcu držiteľa rozhodnutia o registrácii.

#### **Belgique/België/Belgien**

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

#### **Luxembourg/Luxemburg**

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

#### **България**

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

#### **Magyarország**

Lilly Hungária Kft.  
Tel: + 36 1 328 5100

#### **Česká republika**

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

#### **Malta**

Charles de Giorgio Ltd.  
Tel: +356 25600 500

#### **Danmark**

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

#### **Nederland**

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

#### **Deutschland**

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

#### **Norge**

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

#### **Eesti**

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

#### **Österreich**

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

**Ελλάδα**

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

**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

**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

**Táto písomná informácia pre používateľov bola naposledy schválená v**

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej liekovej agentúry  
<http://www.ema.europa.eu/>.