

ПРИЛОЖЕНИЕ I
КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Efient 5 mg филмирани таблетки.

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка таблетка съдържа 5 mg прасугрел (prasugrel) (като хидрохлорид).
Помощни вещества: Всяка таблетка съдържа 2,7 mg лактоза.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирана таблетка (таблетка).

Жълти таблетки с форма на шестограм, с вдлъбнато релефно означение “5 MG” върху едната страна и “4760” върху другата.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Efient, прилаган едновременно с ацетилсалицилова киселина (АСК), е показан за предотвратяване на атеротромботични събития при пациенти с остър коронарен синдром (напр. нестабилна стенокардия, инфаркт на миокарда без елевация на ST сегмент [UA/NSTEMI] или инфаркт на миокарда с елевация на ST [STEMI]), подложени на първична или отложена перкутанна коронарна интервенция (PCI).

За допълнителна информация моля направете справка с точка 5.1.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозировка

Възрастни

Лечението с Efient трябва да се започва с еднократна натоварваща доза от 60 mg и след това да се продължи с 10 mg един път дневно. Пациентите, приемащи Efient, трябва да приемат и АСК ежедневно (75 mg до 325 mg).

При пациенти с остър коронарен синдром (ОКС), които са лекувани с PCI, преждевременното преустановяване на което и да е антиагрегантно средство, включително Efient, може да доведе до повишен риск от тромбоза, инфаркт на миокарда или смърт, дължащо се на основното заболяване на пациента. Препоръчва се лечение с продължителност до 12 месеца, освен ако прекъсването на Efient е клинично показано (вж. точки 4.4 и 5.1).

Пациенти \geq 75-годишна възраст

Употребата на Efient при пациенти \geq 75-годишна възраст в повечето случаи не се препоръчва. Ако след внимателна оценка на индивидуалния риск/полза от предписвания го лекар (вж. точка 4.4) лечението се сметне за необходимо при пациентите от възрастовата група \geq 75 години, тогава след натоварваща доза от 60 mg трябва да се предпише намалена поддържаща доза от 5 mg. Пациентите \geq 75-годишна възраст

са по-чувствителни на кървене и имат по-висока експозиция на активния метаболит на прасугрел (вж. точки 4.4, 4.8, 5.1 и 5.2).

Пациенти с тегло < 60 kg

Efient трябва да се прилага като еднократна натоварваща доза от 60 mg и след това да се продължи с доза от 5 mg един път дневно. Не се препоръчва поддържаща доза от 10 mg. Това се дължи на повишена експозиция на активния метаболит на прасугрел и на повишен риск от кървене при пациенти с телесно тегло < 60 kg, когато се прилага доза от 10 mg един път дневно, в сравнение с пациенти \geq 60 kg (вж. точки 4.4, 4.8 и 5.2).

Бъбречно увреждане

Не е необходимо коригиране на дозата за пациенти с бъбречно увреждане, включително пациенти с терминално бъбречно заболяване (вж. точка 5.2). Има ограничен терапевтичен опит при пациенти с бъбречно увреждане (вж. точка 4.4).

Чернодробно увреждане

Не е необходимо коригиране на дозата при пациенти с леко до умерено чернодробно увреждане (Child Pugh клас А и В) (вж. точка 5.2). Има ограничен терапевтичен опит при пациенти с лека до умерена чернодробна дисфункция (вж. точка 4.4).

Деца и юноши

Не се препоръчва употребата на Efient при деца под 18-годишна възраст поради липса на данни за безопасност и ефикасност.

Начин на приложение

За перорално приложение. Приемът на Efient не зависи от приема на храна. Прилагането на натоварваща доза от 60 mg прасугрел на гладно може да осигури най-бързо настъпване на действието (вж. точка 5.2). Не разтрошавайте и не чупете таблетката.

4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

Активно патологично кървене.

Анамнеза за инсулт или преходна исхемична атака (ПИА).

Тежко увреждане на черния дроб (Child Pugh клас С).

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Риск от кървене

В клинично проучване фаза 3 основните изключващи критерии включват: повишен риск от кървене; анемия; тромбоцитопения; анамнеза за патологични интракраниални находки. Пациентите с остри коронарни синдроми, подлежащи на PCI, лекувани с Efient и АСК, показват повишен риск от значително и незначително кървене съгласно системата за класификация TIMI. Затова употребата на Efient при пациенти с повишен риск от кървене трябва да се обсъжда само когато се смята, че ползата от гледна точка на превенцията на исхемични събития превишава риска от сериозно кървене. Това се отнася особено за пациентите:

- \geq 75-годишна възраст (вж. по-долу);
- с предразположение към кървене (напр. дължащо се на скорошна травма, скорошна операция, скорошно или повторно гастроинтестинално кървене, или активна пептична язва);
- с телесно тегло < 60 kg (вж. точки 4.2 и 4.8). При тези пациенти не се препоръчва поддържаща доза от 10 mg. Трябва да се използва поддържаща доза от 5 mg;

- с едновременно прилагане на лекарствени продукти, които може да повишат риска от кървене, включително перорални антикоагуланти, клопидогрел, нестероидни противовъзпалителни средства (НСПВС) и фибринолитици.

За пациенти с активно кървене, за които е необходимо обръщане на фармакологичните ефекти на Efficent, може да е подходяща трансфузията на тромбоцитна маса.

Употребата на Efficent при пациенти ≥ 75 -годишна възраст обикновено не се препоръчва и трябва да се започва само с повишено внимание след внимателна индивидуална оценка на съотношението полза/риск от предписващия го лекар, която да показва, че ползата от гледна точка на превенцията на исхемични събития превишава риска от сериозно кървене. В клинично проучване фаза 3 тези пациенти са с по-висок риск от кървене, включително кървене със смъртен изход, в сравнение с пациентите < 75 -годишна възраст. Ако се предприше, трябва да се използва по-ниска поддържаща доза от 5 mg; поддържащата доза от 10 mg не се препоръчва (вж. точки 4.2 и 4.8).

Терапевтичният опит с прасугрел при пациенти с бъбречно увреждане (включително терминален стадий на бъбречно заболяване) и при пациенти с умерено чернодробно увреждане е ограничен. Тези пациенти може да са с повишен риск от кървене. Затова прасугрел трябва да се използва при тези пациенти с повишено внимание.

Пациентите трябва да бъдат информирани, че може да е необходимо повече време от обикновено за спиране на кървенето, когато приемат прасугрел (в комбинация с АСК), и че трябва да съобщават за всяко необичайно кървене (по място или продължителност) на своя лекар.

Операция

Пациентите трябва да бъдат уведомени да информират лекарите и стоматолозите, че приемат прасугрел, преди планирането на каквато и да е операция и преди прием на всякакъв нов лекарствен продукт. Ако на пациент му предстои планова операция и антитромботичният ефект не е желан, Efficent трябва да се спре поне 7 дни преди операцията. Повишена честота (3 пъти) и тежко кървене може да се наблюдават при пациенти, които се подлагат на операция по повод на аортокоронарен байпас (АКБ) в рамките на 7 дни от спирането на прасугрел (вж. точка 4.8). Ползите и рисковете от прасугрел трябва внимателно да се обмислят при пациенти, при които анатомията на коронарните артерии не е определена, а е възможна спешна операция за поставяне на аортокоронарен байпас (АКБ).

Свръхчувствителност, включително ангиоедем

Реакции на свръхчувствителност, включително ангиоедем, са съобщавани при пациенти, които приемат прасугрел, включително при пациенти с анамнеза за реакция на свръхчувствителност към клопидогрел. Препоръчва се мониториране за признаци на свръхчувствителност при пациенти с известна алергия към тиенопиридини (вж. точка 4.8).

Тромботична тромбоцитопенична пурпура (ТТП)

ТТП е съобщавана при употреба на прасугрел. ТТП е сериозно състояние и изисква незабавно лечение.

Лактоза

Пациентите с редки наследствени проблеми на галактозна непоносимост, Lapp лактазен дефицит или глюкозно-галактозна малабсорбция не трябва да приемат Efficent.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Варфарин: не е проучвано едновременното прилагане на Efficent с кумаринови производни, различни от варфарин. Поради възможността за повишен риск от кървене варфарин (или други кумаринови производни) и прасугрел трябва да се прилагат съвместно с повишено внимание (вж. точка 4.4).

Нестероидни противовъзпалителни средства (НСПВС): не е проучвано едновременното прилагане с продължително лечение с НСПВС. Поради възможността за повишен риск от кървене продължително лечение с НСПВС (включително СОХ-2 инхибитори) и Efient трябва да се прилага съвместно с повишено внимание (вж. точка 4.4).

Efient може едновременно да се прилага с лекарствени продукти, които се метаболизират от изоформите на цитохром Р450 (включително статини), или с лекарствени продукти, които са индуктори или инхибитори на изоформите на цитохром Р450. Efient може да се прилага и едновременно с АСК, хепарин, дигоксин и лекарствени продукти, които повишават стомашното рН, включително инхибитори на протонната помпа и H₂-блокери. Макар да не е изпитван в специфични проучвания за взаимодействие, Efient е прилаган едновременно с нискомолекулен хепарин, бивалирудин и GP IIb/IIIa-инхибитори (няма налична информация относно вида на използвания GP IIb/IIIa-инхибитор) в клинично проучване фаза 3 без данни за клинично значими нежелани взаимодействия.

Ефекти на други лекарствени продукти върху Efient

Ацетилсалицилова киселина: Efient трябва да се прилага едновременно с ацетилсалицилова киселина (АСК). Макар да е възможно фармакодинамично взаимодействие с АСК, водещо до повишен риск от кървене, ефикасността и безопасността на прасугрел се доказват при пациенти, лекувани едновременно с АСК.

Хепарин: еднократна интравенозна болус доза на нефракциониран хепарин (100 U/kg) не променя сигнификантно медираното от прасугрел инхибиране на тромбоцитната агрегация. Прасугрел също така не променя сигнификантно ефекта на хепарин по измерванията на коагулацията. Затова двата лекарствени продукта може да се прилагат едновременно. Възможен е повишен риск от кървене, когато Efient се прилага съвместно с хепарин.

Статини: Аторвастатин (80 mg дневно) не променя фармакокинетиката на прасугрел и инхибирането на тромбоцитната агрегация от него. Затова не се очаква статините, които са субстрати на СYP3A, да имат ефект върху фармакокинетиката на прасугрел или инхибирането на тромбоцитната агрегация от него.

Лекарствени продукти, повишаващи стомашното рН: едновременното прилагане на ранитидин (H₂-блокери) или на ланзопразол (инхибитор на протонната помпа) не променя АUC и T_{max} на активния метаболит на прасугрел, но намалява C_{max} съответно с 14% и 29%. В клинично проучване фаза 3 Efient е прилаган без връзка с едновременното прилагане на инхибитор на протонната помпа или H₂-блокери. Прилагането на натоварваща доза от 60 mg прасугрел без едновременно използване на инхибитори на протонната помпа може да осигури най-бързо настъпване на действието.

Инхибитори на СYP3A: Кетоконазол (400 mg дневно), който е селективен и мощен инхибитор на СYP3A4 и СYP3A5, не въздейства на медираното от прасугрел инхибиране на тромбоцитната агрегация или на АUC и T_{max} на активния метаболит на прасугрел, но намалява C_{max} с 34% до 46%. Затова не се очаква инхибиторите на СYP3A като например азоловите антимиотици, HIV протеазните инхибитори, кларитромицин, телитромицин, верапамил, дилтиазем, индинавир, ципрофлоксацин и сок от грейпфрут да имат сигнификантен ефект върху фармакокинетиката на активния метаболит.

Индуктори на цитохромите Р450: Рифампицин (600 mg дневно), който е мощен индуктор на СYP3A и СYP2B6 и индуктор на СYP2C9, СYP2C19 и СYP2C8, не променя сигнификантно фармакокинетиката на прасугрел. Затова не се очаква известни индуктори на СYP3A като например рифампицин, карбамазепин и други индуктори на цитохромите Р450 да имат сигнификантен ефект върху фармакокинетиката на активния метаболит.

Ефекти на Efiент върху други лекарствени продукти

Дигоксин: Прасугрел няма клинично сигнификантен ефект върху фармакокинетиката на дигоксин.

Лекарствени продукти, метаболизирани от CYP2C9: Прасугрел не инхибира CYP2C9, тъй като не въздейства върху фармакокинетиката на S-варфарин. Поради възможността за повишен риск от кървене варфарин и Efiент трябва да се прилагат едновременно с повишено внимание (вж. точка 4.4).

Лекарствени продукти, метаболизирани от CYP2B6: Прасугрел е слаб инхибитор на CYP2B6. При здрави индивиди прасугрел намалява експозицията на хидроксибупропион – CYP2B6-медиран метаболит на бипропион – с 23%. Възможно е този ефект да е от клинично значение само когато прасугрел се прилага едновременно с лекарствени продукти, за които CYP2B6 е единственият метаболитен път и които имат тесен терапевтичен прозорец (напр. циклофосамид, ефавиренц).

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Не е провеждано клинично проучване при бременни и кърмещи жени.

Проучванията при животни не показват преки вредни ефекти по отношение на влиянието върху бременността, ембрионалното/феталното развитие, раждането или постнаталното развитие (вж. точка 5.3). Тъй като проучванията за репродукция при животни не винаги предсказват отговора при хора, Efiент трябва да се използва по време на бременност само ако потенциалната полза за майката оправдава потенциалния риск за фетуса.

Не е известно дали прасугрел се екскретира в кърмата. Проучвания при животни показват екскреция на прасугрел в млякото. Не се препоръчва употребата на прасугрел по време на кърмене.

Прасугрел няма ефект върху фертилитета на мъжки и женски плъхове при перорални дози до експозиция 240 пъти над препоръчаната поддържаща дневна доза при хора (на базата на mg/m²).

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Не са провеждани проучвания за ефектите върху способността за шофиране и работа с машини. Очаква се прасугрел да няма или да има незначително влияние върху способността за шофиране и работа с машини.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

a. Резюме на профила на безопасност

Безопасността при пациенти с остър коронарен синдром, подлежащи на PCI, е оценявана в проучване с контрола клопидогрел (TRITON), в което 6 741 пациенти са лекувани с прасугрел (60 mg натоварваща доза и 10 mg един път дневно поддържаща доза) за средно 14,5 месеца (5 802 пациенти са лекувани в продължение на повече от 6 месеца, 4 136 пациенти са лекувани в продължение на повече от 1 година). Честотата на прекъсване на приема на изследваното лекарство поради нежелани събития е 7,2% за прасугрел и 6,3% за клопидогрел. За двете лекарствени средства най-честата от тези нежелани реакции, водещи до прекъсване на приема на изследваното лекарство, е кървенето (2,5% за прасугрел и 1,4% за клопидогрел).

Кървене

Кървене, несвързано с аортокоронарен байпас (АКБ)

Честотата на пациентите в проучването TRITON, претърпяващи събитие на кървене, несвързано с аортокоронарен байпас (АКБ), е представена в таблица 1. Честотата на несвързано с аортокоронарен байпас (АКБ) значително кървене съгласно TIMI, включително животозастрашаващо и със смъртен

изход, както и честотата на незначително кървене съгласно TIMI е статистически сигнификантно по-висока при индивиди, лекувани с прасугрел, в сравнение с клопидогрел, в популацията с нестабилна стенокардия/инфаркт на миокарда без ST-елевация (UA/NSTEMI) и в цялата популацията с остър коронарен синдром (ОКС). Не са наблюдавани сигнификантни разлики в популацията с инфаркт на миокарда със ST-елевация (STEMI). Най-честото място за спонтанно кървене е гастроинтестиналният тракт (1,7% честота с прасугрел и 1,3% честота с клопидогрел); най-честото място на предизвикано кървене е мястото на пунктиране на артерията (1,3% честота с прасугрел и 1,2% с клопидогрел).

Таблица 1: Честота на кървене, несвързано с АКБ^a (% пациенти)

Събитие	Всички ОКС		Нестабилна стенокардия/инфаркт на миокарда без ST-елевация UA/NSTEMI		Инфаркт на миокарда със ST-елевация STEMI	
	Прасугрел ^б +АСК (N = 6 741)	Клопидогрел ^б +АСК (N = 6 716)	Прасугрел ^б +АСК (N = 5 001)	Клопидогрел ^б +АСК (N = 4 980)	Прасугрел ^б +АСК (N = 1 740)	Клопидогрел ^б +АСК (N = 1 736)
Значително кървене съгласно TIMI ^в	2,2	1,7	2,2	1,6	2,2	2,0
Животозастрашаващо ^г	1,3	0,8	1,3	0,8	1,2	1,0
Със смъртен изход	0,3	0,1	0,3	0,1	0,4	0,1
Симптоматична интракраниална хеморагия (ИКХ) ^д	0,3	0,3	0,3	0,3	0,2	0,2
Изискващо инотропни лекарствени средства	0,3	0,1	0,3	0,1	0,3	0,2
Изискващо хирургична интервенция	0,3	0,3	0,3	0,3	0,1	0,2
Изискващо трансфузия (≥ 4 единици)	0,7	0,5	0,6	0,3	0,8	0,8
Незначително кървене съгласно TIMI ^е	2,4	1,9	2,3	1,6	2,7	2,6

a Оценени в изследователски център събития, определени посредством критериите на изследователската група Тромболиза при инфаркт на миокарда (Thrombolysis in Myocardial Infarction) (TIMI).

б Използвани са други подходящи стандартни лечения.

в Всяка интракраниална хеморагия или всяко клинично проявено кървене, свързани с понижаване на хемоглобина ≥ 5 g/dL.

г Животозастрашаващо кървене е подгрупа на значително кървене съгласно TIMI и включва видовете по-долу. Пациентите може да са преброени в повече от един ред.

д ИКХ= интракраниална хеморагия.

е Клинично проявено кървене, свързано с понижаване на хемоглобина от ≥ 3 g/dL, но < 5 g/dL.

Пациенти ≥ 75 -годишна възраст

Честота на значително или незначително кървене съгласно TIMI, несвързано с аортокоронарен байпас (АКБ)

Възраст	Прасугрел 10 mg	Клопидогрел 75 mg
≥75 години (N=1 785)*	9,0% (1,0% фатален изход)	6,9% (0,1% фатален изход)
<75 години (N=11 672)*	3,8% (0,2% фатален изход)	2,9% (0,1% фатален изход)
<75 години (N=7 180)**	2,0% (0,1% фатален изход) ^a	1,3% (0,1% фатален изход)
	Прасугрел 5 mg	Клопидогрел 75 mg
≥75 години (N=2 060)**	2,6% (0,3% фатален изход)	3,0% (0,5% фатален изход)

*Проучване TRITON при пациенти с ОКС, подлежащи на PCI

**Проучване TRILOGY-ACS при пациенти, неподлежащи на PCI (вж. точка 5.1):

^a 10 mg прасугрел, 5 mg прасугрел, ако <60 kg

Пациенти < 60 kg

Честота на значително или незначително кървене съгласно TIMI, несвързано с аортокоронарен байпас (АКБ):

Тегло	Прасугрел 10 mg	Клопидогрел 75 mg
<60 kg (N=664)*	10,1% (0% фатален изход)	6,5% (0,3% фатален изход)
≥60 kg (N=12 672)*	4,2% (0,3% фатален изход)	3,3% (0,1% фатален изход)
≥60 kg (N=7 845)**	2,2% (0,2% фатален изход) ^a	1,6% (0,2% фатален изход)
	Прасугрел 5 mg	Клопидогрел 75 mg
<60 kg (N=1 391)**	1,4% (0,1% фатален изход)	2,2% (0,3% фатален изход)

*Проучване TRITON при пациенти с ОКС, подлежащи на PCI

**Проучване TRILOGY-ACS при пациенти, неподлежащи на PCI (вж. точка 5.1):

^a 10 mg прасугрел, 5 mg прасугрел, ако ≥75-годишна възраст

Пациенти ≥60 kg и възраст < 75 години

При пациентите ≥60 kg и възраст < 75 години честотата на значително или незначително кървене съгласно TIMI, несвързано с аортокоронарен байпас (АКБ), е 3,6% за прасугрел и 2,8% за клопидогрел; честотата на кървене с фатален изход е 0,2% за прасугрел и 0,1% за клопидогрел.

Кървене, свързано с аортокоронарен байпас (АКБ)

В клинично проучване фаза 3 437 пациенти са подложени на операция по повод на аортокоронарен байпас (АКБ) по време на проучването. При тези пациенти честотата на значително или незначително кървене съгласно TIMI, свързано с аортокоронарен байпас (АКБ), е 14,1% в групата с прасугрел и 4,5% в групата с клопидогрел. По-високият риск за събития на кървене при пациентите, лекувани с прасугрел, се задържа до 7 дни след последната доза на изследваното лекарство средство. За пациентите, които приемат тиенопирин в рамките на 3 дни преди операция по повод на аортокоронарен байпас (АКБ), честотата на значително или незначително кървене съгласно TIMI е 26,7% (12 от 45 пациенти) в групата с прасугрел в сравнение с 5,0% (3 от 60 пациенти) в групата с клопидогрел. За пациентите, които приемат последната си доза тиенопирин в рамките на 4 до 7 дни преди операция по повод на аортокоронарен байпас (АКБ), честотата намалява на 11,3% (9 от 80 пациенти) в групата с прасугрел и 3,4% (3 от 89 пациенти) в групата с клопидогрел. 7 дни след спиране на приема на лекарственото средство наблюдаваната честота на кървене, свързано с аортокоронарен байпас (АКБ), е подобна за третираните групи (вж. точка 4.4).

б. Резюме на нежеланите лекарствени реакции, представено в таблица

Таблица 2 обобщава хеморагичните и нехеморагичните нежелани реакции в проучването TRITON, или тези от спонтанни съобщения, групирани по честота и системно-органен клас. Термините за честота са дефинирани както следва:

Много чести (≥ 1/10); чести (≥ 1/100 до < 1/10); нечести (≥ 1/1 000 до < 1/100);

редки (≥ 1/10 000 до < 1/1 000); много редки (< 1/10 000); с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка).

Таблица 2: Хеморагични и нехеморагични нежелани реакции

Системо-органични класове	Чести	Нечести	Редки	С неизвестна честота
Нарушения на кръвта и лимфната система	Анемия		Тромбоцитопения	Тромботична тромбоцитопенична пурпура (ТТП) –вж. точка 4.4
Нарушения на имунната система		Свърхчувствителност , включително ангиоедем		
Нарушения на очите		Хеморагия в окото		
Съдови нарушения	Хематом			
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения	Епистаксис	Хемоптиза		
Стомашно-чревни нарушения	Гастроинтестинална хеморагия	Ретроперитонеална хеморагия Хеморагия от ректума Хематохезия Кървене от венците		
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Обрив Екхимоза			
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища	Хематурия			
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Хематом на мястото на пунктиране на съдовете Хеморагия на мястото на пунктиране			
Наранявания, отравяния и усложнения, възникнали в резултат на интервенции	Контузия	Хеморагия след процедура	Подкожен хематом	

При пациенти със и без анамнеза за ПИА или инсулт честотата на инсулт в клинично проучване фаза 3 е, както следва (вж. точка 4.4):

Анамнеза за ПИА или инсулт	Прасугрел	Клопидогрел
Да (N=518)	6,5% (2,3% ИКХ*)	1,2% (0% ИКХ*)
Не (N=13 090)	0,9% (0,2% ИКХ*)	1,0% (0,3% ИКХ*)

*ИКХ=интракраниална хеморагия.

4.9 Предозиране

Предозиране на Efficent може да доведе до удължено време на кървене и последващи хеморагични усложнения. Няма налични данни за обръщане на фармакологичния ефект на прасугрел; все пак, ако е необходима незабавна корекция на удълженото време на кървене, може да се има предвид трансфузия на тромбоцитна маса и/или на други кръвни продукти.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Инхибитори на тромбоцитната агрегация с изключение на хепарин, АТС код: B01AC22.

Фармакодинамични ефекти

Прасугрел е инхибитор на тромбоцитната активация и агрегация посредством необратимо свързване на неговия активен метаболит с P2Y₁₂ класа на АДФ рецепторите върху тромбоцитите. Тъй като тромбоцитите участват във възникването и/или развитието на тромботичните усложнения на атеросклерозата, инхибирането на функцията на тромбоцитите може да доведе до намаляване на честотата на сърдечно-съдови събития като например смърт, инфаркт на миокарда или инсулт.

След натоварваща доза от 60 mg прасугрел инхибиране на АДФ-индуцираната тромбоцитна агрегация се наблюдава на 15-та минута с 5 µM АДФ и на 30-та минута с 20 µM АДФ. Максималното инхибиране с прасугрел на АДФ-индуцираната тромбоцитна агрегация е 83% с 5 µM АДФ и 79% с 20 µM АДФ, в двата случая с 89% от здравите индивиди и пациентите със стабилна атеросклероза, достигачи поне 50% инхибиране на тромбоцитната агрегация до 1 час. Медианното от прасугрел инхибиране на тромбоцитната агрегация показва ниска интериндивидуална (9%) и интраиндивидуална (12%) вариабилност както с 5 µM, така и с 20 µM АДФ. Средното инхибиране на тромбоцитната агрегация в стационарно състояние е съответно 74% и 69% за 5 µM АДФ и 20 µM АДФ и се проявява след 3 до 5 дни прилагане на поддържаща доза от 10 mg прасугрел, предшестваща от натоварваща доза от 60 mg. Повече от 98% от пациентите имат ≥ 20% инхибиране на тромбоцитната агрегация по време на поддържащото дозиране.

След лечение тромбоцитната агрегация постепенно се връща до изходните стойности за 7 до 9 дни след прилагане на еднократна натоварваща доза от 60 mg прасугрел и за 5 дни след спиране на поддържащото дозиране в стационарно състояние.

Данни от преминаване на друго лечение: след прилагане на 75 mg клопидогрел един път дневно за 10 дни, 40 здрави индивиди са преминали на прасугрел 10 mg един път дневно със или без натоварваща доза от 60 mg. Наблюдавано е подобно или по-голямо инхибиране на тромбоцитната агрегация с прасугрел. Преминаването направо към прасугрел 60 mg натоварваща доза води до по-бързо настъпване на по-висока степен на инхибиране на тромбоцитите. След прилагане на 900 mg натоварваща доза клопидогрел (с АСК) 56 пациенти с ОКС са лекувани за 14 дни или с прасугрел 10 mg един път дневно, или с клопидогрел 150 mg един път дневно, след което преминават или на клопидогрел 150 mg, или на прасугрел 10 mg за още 14 дни. Наблюдавана е по-висока степен на инхибиране на тромбоцитната агрегация при пациентите, преминали на прасугрел 10 mg, в сравнение с лекуваните с клопидогрел 150 mg. В проучване на 276 пациенти с ОКС, лекувани с PCI, преминаването от първоначална натоварваща доза от 600 mg клопидогрел или плацебо, прилагани при пристигането в болницата преди коронарната ангиография, на натоварваща доза от 60 mg прасугрел, приложена по време на перкутанната коронарна интервенция, води до подобна по-висока степен на инхибиране на тромбоцитната агрегация, за 72-часовата продължителност на проучването.

Ефикасност и безопасност при остър коронарен синдром (ОКС)

Проучването фаза 3 TRITON сравнява Efient (прасугрел) с клопидогрел и двата едновременно прилагани с АСК и друго стандартно лечение. TRITON е многоцентрово международно, рандомизирано, двойно сляпо, с паралелни групи проучване при 13 608 пациенти. Пациентите са с ОКС с умерен до висок риск за нестабилна стенокардия, инфаркт на миокарда без ST-елевация или инфаркт на миокарда със ST-елевация (UA, NSTEMI или STEMI) и са управлявани с перкутанна коронарна интервенция (PCI).

Пациентите с нестабилна стенокардия/инфаркт на миокарда без ST-елевация (UA/NSTEMI) в рамките на 72 часа от появата на симптоми или с инфаркт на миокарда със ST-елевация (STEMI) между 12 часа до 14 дни от появата на симптоми са рандомизирани след получаване на данни за анатомията на коронарните артерии. Пациенти с инфаркт на миокарда със ST-елевация (STEMI) в рамките на 12 часа от появата на симптомите и планирани за първична PCI могат да бъдат рандомизирани без данни за анатомията на коронарните артерии. За всички пациенти натоварващата доза може да се прилага по всяко време между рандомизирането и 1 час след като пациентът напуска залата за катетеризации.

Пациентите, рандомизирани да получават прасугрел (60 mg натоварваща доза, последвана от 10 mg един път дневно) или клопидогрел (300 mg натоварваща доза, последвана от 75 mg един път дневно), са лекувани за средно 14,5 месеца (максимално 15 месеца с минимален период на проследяване 6 месеца). Пациентите получават също АСК (75 mg до 325 mg един път дневно). Употребата на който и да е тиенопирин в рамките на 5 дни преди вписване в проучването е критерий за изключване. Друго лечение, например хепарин и GPIIb/IIIa-инхибитори, е прилагано по преценка на лекаря. Приблизително 40% от пациентите (във всяка от третираните групи) получават GPIIb/IIIa-инхибитори в помощ на PCI (няма налична информация относно вида на използвания GP IIb/IIIa-инхибитор). Около 98% от пациентите (във всяка от третираните групи) получават антитромботични лекарствени средства (хепарин, нискомолекулен хепарин, бивалирудин или други лекарствени средства) пряко в помощ на PCI.

Първичен показател на изхода на проучването е времето до първото настъпване на сърдечно-съдова (СС) смърт, инфаркт на миокарда (ИМ) без смъртен изход или инсулт без смъртен изход. Анализът на съставна крайна точка в цялата популация с ОКС (смесени групи нестабилна стенокардия/инфаркт на миокарда без ST-елевация и инфаркт на миокарда със ST-елевация (UA/NSTEMI и STEMI)) зависи от показването на статистическо преимущество на прасугрел спрямо клопидогрел в групата с нестабилна стенокардия/инфаркт на миокарда без ST-елевация (UA/NSTEMI) ($p < 0,05$).

Цялата популация с ОКС: Efient показва по-добра ефикасност в сравнение с клопидогрел в намаляването на първичните комбинирани събития за изхода, както и предварително определените вторични събития за изхода, включително тромбоза на стента (вж. таблица 3). Ползата от прасугрел е очевидна през първите 3 дни и се задържа до края на проучването. По-добрата ефикасност се съпровожда от увеличение на значителното кървене (вж. точка 4.4 и точка 4.8). Пациентите в популацията са 92% от кавказката раса – 26% жени и 39% \geq 65-годишна възраст. Ползата, свързана с прасугрел, е независима от употребата на друго остро или продължително сърдечно-съдово лечение, включително хепарин/нискомолекулен хепарин, бивалирудин, интравенозни GPIIb/IIIa-инхибитори, лекарствени продукти, понижаващи липидите, бета-блокери и инхибитори на ангиотензин конвертиращия ензим. Ефикасността на прасугрел е независима от дозата на АСК (75 mg до 325 mg един път дневно). В проучването TRITON не е разрешена употребата на перорални антикоагуланти, неизследвани антиагрегантни лекарствени продукти и хронично прилагани НСПВС. В цялата популация с ОКС прасугрел се асоциира с по-ниско разпространение на СС смърт, ИМ без смъртен изход или инсулт без смъртен изход в сравнение с клопидогрел, въпреки изходните характеристики като възраст, пол, телесно тегло, географска област, употреба на GPIIb/IIIa-инхибитори и вид на стента. Ползата се дължи главно на сигнификантното намаление на ИМ без смъртен изход (вж. Таблица 3). Пациентите с диабет имат сигнификантно намаление в първичните и всички вторични съставни крайни точки.

Наблюдаваната полза от прасугрел при пациентите ≥ 75 години е по-малка от ползата, наблюдавана при пациенти <75 години. Пациентите ≥ 75 години са с повишен риск от кървене, включително фатално (вж. точки 4.2, 4.4 и 4.8). Пациентите ≥ 75 години, при които ползата с прасугрел е по-убедителна, включват тези с диабет, с инфаркт на миокарда със ST-елевация (STEMI), с по-висок риск от тромбоза на стента или с повтарящи се събития.

Пациентите с анамнеза за ПИА или с анамнеза за исхемичен инсулт повече от 3 месеца преди лечението с прасугрел нямат намаление в първичната съставна крайна точка.

Таблица 3: Пациенти с Outcome Events (събития за изход) в първоначалния анализ на проучването TRITON

Събития за изход (Outcome Events)	Прасугрел + АСК	Клопидогрел + АСК	Относителен риск (95% CI)	p-стойност
Всички ОКС	(N = 6 813) %	(N = 6 795) %		
Първични съставни събития за изход (Primary Composite Outcome Events) Сърдечно-съдова (СС) смърт, ИМ без смъртен изход или инсулт без смъртен изход	9,4	11,5	0,812 (0,732, 0,902)	< 0,001
Първични индивидуални събития за изход (Primary Individual Outcome Events)				
СС смърт	2,0	2,2	0,886 (0,701, 1,118)	0,307
ИМ без смъртен изход	7,0	9,1	0,757 (0,672, 0,853)	< 0,001
Инсулт без смъртен изход	0,9	0,9	1,016 (0,712, 1,451)	0,930
Нестабилна стенокардия/ инфаркт на миокарда без ST-елевация (UA/NSTEMI)	(N = 5 044) %	(N = 5 030) %		
Първични съставни събития за изход (Primary Composite Outcome Events) СС смърт, ИМ без смъртен изход или инсулт без смъртен изход	9,3	11,2	0,820 (0,726, 0,927)	0,002
СС смърт	1,8	1,8	0,979 (0,732, 1,309)	0,885
ИМ без смъртен изход	7,1	9,2	0,761 (0,663, 0,873)	< 0,001
Инсулт без смъртен изход	0,8	0,8	0,979 (0,633, 1,513)	0,922
Инфаркт на миокарда със ST-елевация (STEMI)	(N = 1 769) %	(N = 1 765) %		
Първични съставни събития за изход (Primary Composite Outcome Events) СС смърт, ИМ без смъртен изход или инсулт без смъртен изход	9,8	12,2	0,793 (0,649, 0,968)	0,019
СС смърт	2,4	3,3	0,738 (0,497, 1,094)	0,129
ИМ без смъртен изход	6,7	8,8	0,746 (0,588, 0,948)	0,016
Инсулт без смъртен изход	1,2	1,1	1,097 (0,590, 2,040)	0,770

В цялата популация с ОКС анализът на всяка от вторичните крайни точки показва сигнификантно предимство ($p < 0,001$) за прасугрел спрямо клопидогрел. Това включва определена или предполагаема тромбоза на стента в края на проучването (0,9% спрямо 1,8%; HR 0,498; CI 0,364, 0,683); СС смърт, ИМ без смъртен изход или прицелна съдова ревазуларизация по спешност в течение на 30 дни (5,9% спрямо 7,4%; HR 0,784; CI 0,688, 0,894); всички причини за смърт, ИМ без смъртен изход или инсулт без смъртен изход до края на проучването (10,2% спрямо 12,1%; HR 0,831; CI 0,751, 0,919); СС смърт, ИМ без смъртен изход, инсулт без смъртен изход или рехоспитализация поради събитие със сърдечна

исхемия до края на проучването (11,7% спрямо 13,8%; HR 0,838; CI 0,762, 0,921). Анализът на всички причини за смъртен случай не показва никаква значима разлика между прасугрел и клопидогрел в цялата популация с ОКС (2,76% спрямо 2,90%), в популацията с нестабилна стенокардия/инфаркт на миокарда без ST-елевация (UA/NSTEMI) (2,58% спрямо 2,41%), и в популацията с инфаркт на миокарда със ST-елевация (STEMI) (3,28% спрямо 4,31%).

Прасугрел се асоциира с 50% намаляване на стент-тромбозата в течение на 15-месечния период на проследяване. Намаляване на стент-тромбозата с Efient е наблюдавана не само рано, но и след 30 дни и за обикновените, непокрити метални стентове, и за медикамент-излъчващите стентове.

При анализ на пациентите, които преживяват исхемично събитие, прасугрел се асоциира с намаляване на разпространението на последващи първични крайни събития (7,8% за прасугрел спрямо 11,9% за клопидогрел).

Макар кървенето да се увеличава с прасугрел, анализът на съставната крайна точка за смърт поради каквато и да е причина, ИМ без смъртен изход или инсулт без смъртен изход, инсулт без смъртен изход и значително кървене, несвързано с аортокоронарен байпас (АКБ), съгласно TIMI, фаворизира Efient в сравнение с клопидогрел (Относителен риск, 0,87; 95% CI, 0,79 до 0,95; $p = 0,004$). В проучването TRITON на всеки 1 000 пациенти, лекувани с Efient, има 22 пациенти по-малко с инфаркт на миокарда и 5 повече със значително кървене, несвързано с аортокоронарен байпас (АКБ), съгласно TIMI, в сравнение с пациентите, лекувани с клопидогрел.

Резултатите от фармакодинамично/фармакокинетично изпитване при 720 азиатци, ACS PCI пациенти доказват, че по-високи нива на тромбоцитна инхибция се постигат с прасугрел, в сравнение с клопидогрел и че прасугрел 60 mg натоварваща доза към 10 mg поддържаща доза е подходящ дозов режим при азиатци, с тегло най-малко 60 kg и възраст под 75 години (вж. точка 4.2).

В 30-месечно проучване (TRILOGY-ACS) при 9 326 пациенти с нестабилна стенокардия/инфаркт на миокарда без ST-елевация (UA/NSTEMI), ОКС е лекуван медикаментозно без реваascularизация (показание, което не е разрешено), прасугрел не намалява сигнификантно честотата на съставната крайна точка за сърдечно-съдова смърт, ИМ или инсулт в сравнение с клопидогрел. Честотата на значително кървене съгласно TIMI (включително животозастрашаващо, с фатален изход и интракраниална хеморагия) е подобна при пациентите, лекувани с прасугрел и клопидогрел. Пациенти на възраст ≥ 75 години или тези с тегло под 60 kg (N=3 022) са рандомизирани да получават 5 mg прасугрел. Както при пациентите на възраст < 75 години и тегло ≥ 60 kg, лекувани с 10 mg прасугрел, няма разлика между 5 mg прасугрел и 75 mg клопидогрел в сърдечно-съдовия изход. Честотата на значително кървене е подобна при пациентите, лекувани с 5 mg прасугрел, и тези, лекувани със 75 mg клопидогрел. Прасугрел 5 mg осигурява по-голям антитромботичен ефект, отколкото клопидогрел 75 mg. Прасугрел трябва да се използва с повишено внимание при пациенти на възраст ≥ 75 години и при пациенти с тегло < 60 kg (вж. точки 4.2, 4.4 и 4.8).

5.2 Фармакокинетични свойства

Прасугрел е прекурсор и бързо се метаболизира *in vivo* до активен метаболит и неактивни метаболити. Експозицията на активния метаболит (AUC) има умерена до ниска интериндивидуална (27%) и интраиндивидуална (19%) вариабилност. Фармакокинетиката на прасугрел е подобна при здрави индивиди, при пациенти със стабилна атеросклероза и при пациенти, подложени на перкутанна коронарна интервенция.

Абсорбция

Абсорбцията и метаболизмът на прасугрел са бързи, пикова плазмена концентрация (C_{max}) на активния метаболит се постига приблизително за 30 минути. Експозицията на активния метаболит (AUC) нараства

пропорционално в терапевтичния дозов диапазон. В проучване при здрави индивиди AUC на активния метаболит не се променя от богата на масти, висококалорична храна, но C_{max} намалява с 49% и времето за достигане на C_{max} (T_{max}) нараства от 0,5 на 1,5 часа. В проучването TRITON Efient е прилаган независимо от приема на храна. Следователно Efient може да се прилага независимо от приема на храна; все пак прилагането на натоварваща доза прасугрел на гладно може да осигури най-бързо настъпване на действието (вж. точка 4.2).

Разпределение

Свързването на активният метаболит с човешкия серумен албумин (4% буфериран разтвор) е 98%.

Метаболизъм

Прасугрел не се открива в плазмата след перорално прилагане. Той бързо се хидролизира в червата до тиолактон, който след това се превръща в активен метаболит чрез единствена стъпка в метаболизма на цитохром P450, главно чрез CYP3A4 и CYP2B6 и в по-малка степен чрез CYP2C9 и CYP2C19. Активният метаболит допълнително се метаболизира до две неактивни съединения посредством S-метиране или конюгиране с цистеин.

При здрави индивиди, пациенти със стабилна атеросклероза и пациенти с ОКС, приемачи Efient, генетичната вариация в CYP3A5, CYP2B6, CYP2C9 или CYP2C19 няма ефект с практическо значение върху фармакокинетиката на прасугрел или инхибирането на тромбоцитната агрегация от него.

Елиминиране

Приблизително 68% от дозата на прасугрел се екскретира с урината и 27% с изпражненията като неактивни метаболити. Активният метаболит има полуживот на елиминиране от около 7,4 часа (диапазон 2 до 15 часа).

Специални популации

Старческа възраст: в проучване на здрави индивиди на възраст между 20 и 80 години възрастта няма сигнификантен ефект върху фармакокинетиката на прасугрел или инхибирането на тромбоцитната агрегация от него. В голямо клинично проучване фаза 3 средната изчислена експозиция (AUC) на активния метаболит е 19% по-висока при много възрастни пациенти (възраст ≥ 75 години), в сравнение с индивидите на възраст < 75 години. Прасугрел трябва да се използва с повишено внимание при пациенти на възраст ≥ 75 години, поради потенциалния риск от кървене в тази популация (вж. точки 4.2 и 4.4). В проучване при пациентите със стабилна атеросклероза средната стойност на AUC на активния метаболит при пациенти на възраст ≥ 75 години, които приемат 5 mg прасугрел, е приблизително половината от тази при пациенти на възраст < 65 години, които приемат 10 mg прасугрел, а антитромботичният ефект на 5 mg е по-слаб, но не по-малко ефикасен в сравнение с 10 mg.

Чернодробно увреждане: не е необходимо коригиране на дозата за пациенти с леко до умерено увреждане на чернодробната функция (Child Pugh клас A и B). Фармакокинетиката на прасугрел и неговото инхибиране на тромбоцитната агрегация са подобни при пациенти с леко до умерено увреждане на чернодробната функция в сравнение със здрави индивиди. Фармакокинетиката и фармакодинамиката на прасугрел при пациенти с тежко чернодробно увреждане не са проучвани. Прасугрел не трябва да се използва при пациенти с тежко чернодробно увреждане (вж. точка 4.3).

Бъбречно увреждане: не е необходимо коригиране на дозата за пациенти с бъбречно увреждане, включително пациенти с бъбречно заболяване в терминален стадий (ESRD). Фармакокинетиката на прасугрел и неговото инхибиране на тромбоцитната агрегация са подобни при пациенти с умерено бъбречно увреждане (степен на гломерулна филтрация $GFR 30 < 50 \text{ ml/min/1,73m}^2$) и при здрави индивиди. Прасугрел-медираното инхибиране на тромбоцитната агрегация е също подобна при пациенти с бъбречно заболяване в терминален стадий (ESRD), които се нуждаят от хемодиализа, в сравнение със здрави индивиди, макар че C_{max} и AUC на активния метаболит намаляват съответно с 51%

и 42% при пациенти с бъбречно заболяване в терминален стадий (ESRD).

Телесно тегло: средната експозиция (AUC) на активния метаболит на прасугрел е приблизително 30 до 40% по-висока при здрави индивиди и пациенти с телесно тегло < 60 kg в сравнение с тези, които тежат ≥ 60 kg. Прасугрел трябва да се прилага с повишено внимание при пациенти с телесно тегло < 60 kg поради потенциален риск от кървене в тази популация (вж. точка 4.4). В проучване при пациентите със стабилна атеросклероза средната стойност на AUC на активния метаболит при пациенти с тегло < 60 kg, които приемат 5 mg прасугрел, е 38% по-ниска от тази при пациенти с тегло ≥ 60 kg, които получават 10 mg прасугрел, а антитромботичният ефект на 5 mg е подобен на 10 mg.

Етническа принадлежност: в клинични фармакологични проучвания, след коригиране според телесното тегло, AUC на активния метаболит е приблизително 19% по-висока при китайци, японци и корейци в сравнение с индивиди от бялата раса, което е свързано главно с по-високата експозиция при индивидите от азиатската раса с тегло < 60 kg. Няма разлики в експозицията сред пациентите китайци, японци и корейци. Експозицията при индивидите от африкански и латиноамерикански произход е сравнима с тази на индивидите от бялата раса. Не се препоръчва коригиране на дозата единствено въз основа на етническата принадлежност.

Пол: при здрави индивиди и пациенти фармакокинетиката на прасугрел е подобна при мъже и жени.

Деца и юноши: фармакокинетиката и фармакодинамиката на прасугрел не са оценявани в педиатрична популация (вж. точка 4.2).

5.3 Предклинични данни за безопасност

Неклиничните данни не показват особен риск за хората на базата на конвенционалните фармакологични изпитвания за безопасност, токсичност при многократно прилагане, генотоксичност, карциногенен потенциал или репродуктивна токсичност. Ефектите в неклинични проучвания са наблюдавани само при експозиции, разглеждани като достатъчно по-високи от максималната експозиция при хора, което показва малко практическо значение за клинична употреба.

Проучвания за токсичност по време на ембриофеталното развитие при плъхове и зайци не показват данни за малформации, дължащи се на прасугрел. При много висока доза (> 240 пъти препоръчваната поддържаща дневна доза при хора на базата на mg/m^2), която причинява ефекти върху телесното тегло на майката и/или консумирането на храна, има незначително намаляване на телесното тегло на потомството (в сравнение с контролите). При пре- и постнатални проучвания при плъхове лечението на майката няма ефект върху поведенческото или репродуктивното развитие на поколението при експозиция на дози над 240 пъти препоръчваната поддържаща дневна доза при хора (на базата на mg/m^2).

Не са наблюдавани тумори, свързани със съединението, в 2-годишно проучване при плъхове с експозиции на прасугрел в диапазона до над 75 пъти препоръчваните терапевтични експозиции при хора (въз основа на плазмената експозиция на циркулиращите активни и основни метаболити при хора). Има увеличено разпространение на туморите (хепатоцелуларни аденоми) при мишки, изложени в продължение на 2 години на високи дози (>75 пъти експозицията при хора), но това се смята за вторично по отношение на прасугрел-индуцираната ензимна индукция. Добре документирани в литературата са чернодробните тумори на специфична група гризачи и лекарствено-индуцираната ензимна индукция. Увеличаването на чернодробните тумори с прилагането на прасугрел при мишки не се смята за практически значим риск при хората.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Ядро на таблетката:

Микрокристална целулоза

Манитол (E421)

Кроскармелоза натрий

Хипромелоза (E464)

Магнезев стеарат

Филмово покритие:

Лактоза монохидрат

Хипромелоза (E464)

Титанов диоксид (E171)

Триацетин (E1518)

Железен оксид, жълт (E172)

Талк

6.2 Несъвместимости

Неприложимо

6.3 Срок на годност

2 години

6.4 Специални условия за съхранение

Този лекарствен продукт не изисква специални температурни условия за съхранение. Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от въздух и влага.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Блистери от алуминиево фолио в картонени кутии с 14, 28, 30, 30 (x1), 56, 84, 90 (x1) и 98 таблетки.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне

Няма специални изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

25 февруари 2009

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

{ММ/ГГГГ}

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Efient 10 mg филмирани таблетки.

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка таблетка съдържа 10 mg прасугрел (prasugrel) (като хидрохлорид).
Помощни вещества: Всяка таблетка съдържа 2,1 mg лактоза.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирана таблетка (таблетка).

Бежови таблетки с форма на шестограм, с вдлъбнато релефно означение “10 MG” върху едната страна и “4759” върху другата.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Efient, прилаган едновременно с ацетилсалицилова киселина (АСК), е показан за предотвратяване на атеротромботични събития при пациенти с остър коронарен синдром (напр. нестабилна стенокардия, инфаркт на миокарда без елевация на ST сегмент [UA/NSTEMI] или инфаркт на миокарда с елевация на ST [STEMI]), подложени на първична или отложена перкутанна коронарна интервенция (PCI).

За допълнителна информация моля направете справка с точка 5.1.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозировка

Възрастни

Лечението с Efient трябва да се започва с еднократна натоварваща доза от 60 mg и след това да се продължи с 10 mg един път дневно. Пациентите, приемащи Efient, трябва да приемат и АСК ежедневно (75 mg до 325 mg).

При пациенти с остър коронарен синдром (ОКС), които са лекувани с PCI, преждевременното преустановяване на което и да е антиагрегантно средство, включително Efient, може да доведе до повишен риск от тромбоза, инфаркт на миокарда или смърт, дължащо се на основното заболяване на пациента. Препоръчва се лечение с продължителност 12 месеца, освен ако прекъсването на Efient е клинично показано (вж. точки 4.4 и 5.1).

Пациенти \geq 75-годишна възраст

Употребата на Efient при пациенти \geq 75-годишна възраст в повечето случаи не се препоръчва. Ако след внимателна оценка на индивидуалния риск/полза от предписвания го лекар (вж. точка 4.4) лечението се сметне за необходимо при пациентите от възрастовата група \geq 75 години, тогава след натоварваща доза от 60 mg трябва да се предпише намалена поддържаща доза от 5 mg. Пациентите \geq 75-годишна възраст

са по-чувствителни на кървене и имат по-висока експозиция на активния метаболит на прасугрел (вж. точки 4.4, 4.8, 5.1 и 5.2).

Пациенти с тегло < 60 kg

Efient трябва да се прилага като еднократна натоварваща доза от 60 mg и след това да се продължи с доза от 5 mg един път дневно. Не се препоръчва поддържаща доза от 10 mg. Това се дължи на повишена експозиция на активния метаболит на прасугрел и на повишен риск от кървене при пациенти с телесно тегло < 60 kg, когато се прилага доза от 10 mg един път дневно в сравнение с пациенти \geq 60 kg (вж. точки 4.4, 4.8 и 5.2).

Бъбречно увреждане

Не е необходимо коригиране на дозата за пациенти с бъбречно увреждане, включително пациенти с терминално бъбречно заболяване (вж. точка 5.2). Има ограничен терапевтичен опит при пациенти с бъбречно увреждане (вж. точка 4.4).

Чернодробно увреждане

Не е необходимо коригиране на дозата при пациенти с леко до умерено чернодробно увреждане (Child Pugh клас А и В) (вж. точка 5.2). Има ограничен терапевтичен опит при пациенти с лека до умерена чернодробна дисфункция (вж. точка 4.4).

Деца и юноши

Не се препоръчва употребата на Efient при деца под 18-годишна възраст поради липса на данни за безопасност и ефикасност.

Начин на приложение

За перорално приложение. Приемът на Efient не зависи от приема на храна. Прилагането на натоварваща доза от 60 mg прасугрел на гладно може да осигури най-бързо настъпване на действието (вж. точка 5.2). Не разтрошавайте и не чупете таблетката.

4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

Активно патологично кървене.

Анамнеза за инсулт или преходна исхемична атака (ПИА).

Тежко увреждане на черния дроб (Child Pugh клас С).

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Риск от кървене

В клинично проучване фаза 3 основните изключващи критерии включват повишен риск от кървене; анемия; тромбоцитопения; анамнеза за патологични интракраниални находки. Пациентите с остри коронарни синдроми, подлежащи на PCI, лекувани с Efient и АСК, показват повишен риск от значително и незначително кървене съгласно системата за класификация TIMI. Затова употребата на Efient при пациенти с повишен риск от кървене трябва да се обсъжда само когато се смята, че ползата от гледна точка на превенцията на исхемични събития превишава риска от сериозно кървене. Това се отнася особено за пациентите:

- \geq 75-годишна възраст (вж. по-долу);
- с предразположение към кървене (напр. дължащо се на скорошна травма, скорошна операция, скорошно или повторно гастроинтестинално кървене, или активна пептична язва);
- с телесно тегло < 60 kg (вж. точки 4.2 и 4.8). При тези пациенти не се препоръчва поддържаща доза от 10 mg. Трябва да се използва поддържаща доза от 5 mg;

- с едновременно прилагане на лекарствени продукти, които може да повишат риска от кървене, включително перорални антикоагуланти, клопидогрел, нестероидни противовъзпалителни средства (НСПВС) и фибринолитици.

За пациенти с активно кървене, за които е необходимо обръщане на фармакологичните ефекти на Efient, може да е подходяща трансфузията на тромбоцитна маса.

Употребата на Efient при пациенти ≥ 75 -годишна възраст обикновено не се препоръчва и трябва да се започва само с повишено внимание след внимателна индивидуална оценка на съотношението полза/риск от предписващия го лекар, която да показва, че ползата от гледна точка на превенцията на исхемични събития превишава риска от сериозно кървене. В клинично проучване фаза 3 тези пациенти са с по-висок риск от кървене, включително кървене със смъртен изход, в сравнение с пациентите < 75 -годишна възраст. Ако се предприше, трябва да се използва по-ниска поддържаща доза от 5 mg; поддържащата доза от 10 mg не се препоръчва (вж. точки 4.2 и 4.8).

Терапевтичният опит с прасугрел при пациенти с бъбречно увреждане (включително терминален стадий на бъбречно заболяване) и при пациенти с умерено чернодробно увреждане е ограничен. Тези пациенти може да са с повишен риск от кървене. Затова прасугрел трябва да се използва при тези пациенти с повишено внимание.

Пациентите трябва да бъдат информирани, че може да е необходимо повече време от обикновено за спиране на кървенето, когато приемат прасугрел (в комбинация с АСК), и че трябва да съобщават за всяко необичайно кървене (по място или продължителност) на своя лекар.

Операция

Пациентите трябва да бъдат уведомени да информират лекарите и стоматолозите, че приемат прасугрел, преди планирането на каквато и да е операция и преди прием на всякакъв нов лекарствен продукт. Ако на пациент му предстои планова операция и антитромботичният ефект не е желан, Efient трябва да се спре поне 7 дни преди операцията. Повишена честота (3 пъти) и тежко кървене може да се наблюдават при пациенти, които се подлагат на операция по повод на аортокоронарен байпас (АКБ) в рамките на 7 дни от спирането на прасугрел (вж. точка 4.8). Ползите и рисковете от прасугрел трябва внимателно да се обмислят при пациенти, при които анатомията на коронарните артерии не е определена, а е възможна спешна операция за поставяне на аортокоронарен байпас (АКБ).

Свръхчувствителност, включително ангиоедем

Реакции на свръхчувствителност, включително ангиоедем, са съобщавани при пациенти, които приемат прасугрел, включително при пациенти с анамнеза за реакция на свръхчувствителност към клопидогрел. Препоръчва се мониториране за признаци на свръхчувствителност при пациенти с известна алергия към тиенопиридини (вж. точка 4.8).

Тромботична тромбоцитопенична пурпура (ТТП)

ТТП е съобщавана при употреба на прасугрел. ТТП е сериозно състояние и изисква незабавно лечение.

Лактоза

Пациентите с редки наследствени проблеми на галактозна непоносимост, Lapp лактазен дефицит или глюкозно-галактозна малабсорбция не трябва да приемат Efient.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Варфарин: не е проучвано едновременното прилагане на Efient с кумаринови производни, различни от варфарин. Поради възможността за повишен риск от кървене варфарин (или други кумаринови производни) и прасугрел трябва да се прилагат съвместно с повишено внимание (вж. точка 4.4).

Нестероидни противовъзпалителни средства (НСПВС): не е проучвано едновременното прилагане с продължително лечение с НСПВС. Поради възможността за повишен риск от кървене продължително лечение с НСПВС (включително СОХ-2 инхибитори) и Efient трябва да се прилага съвместно с повишено внимание (вж. точка 4.4).

Efient може едновременно да се прилага с лекарствени продукти, които се метаболизират от изоформите на цитохром Р450 (включително статини), или с лекарствени продукти, които са индуктори или инхибитори на изоформите на цитохром Р450. Efient може да се прилага и едновременно с АСК, хепарин, дигоксин и лекарствени продукти, които повишават стомашното рН, включително инхибитори на протонната помпа и H₂-блокери. Макар да не е изпитван в специфични проучвания за взаимодействие, Efient е прилаган едновременно с нискомолекулен хепарин, бивалирудин и GP IIb/IIIa-инхибитори (няма налична информация относно вида на използвания GP IIb/IIIa-инхибитор) в клинично проучване фаза 3 без данни за клинично значими нежелани взаимодействия.

Ефекти на други лекарствени продукти върху Efient

Ацетилсалицилова киселина: Efient трябва да се прилага едновременно с ацетилсалицилова киселина (АСК). Макар да е възможно фармакодинамично взаимодействие с АСК, водещо до повишен риск от кървене, ефикасността и безопасността на прасугрел се доказват при пациенти, лекувани едновременно с АСК.

Хепарин: еднократна интравенозна болус доза на нефракциониран хепарин (100 U/kg) не променя сигнификантно медираното от прасугрел инхибиране на тромбоцитната агрегация. Прасугрел също така не променя сигнификантно ефекта на хепарин по измерванията на коагулацията. Затова двата лекарствени продукта може да се прилагат едновременно. Възможен е повишен риск от кървене, когато Efient се прилага съвместно с хепарин.

Статини: Аторвастатин (80 mg дневно) не променя фармакокинетиката на прасугрел и инхибирането на тромбоцитната агрегация от него. Затова не се очаква статините, които са субстрати на СYP3A, да имат ефект върху фармакокинетиката на прасугрел или инхибирането на тромбоцитната агрегация от него.

Лекарствени продукти, повишаващи стомашното рН: едновременното прилагане на ранитидин (H₂-блокери) или на лансопразол (инхибитор на протонната помпа) не променя АUC и T_{max} на активния метаболит на прасугрел, но намалява C_{max} съответно с 14% и 29%. В клинично проучване фаза 3 Efient е прилаган без връзка с едновременното прилагане на инхибитор на протонната помпа или H₂-блокери. Прилагането на натоварваща доза от 60 mg прасугрел без едновременно използване на инхибитори на протонната помпа може да осигури най-бързо настъпване на действието.

Инхибитори на СYP3A: Кетоконазол (400 mg дневно), който е селективен и мощен инхибитор на СYP3A4 и СYP3A5, не въздейства на медираното от прасугрел инхибиране на тромбоцитната агрегация или на АUC и T_{max} на активния метаболит на прасугрел, но намалява C_{max} с 34% до 46%. Затова не се очаква инхибиторите на СYP3A като например азоловите антимиотици, HIV протеазните инхибитори, кларитромицин, телитромицин, верапамил, дилтиазем, индинавир, ципрофлоксацин и сок от грейпфрут, да имат сигнификантен ефект върху фармакокинетиката на активния метаболит.

Индуктори на цитохромите Р450: Рифампицин (600 mg дневно), който е мощен индуктор на СYP3A и СYP2B6 и индуктор на СYP2C9, СYP2C19 и СYP2C8, не променя сигнификантно фармакокинетиката на прасугрел. Затова не се очаква известни индуктори на СYP3A, като например рифампицин, карбамазепин и други индуктори на цитохромите Р450 да имат сигнификантен ефект върху фармакокинетиката на активния метаболит.

Ефекти на Efiент върху други лекарствени продукти

Дигоксин: Прасугрел няма клинично сигнификантен ефект върху фармакокинетиката на дигоксин.

Лекарствени продукти, метаболизирани от CYP2C9: Прасугрел не инхибира CYP2C9, тъй като не въздейства върху фармакокинетиката на S-варфарин. Поради възможността за повишен риск от кървене, варфарин и Efiент трябва да се прилагат едновременно с повишено внимание (вж. точка 4.4).

Лекарствени продукти, метаболизирани от CYP2B6: Прасугрел е слаб инхибитор на CYP2B6. При здрави индивиди прасугрел намалява експозицията на хидроксибупропион – CYP2B6-медиран метаболит на бипропион – с 23%. Възможно е този ефект да е от клинично значение само когато прасугрел се прилага едновременно с лекарствени продукти, за които CYP2B6 е единственият метаболитен път и които имат тесен терапевтичен прозорец (напр. циклофосамид, ефавиренц).

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Не е провеждано клинично проучване при бременни и кърмещи жени.

Проучванията при животни не показват преки вредни ефекти по отношение на влиянието върху бременността, ембрионалното/феталното развитие, раждането или постнаталното развитие (вж. точка 5.3). Тъй като проучванията за репродукция при животни не винаги предсказват отговора при хора, Efiент трябва да се използва по време на бременност само ако потенциалната полза за майката оправдава потенциалния риск за фетуса.

Не е известно дали прасугрел се екскретира в кърмата. Проучвания при животни показват екскреция на прасугрел в млякото. Не се препоръчва употребата на прасугрел по време на кърмене.

Прасугрел няма ефект върху фертилитета на мъжки и женски плъхове при перорални дози до експозиция 240 пъти над препоръчаната поддържаща дневна доза при хора (на базата на mg/m²).

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Не са провеждани проучвания за ефектите върху способността за шофиране и работа с машини. Очаква се прасугрел да няма или да има незначително влияние върху способността за шофиране и работа с машини.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

а. Резюме на профила на безопасност

Безопасността при пациенти с остър коронарен синдром, подлежащи на PCI, е оценявана в проучване с контрола клопидогрел (TRITON), в което 6 741 пациенти са лекувани с прасугрел (60 mg натоварваща доза и 10 mg един път дневно поддържаща доза) за средно 14,5 месеца (5 802 пациенти са лекувани в продължение на повече от 6 месеца, 4 136 пациенти са лекувани в продължение на повече от 1 година). Честотата на прекъсване на приема на изследваното лекарство поради нежелани събития е 7,2% за прасугрел и 6,3% за клопидогрел. За двете лекарствени средства най-честата от тези нежелани реакции, водещи до прекъсване на приема на изследваното лекарство, е кървенето (2,5% за прасугрел и 1,4% за клопидогрел).

Кървене

Кървене, несвързано с аортокоронарен байпас (АКБ)

Честотата на пациентите в проучването TRITON, претърпяващи събитие на кървене, несвързано с аортокоронарен байпас (АКБ), е представена в таблица 1. Честотата на несвързано с аортокоронарен байпас (АКБ) значително кървене съгласно TIMI, включително животозастрашаващо и със смъртен

изход, както и честотата на незначително кървене съгласно TIMI е статистически сигнификантно по-висока при индивиди, лекувани с прасугрел, в сравнение с клопидогрел, в популацията с нестабилна стенокардия/инфаркт на миокарда без ST-елевация (UA/NSTEMI) и в цялата популацията с остър коронарен синдром (ОКС). Не са наблюдавани сигнификантни разлики в популацията с инфаркт на миокарда със ST-елевация (STEMI). Най-честото място за спонтанно кървене е гастроинтестиналният тракт (1,7% честота с прасугрел и 1,3% честота с клопидогрел); най-честото място на предизвикано кървене е мястото на пунктиране на артерията (1,3% честота с прасугрел и 1,2% с клопидогрел).

Таблица 1: Честота на кървене, несвързано с АКБ^a (% пациенти)

Събитие	Всички ОКС		Нестабилна стенокардия/инфаркт на миокарда без ST-елевация UA/NSTEMI		Инфаркт на миокарда със ST-елевация STEMI	
	Прасугрел ^б +АСК (N = 6 741)	Клопидогрел ^б +АСК (N = 6 716)	Прасугрел ^б +АСК (N = 5 001)	Клопидогрел ^б +АСК (N = 4 980)	Прасугрел ^б +АСК (N = 1 740)	Клопидогрел ^б +АСК (N = 1 736)
Значително кървене съгласно TIMI ^в	2,2	1,7	2,2	1,6	2,2	2,0
Животозастрашаващо ^г	1,3	0,8	1,3	0,8	1,2	1,0
Със смъртен изход	0,3	0,1	0,3	0,1	0,4	0,1
Симптоматична интракраниална хеморагия (ИКХ) ^д	0,3	0,3	0,3	0,3	0,2	0,2
Изискващо инотропни лекарствени средства	0,3	0,1	0,3	0,1	0,3	0,2
Изискващо хирургична интервенция	0,3	0,3	0,3	0,3	0,1	0,2
Изискващо трансфузия (≥ 4 единици)	0,7	0,5	0,6	0,3	0,8	0,8
Незначително кървене съгласно TIMI ^е	2,4	1,9	2,3	1,6	2,7	2,6

a Оценени в изследователски център събития, определени посредством критериите на изследователската група Тромболиза при инфаркт на миокарда (Thrombolysis in Myocardial Infarction) (TIMI).

б Използвани са други подходящи стандартни лечения.

в Всяка интракраниална хеморагия или всяко клинично проявено кървене, свързани с понижение на хемоглобина ≥ 5 g/dL.

г Животозастрашаващо кървене е подгрупа на значително кървене съгласно TIMI и включва видовете по-долу. Пациентите може да са преброени в повече от един ред.

д ИКХ= интракраниална хеморагия.

е Клинично проявено кървене, свързано с понижение на хемоглобина от ≥ 3 g/dL, но < 5 g/dL.

Пациенти ≥ 75 -годишна възраст

Честота на значително или незначително кървене съгласно TIMI, несвързано с аортокоронарен байпас (АКБ):

Възраст	Прасугрел 10 mg	Клопидогрел 75 mg
≥75 години (N=1 785)*	9,0% (1,0% фатален изход)	6,9% (0,1% фатален изход)
<75 години (N=11 672)*	3,8% (0,2% фатален изход)	2,9% (0,1% фатален изход)
<75 години (N=7 180)**	2,0% (0,1% фатален изход) ^a	1,3% (0,1% фатален изход)
	Прасугрел 5 mg	Клопидогрел 75 mg
≥75 години (N=2 060)**	2,6% (0,3% фатален изход)	3,0% (0,5% фатален изход)

*Проучване TRITON при пациенти с ОКС, подлежащи на PCI

**Проучване TRILOGY-ACS при пациенти, неподлежащи на PCI (вж. точка 5.1):

^a 10 mg прасугрел, 5 mg прасугрел, ако <60 kg

Пациенти < 60 kg

Честота на значително или незначително кървене съгласно TIMI, несвързано с аорто-коронарен байпас (АКБ):

Тегло	Прасугрел 10 mg	Клопидогрел 75 mg
<60 kg (N=664)*	10,1% (0% фатален изход)	6,5% (0,3% фатален изход)
≥60 kg (N=12 672)*	4,2% (0,3% фатален изход)	3,3% (0,1% фатален изход)
≥60 kg (N=7 845)**	2,2% (0,2% фатален изход) ^a	1,6% (0,2% фатален изход)
	Прасугрел 5 mg	Клопидогрел 75 mg
<60 kg (N=1 391)**	1,4% (0,1% фатален изход)	2,2% (0,3% фатален изход)

*Проучване TRITON при пациенти с ОКС, подлежащи на PCI

**Проучване TRILOGY-ACS при пациенти, неподлежащи на PCI (вж. точка 5.1):

^a 10 mg прасугрел, 5 mg прасугрел, ако ≥75-годишна възраст

Пациенти ≥60 kg и възраст < 75 години

При пациентите ≥60 kg и възраст < 75 години честотата на значително или незначително кървене съгласно TIMI, несвързано с аортокоронарен байпас (АКБ), е 3,6% за прасугрел и 2,8% за клопидогрел; честотата на кървене с фатален изход е 0,2% за прасугрел и 0,1% за клопидогрел.

Кървене, свързано с аортокоронарен байпас (АКБ)

В клинично проучване фаза 3, 437 пациенти са подложени на операция по повод на аортокоронарен байпас (АКБ) по време на проучването. При тези пациенти честотата на значително или незначително кървене съгласно TIMI, свързано с аортокоронарен байпас (АКБ), е 14,1% в групата с прасугрел и 4,5% в групата с клопидогрел. По-високият риск за събития на кървене при пациентите, лекувани с прасугрел, се задържа до 7 дни след последната доза на изследваното лекарство средство. За пациентите, които приемат тиенопирин в рамките на 3 дни преди операция по повод на аортокоронарен байпас (АКБ), честотата на значително или незначително кървене съгласно TIMI е 26,7% (12 от 45 пациенти) в групата с прасугрел в сравнение с 5,0% (3 от 60 пациенти) в групата с клопидогрел. За пациентите, които приемат последната си доза тиенопирин в рамките на 4 до 7 дни преди операция по повод на аортокоронарен байпас (АКБ), честотата намалява на 11,3% (9 от 80 пациенти) в групата с прасугрел и 3,4% (3 от 89 пациенти) в групата с клопидогрел. 7 дни след спиране на приема на лекарственото средство наблюдаваната честота на кървене, свързано с аортокоронарен байпас (АКБ), е подобна за третираните групи (вж. точка 4.4).

б. Резюме на нежеланите лекарствени реакции, представено в таблица

Таблица 2 обобщава хеморагичните и нехеморагичните нежелани реакции в проучването TRITON, или тези от спонтанни съобщения, групирани по честота и системно-органен клас. Термините за честота са дефинирани както следва:

Много чести (≥ 1/10); чести (≥ 1/100 до < 1/10); нечести (≥ 1/1 000 до < 1/100); редки (≥ 1/10 000 до < 1/1 000); много редки (< 1/10 000); с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка).

Таблица 2: Хеморагични и нехеморагични нежелани реакции

Системо-органи класове	Чести	Нечести	Редки	С неизвестна честота
Нарушения на кръвта и лимфната система	Анемия		Тромбоцитопения	Тромботична тромбоцитопенична пурпура (ТТП) –вж. точка 4.4
Нарушения на имунната система		Свърхчувствителност , включително ангиоедем		
Нарушения на очите		Хеморагия в окото		
Съдови нарушения	Хематом			
Респиаторни, гръдни и медиастинални нарушения	Епистаксис	Хемоптиза		
Стомашно-чревни нарушения	Гастроинтестинална хеморагия	Ретроперитонеална хеморагия Хеморагия от ректума Хематохезия Кървене от венците		
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Обрив Екхимоза			
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища	Хематурия			
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Хематом на мястото на пунктиране на съдовете Хеморагия на мястото на пунктиране			
Наранявания, отравяния и усложнения, възникнали в резултат на интервенции	Контузия	Хеморагия след процедура	Подкожен хематом	

При пациенти със и без анамнеза за ПИА или инсулт честотата на инсулт в клинично проучване от фаза 3 е както следва (вж. точка 4.4):

Анамнеза за ПИА или инсулт	Прасугрел	Клопидогрел
Да (N=518)	6,5% (2,3% ИКХ*)	1,2% (0% ИКХ*)
Не (N=13 090)	0,9% (0,2% ИКХ*)	1,0% (0,3% ИКХ*)

*ИКХ=интракраниална хеморагия.

4.9 Предозиране

Предозиране на Efficent може да доведе до удължено време на кървене и последващи хеморагични усложнения. Няма налични данни за обръщане на фармакологичния ефект на прасугрел; все пак, ако е необходима незабавна корекция на удълженото време на кървене, може да се има предвид трансфузия на тромбоцитна маса и/или на други кръвни продукти.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Инхибитори на тромбоцитната агрегация с изключение на хепарин,, АТС код: B01AC22.

Фармакодинамични ефекти

Прасугрел е инхибитор на тромбоцитната активация и агрегация посредством необратимо свързване на неговия активен метаболит с $P2Y_{12}$ класа на АДФ рецепторите върху тромбоцитите. Тъй като тромбоцитите участват във възникването и/или развитието на тромботичните усложнения на атеросклерозата, инхибирането на функцията на тромбоцитите може да доведе до намаляване на честотата на сърдечно-съдови събития като например смърт, инфаркт на миокарда или инсулт.

След натоварваща доза от 60 mg прасугрел инхибиране на АДФ-индуцираната тромбоцитна агрегация се наблюдава на 15-та минута с 5 μ M АДФ и на 30-та минута с 20 μ M АДФ. Максималното инхибиране с прасугрел на АДФ-индуцираната тромбоцитна агрегация е 83% с 5 μ M АДФ и 79% с 20 μ M АДФ, в двата случая с 89% от здравите индивиди и пациентите със стабилна атеросклероза, достигачи поне 50% инхибиране на тромбоцитната агрегация до 1 час. Медианното от прасугрел инхибиране на тромбоцитната агрегация показва ниска интериндивидуална (9%) и интраиндивидуална (12%) вариабилност както с 5 μ M, така и с 20 μ M АДФ. Средното инхибиране на тромбоцитната агрегация в стационарно състояние е съответно 74% и 69% за 5 μ M АДФ и 20 μ M АДФ и се проявява след 3 до 5 дни прилагане на поддържаща доза от 10 mg прасугрел, предшестваща от натоварваща доза от 60 mg. Повече от 98% от пациентите имат $\geq 20\%$ инхибиране на тромбоцитната агрегация по време на поддържащото дозиране.

След лечение тромбоцитната агрегация постепенно се връща до изходните стойности за 7 до 9 дни след прилагане на еднократна натоварваща доза от 60 mg прасугрел и за 5 дни след спиране на поддържащото дозиране в стационарно състояние.

Данни от преминаване на друго лечение: след прилагане на 75 mg клопидогрел един път дневно за 10 дни, 40 здрави индивиди са преминали на прасугрел 10 mg един път дневно със или без натоварваща доза от 60 mg. Наблюдавано е подобно или по-голямо инхибиране на тромбоцитната агрегация с прасугрел. Преминаването направо към прасугрел 60 mg натоварваща доза води до по-бързо настъпване на по-висока степен на инхибиране на тромбоцитите. След прилагане на 900 mg натоварваща доза клопидогрел (с АСК) 56 пациенти с ОКС са лекувани за 14 дни или с прасугрел 10 mg един път дневно, или с клопидогрел 150 mg един път дневно, след което преминават или на клопидогрел 150 mg, или на прасугрел 10 mg за още 14 дни. Наблюдавана е по-висока степен на инхибиране на тромбоцитната агрегация при пациентите, преминали на прасугрел 10 mg, в сравнение с лекуваните с клопидогрел 150 mg. В проучване на 276 пациенти с ОКС, лекувани с PCI, преминаването от първоначална натоварваща доза от 600 mg клопидогрел или плацебо, прилагани при пристигането в болницата преди коронарната ангиография, на натоварваща доза от 60 mg прасугрел, приложена по време на перкутанната коронарна интервенция, води до подобна по-висока степен на инхибиране на тромбоцитната агрегация за 72-часовата продължителност на проучването.

Ефикасност и безопасност при остър коронарен синдром (ОКС)

Проучването фаза 3 TRITON сравнява Efient (прасугрел) с клопидогрел и двата едновременно прилагани с АСК и друго стандартно лечение. TRITON е многоцентрово международно, рандомизирано, двойно сляпо, с паралелни групи проучване при 13 608 пациенти. Пациентите са с ОКС с умерен до висок риск за нестабилна стенокардия, инфаркт на миокарда без ST-елевация или инфаркт на миокарда със ST-елевация (UA, NSTEMI или STEMI) и са управлявани с перкутанна коронарна интервенция (PCI).

Пациентите с нестабилна стенокардия/инфаркт на миокарда без ST-елевация (UA/NSTEMI) в рамките на 72 часа от появата на симптоми или с инфаркт на миокарда със ST-елевация (STEMI) между 12 часа до 14 дни от появата на симптоми са рандомизирани след получаване на данни за анатомията на коронарните артерии. Пациенти с инфаркт на миокарда със ST-елевация (STEMI) в рамките на 12 часа от появата на симптомите и планирани за първична PCI могат да бъдат рандомизирани без данни за анатомията на коронарните артерии. За всички пациенти натоварващата доза може да се прилага по всяко време между рандомизирането и 1 час след като пациентът напуска залата за катетеризации.

Пациентите, рандомизирани да получават прасугрел (60 mg натоварваща доза, последвана от 10 mg един път дневно) или клопидогрел (300 mg натоварваща доза, последвана от 75 mg един път дневно), са лекувани за средно 14,5 месеца (максимално 15 месеца с минимален период на проследяване 6 месеца). Пациентите получават също АСК (75 mg до 325 mg един път дневно). Употребата на който и да е тиенопирин в рамките на 5 дни преди вписване в проучването е критерий за изключване. Друго лечение, например хепарин и GPIIb/IIIa-инхибитори, е прилагано по преценка на лекаря. Приблизително 40% от пациентите (във всяка от третираните групи) получават GPIIb/IIIa-инхибитори в помощ на PCI (няма налична информация относно вида на използвания GP IIb/IIIa-инхибитор). Около 98% от пациентите (във всяка от третираните групи) получават антитромботични лекарствени средства (хепарин, нискомолекулен хепарин, бивалирудин или други лекарствени средства) пряко в помощ на PCI.

Първичен показател на изхода на проучването е времето до първото настъпване на сърдечно-съдова (СС) смърт, инфаркт на миокарда (ИМ) без смъртен изход или инсулт без смъртен изход. Анализът на съставна крайна точка в цялата популация с ОКС (смесени групи нестабилна стенокардия/инфаркт на миокарда без ST-елевация и инфаркт на миокарда със ST-елевация (UA/NSTEMI и STEMI)) зависи от показването на статистическо преимущество на прасугрел спрямо клопидогрел в групата с нестабилна стенокардия/инфаркт на миокарда без ST-елевация (UA/NSTEMI) ($p < 0,05$).

Цялата популация с ОКС: Efient показва по-добра ефикасност в сравнение с клопидогрел в намаляването на първичните комбинирани събития за изхода, както и предварително определените вторични събития за изхода, включително тромбоза на стента (вж. таблица 3). Ползата от прасугрел е очевидна през първите 3 дни и се задържа до края на проучването. По-добрата ефикасност се съпровожда от увеличение на значителното кървене (вж. точка 4.4 и точка 4.8). Пациентите в популацията са 92% от кавказката раса – 26% жени и 39% \geq 65-годишна възраст. Ползата, свързана с прасугрел, е независима от употребата на друго остро или продължително сърдечно-съдово лечение, включително хепарин/нискомолекулен хепарин, бивалирудин, интравенозни GPIIb/IIIa-инхибитори, лекарствени продукти, понижаващи липидите, бета-блокери и инхибитори на ангиотензин конвертиращия ензим. Ефикасността на прасугрел е независима от дозата на АСК (75 mg до 325 mg един път дневно). В проучването TRITON не е разрешена употребата на перорални антикоагуланти, неизследвани антиагрегантни лекарствени продукти и хронично прилагани НСПВС. В цялата популация с ОКС прасугрел се асоциира с по-ниско разпространение на СС смърт, ИМ без смъртен изход или инсулт без смъртен изход в сравнение с клопидогрел, въпреки изходните характеристики като възраст, пол, телесно тегло, географска област, употреба на GPIIb/IIIa-инхибитори и вид на стента. Ползата се дължи главно на сигнификантното намаление на ИМ без смъртен изход (вж. Таблица 3). Пациентите с диабет имат сигнификантно намаление в първичните и всички вторични съставни крайни точки.

Наблюдаваната полза от прасугрел при пациентите ≥ 75 години е по-малка от ползата, наблюдавана при пациенти <75 години. Пациентите ≥ 75 години са с повишен риск от кървене, включително фатално (вж. точки 4.2, 4.4 и 4.8). Пациентите ≥ 75 години, при които ползата с прасугрел е по-убедителна, включват тези с диабет, с инфаркт на миокарда със ST-елевация (STEMI), с по-висок риск от тромбоза на стента или с повтарящи се събития.

Пациентите с анамнеза за ПИА или с анамнеза за исхемичен инсулт повече от 3 месеца преди лечението с прасугрел нямат намаление в първичната крайна съставна крайна точка.

Таблица 3: Пациенти със събития на изход (Outcome Events) в първоначалния анализ на проучването TRITON

Събития на изход (Outcome Events)	Прасугрел + АСК	Клопидогрел + АСК	Относителен риск (95% CI)	p-стойност
Всички ОКС	(N = 6 813) %	(N = 6 795) %	0,812 (0,732, 0,902)	< 0,001
Първични съставни събития за изход (Primary Composite Outcome Events) Сърдечно-съдова (СС) смърт, ИМ без смъртен изход или инсулт без смъртен изход	9,4	11,5		
Първични индивидуални събития на изход (Primary Individual Outcome Events)				
СС смърт	2,0	2,2	0,886 (0,701, 1,118)	0,307
ИМ без смъртен изход	7,0	9,1	0,757 (0,672, 0,853)	< 0,001
Инсулт без смъртен изход	0,9	0,9	1,016 (0,712, 1,451)	0,930
Нестабилна стенокардия/ инфаркт на миокарда без ST-елевация (UA/NSTEMI)	(N = 5 044) %	(N = 5 030) %		
Първични съставни събития за изход (Primary Composite Outcome Events)				
СС смърт, ИМ без смъртен изход или инсулт без смъртен изход	9,3	11,2	0,820 (0,726, 0,927)	0,002
СС смърт	1,8	1,8	0,979 (0,732, 1,309)	0,885
ИМ без смъртен изход	7,1	9,2	0,761 (0,663, 0,873)	< 0,001
Инсулт без смъртен изход	0,8	0,8	0,979 (0,633, 1,513)	0,922
Инфаркт на миокарда със ST-елевация (STEMI)	(N = 1 769) %	(N = 1 765) %		
Първични съставни събития за изход (Primary Composite Outcome Events)				
СС смърт, ИМ без смъртен изход или инсулт без смъртен изход	9,8	12,2	0,793 (0,649, 0,968)	0,019
СС смърт	2,4	3,3	0,738 (0,497, 1,094)	0,129
ИМ без смъртен изход	6,7	8,8	0,746 (0,588, 0,948)	0,016
Инсулт без смъртен изход	1,2	1,1	1,097 (0,590, 2,040)	0,770

В цялата популация с ОКС анализът на всяка от вторичните крайни точки показва сигнификантно предимство ($p < 0,001$) за прасугрел спрямо клопидогрел. Това включва определена или предполагаема тромбоза на стента в края на проучването (0,9% спрямо 1,8%; HR 0,498; CI 0,364, 0,683); СС смърт, ИМ без смъртен изход или прицелна съдова реваascularизация по спешност в течение на 30 дни (5,9% спрямо 7,4%; HR 0,784; CI 0,688, 0,894); всички причини за смърт, ИМ без смъртен изход или инсулт без смъртен изход до края на проучването (10,2% спрямо 12,1%; HR 0,831; CI 0,751, 0,919); СС смърт, ИМ без смъртен изход, инсулт без смъртен изход или рехоспитализация поради събитие със сърдечна исхемия до края на проучването (11,7% спрямо 13,8%; HR 0,838; CI 0,762, 0,921). Анализът на всички

причини за смъртен случай не показва никаква значима разлика между прасугрел и клопидогрел в цялата популация с ОКС (2,76% спрямо 2,90%), в популацията с нестабилна стенокардия/инфаркт на миокарда без ST-елевация (UA/NSTEMI) (2,58% спрямо 2,41%), и в популацията с инфаркт на миокарда със ST-елевация (STEMI) (3,28% спрямо 4,31%).

Прасугрел се асоциира с 50% намаляване на стент-тромбозата в течение на 15-месечния период на проследяване. Намаляване на стент-тромбозата с Eficent е наблюдавана не само рано, но и след 30 дни и за обикновените, непокрити метални стентове, и за медикамент-излъчващите стентове.

При анализ на пациентите, които преживяват исхемично събитие, прасугрел се асоциира с намаляване на разпространението на последващи първични крайни събития (7,8% за прасугрел спрямо 11,9% за клопидогрел).

Макар кървенето да се увеличава с прасугрел, анализът на съставната крайна точка за смърт поради каквато и да е причина, ИМ без смъртен изход или инсулт без смъртен изход, инсулт без смъртен изход и значително кървене, несвързано с аорто-коронарен байпас (АКБ), съгласно TIMI, фаворизира Eficent в сравнение с клопидогрел (Относителен риск, 0,87; 95% CI, 0,79 до 0,95; $p = 0,004$). В проучването TRITON на всеки 1 000 пациенти, лекувани с Eficent, има 22 пациенти по-малко с инфаркт на миокарда и 5 повече с значително кървене, несвързано с аорто-коронарен байпас (АКБ), съгласно TIMI, в сравнение с пациентите, лекувани с клопидогрел.

Резултатите от фармакодинамично/фармакокинетично изпитване при 720 азиатци, ACS PCI пациенти доказват, че по-високи нива на тромбоцитна инхибция се постигат с прасугрел, в сравнение с клопидогрел и че прасугрел 60 mg натоварваща доза към 10 mg поддържаща доза е подходящ дозов режим при азиатци, с тегло най-малко 60 kg и възраст под 75 години (вж. точка 4.2).

В 30-месечно проучване (TRILOGY-ACS) при 9 326 пациенти с нестабилна стенокардия/инфаркт на миокарда без ST-елевация (UA/NSTEMI), ОКС е лекуван медикаментозно без реваascularизация (показание, което не е разрешено), прасугрел не намалява сигнификантно честотата на съставната крайна точка за сърдечно-съдова смърт, ИМ или инсулт в сравнение с клопидогрел. Честотата на значително кървене съгласно TIMI (включително животозастрашаващо, с фатален изход и интракраниална хеморагия) е подобна при пациентите, лекувани с прасугрел и клопидогрел. Пациенти на възраст ≥ 75 години или тези с тегло под 60 kg ($N=3\ 022$) са рандомизирани да получават 5 mg прасугрел. Както при пациентите на възраст < 75 години и тегло ≥ 60 kg, лекувани с 10 mg прасугрел, няма разлика между 5 mg прасугрел и 75 mg клопидогрел в сърдечно-съдовия изход. Честотата на значително кървене е подобна при пациентите, лекувани с 5 mg прасугрел, и тези, лекувани със 75 mg клопидогрел. Прасугрел 5 mg осигурява по-голям антитромботичен ефект, отколкото клопидогрел 75 mg. Прасугрел трябва да се използва с повишено внимание при пациенти на възраст ≥ 75 години и при пациенти с тегло < 60 kg (вж. точки 4.2, 4.4 и 4.8).

5.2 Фармакокинетични свойства

Прасугрел е прекурсор и бързо се метаболизира *in vivo* до активен метаболит и неактивни метаболити. Експозицията на активния метаболит (AUC) има умерена до ниска интериндивидуална (27%) и интраиндивидуална (19%) вариабилност. Фармакокинетиката на прасугрел е подобна при здрави индивиди, при пациенти със стабилна атеросклероза и при пациенти, подложени на перкутанна коронарна интервенция.

Абсорбция

Абсорбцията и метаболизмът на прасугрел са бързи, пикова плазмена концентрация (C_{max}) на активния метаболит се посига приблизително за 30 минути. Експозицията на активния метаболит (AUC) нараства пропорционално в терапевтичния дозов диапазон. В проучване при здрави индивиди AUC на активния

метаболит не се променя от богата на масти, висококалорична храна, но C_{\max} намалява с 49% и времето за достигане на C_{\max} (T_{\max}) нараства от 0,5 на 1,5 часа. В проучването TRITON Efient е прилаган независимо от приема на храна. Следователно Efient може да се прилага независимо от приема на храна; все пак прилагането на натоварваща доза прасугрел на гладно може да осигури най-бързо настъпване на действието (вж. точка 4.2).

Разпределение

Свързването на активният метаболит с човешкия серумен албумин (4% буфериран разтвор) е 98%.

Метаболизъм

Прасугрел не се открива в плазмата след перорално прилагане. Той бързо се хидролизира в червата до тиолактон, който след това се превръща в активен метаболит чрез единствена стъпка в метаболизма на цитохром P450, главно чрез CYP3A4 и CYP2B6 и в по-малка степен чрез CYP2C9 и CYP2C19.

Активният метаболит допълнително се метаболизира до две неактивни съединения посредством S-метиране или конюгиране с цистеин.

При здрави индивиди, пациенти със стабилна атеросклероза и пациенти с ОКС, приемачи Efient, генетичната вариация в CYP3A5, CYP2B6, CYP2C9 или CYP2C19 няма ефект с практическо значение върху фармакокинетиката на прасугрел или инхибирането на тромбоцитната агрегация от него.

Елиминиране

Приблизително 68% от дозата на прасугрел се екскретира с урината и 27% с изпражненията като неактивни метаболити. Активният метаболит има полуживот на елиминиране от около 7,4 часа (диапазон 2 до 15 часа).

Специални популации

Старческа възраст: в проучване на здрави индивиди на възраст между 20 и 80 години възрастта няма сигнификантен ефект върху фармакокинетиката на прасугрел или инхибирането на тромбоцитната агрегация от него. В голямо клинично проучване фаза 3 средната изчислена експозиция (AUC) на активния метаболит е 19% по-висока при много възрастни пациенти (възраст ≥ 75 години) в сравнение с индивидите на възраст < 75 години. Прасугрел трябва да се използва с повишено внимание при пациенти на възраст ≥ 75 години, поради потенциалния риск от кървене в тази популация (вж. точки 4.2 и 4.4). В проучване при пациентите със стабилна атеросклероза средната стойност на AUC на активния метаболит при пациенти на възраст ≥ 75 години, които приемат 5 mg прасугрел, е приблизително половината от тази при пациенти на възраст < 65 години, които приемат 10 mg прасугрел, а антитромботичният ефект на 5 mg е по-малък, но не по-малко ефикасен в сравнение с 10 mg.

Чернодробно увреждане: не е необходимо коригиране на дозата за пациенти с леко до умерено увреждане на чернодробната функция (Child Pugh клас A и B). Фармакокинетиката на прасугрел и неговото инхибиране на тромбоцитната агрегация са подобни при пациенти с леко до умерено увреждане на чернодробната функция в сравнение със здрави индивиди. Фармакокинетиката и фармакодинамиката на прасугрел при пациенти с тежко чернодробно увреждане не са проучвани. Прасугрел не трябва да се използва при пациенти с тежко чернодробно увреждане (вж. точка 4.3).

Бъбречно увреждане: не е необходимо коригиране на дозата за пациенти с бъбречно увреждане, включително пациенти с бъбречно заболяване в терминален стадий (ESRD). Фармакокинетиката на прасугрел и неговото инхибиране на тромбоцитната агрегация са подобни при пациенти с умерено бъбречно увреждане (степен на гломерулна филтрация GFR 30 - < 50 ml/min/1,73m²) и при здрави индивиди. Прасугрел-медираното инхибиране на тромбоцитната агрегация е също подобна при пациенти с бъбречно заболяване в терминален стадий (ESRD), които се нуждаят от хемодиализа, в сравнение със здрави индивиди, макар че C_{max} и AUC на активния метаболит намаляват съответно с 51% и 42% при пациенти с бъбречно заболяване в терминален стадий (ESRD).

Телесно тегло: средната експозиция (AUC) на активния метаболит на прасугрел е приблизително 30 до 40% по-висока при здрави индивиди и пациенти с телесно тегло < 60 kg в сравнение с тези, които тежат ≥ 60 kg. Прасугрел трябва да се прилага с повишено внимание при пациенти с телесно тегло < 60 kg поради потенциален риск от кървене в тази популация (вж. точка 4.4). В проучване при пациентите със стабилна атеросклероза средната стойност на AUC на активния метаболит при пациенти с тегло < 60 kg, които приемат 5 mg прасугрел, е 38% по-ниска от тази при пациенти с тегло ≥ 60 kg, които получават 10 mg прасугрел, а антитромботичният ефект на 5 mg е подобен на 10 mg.

Етническа принадлежност: в клинични фармакологични проучвания след коригиране според телесното тегло, AUC на активния метаболит е приблизително 19% по-висока при китайци, японци и корейци в сравнение с индивиди от бялата раса, което е, свързано главно с по-високата експозиция при индивидите от азиатската раса с тегло < 60 kg. Няма разлики в експозицията сред пациентите - китайци, японци и корейци. Експозицията при индивидите от африкански и латиноамерикански произход е сравнима с тази на индивидите от бялата раса. Не се препоръчва коригиране на дозата единствено въз основа на етническата принадлежност.

Пол: при здрави индивиди и пациенти фармакокинетиката на прасугрел е подобна при мъже и жени.

Деца и юноши: фармакокинетиката и фармакодинамиката на прасугрел не са оценявани в педиатрична популация (вж. точка 4.2).

5.3 Предклинични данни за безопасност

Неклиничните данни не показват особен риск за хората на базата на конвенционалните фармакологични изпитвания за безопасност, токсичност при многократно прилагане, генотоксичност, карциногенен потенциал или репродуктивна токсичност. Ефектите в неклинични проучвания са наблюдавани само при експозиции, разглеждани като достатъчно по-високи от максималната експозиция при хора, което показва малко практическо значение за клинична употреба.

Проучвания за токсичност по време на ембриофеталното развитие при плъхове и зайци не показват данни за малформации, дължащи се на прасугрел. При много висока доза (> 240 пъти препоръчаната поддържаща дневна доза при хора на базата на mg/m²), която причинява ефекти върху телесното тегло на майката и/или консумирането на храна, има незначително намаляване на телесното тегло на потомството (в сравнение с контролите). При пре- и постнатални проучвания при плъхове лечението на майката няма ефект върху поведенческото или репродуктивното развитие на поколението при експозиция на дози над 240 пъти препоръчаната поддържаща дневна доза при хора (на базата на mg/m²).

Не са наблюдавани тумори, свързани със съединението, в 2-годишно проучване при плъхове с експозиции на прасугрел в диапазона до над 75 пъти препоръчаните терапевтични експозиции при хора (въз основа на плазмената експозиция на циркулиращите активни и основни метаболити при хора). Има увеличено разпространение на туморите (хепатоцелуларни аденоми) при мишки, изложени в продължение на 2 години на високи дози (>75 пъти експозицията при хора), но това се смята за вторично по отношение на прасугрел-индуцираната ензимна индукция. Добре документирано в литературата са

чернодробните тумори на специфична група гризачи и лекарствено-индуцираната ензимна индукция. Увеличаването на чернодробните тумори с прилагането на прасугрел при мишки не се смята за практически значим риск при хората.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Ядро на таблетката:

Микрокристална целулоза

Манитол (E421)

Кроскармелоза натрий

Хипромелоза (E464)

Магнезев стеарат

Филмово покритие:

Лактоза монохидрат

Хипромелоза (E464)

Титанов диоксид (E171)

Триацетин (E1518)

Железен оксид, червен (E172)

Железен оксид, жълт (E172)

Талк

6.2 Несъвместимости

Неприложимо

6.3 Срок на годност

2 години

6.4 Специални условия за съхранение

Този лекарствен продукт не изисква специални температурни условия за съхранение. Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от въздух и влага.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Блистери от алуминиево фолио в картонени кутии с 14, 28, 30, 30 (x1), 56, 84, 90 (x1) и 98 таблетки.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне

Няма специални изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

25 февруари 2009

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

{ММ/ГГГГ}

ПРИЛОЖЕНИЕ II

- A. ПРОИЗВОДИТЕЛ(И), ОТГОВОРЕН(НИ) ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**
- Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА**
- В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**
- Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

А. ПРОИЗВОДИТЕЛ(И), ОТГОВОРЕН(НИ) ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ

Име и адрес на производителя, отговорен за освобождаване на партидите

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

Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

- **Периодични актуализирани доклади за безопасност**

Притежателят на разрешението за употреба трябва да подава периодични актуализирани доклади за безопасност за този продукт съгласно изискванията, посочени в списъка с референтните дати на Европейския съюз (EURD списък), предвиден в чл. 107в, ал. 7 от Директива 2001/83/ЕО и публикуван на европейския уебпортал за лекарства.

Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

- **План за управление на риска (ПУР)**

ПУР трябва да извършва изискваните дейности и действия, свързани с проследяване на лекарствената безопасност, посочени в одобрения ПУР, представен в Модул 1.8.2 на Разрешението за употреба, както и при всички следващи съгласувани актуализации на ПУР.

Актуализиран ПУР трябва да се подава:

- по искане на Европейската агенция по лекарствата;
- винаги, когато се изменя системата за управление на риска, особено в резултат на получаване на нова информация, която може да доведе до значими промени в съотношението полза/риск, или след достигане на важен етап (във връзка с проследяване на лекарствената безопасност или свеждане на риска до минимум).

Ако подаването на ПАДБ и актуализирането на ПУР съвпадат, те може да се подадат едновременно.

- **Допълнителни мерки за свеждане на риска до минимум**

Притежателят на разрешението за употреба трябва да осигури материал за обучение на всички лекари, които може да са ангажирани в лечението на пациенти с прасугрел. Форматът и начинът на разпространение на този материал трябва да се обсъди със съответните научни дружества. Резултатите от обсъждането и, ако е уместно, материалът трябва да се съгласуват с националните компетентни власти и да са на разположение преди пускането на продукта на пазара във всяка държава членка.

Материалът за обучение трябва да включва:

- Копие на КХП
- Акцент, че:
 - Тежки хеморагични събития са по-чести при пациенти ≥ 75 -годишна възраст (включително събития със смъртен изход) или при тези с тегло < 60 kg
 - Лечението с прасугрел обикновено не се препоръчва за пациенти на възраст ≥ 75 години.
 - Ако след внимателна индивидуална оценка на съотношението риск/полза от предписващия го лекар лечението се сметне за необходимо при пациентите от възрастовата група ≥ 75 години, тогава след натоварваща доза от 60 mg трябва да се предприше намалена поддържаща доза от 5 mg.
 - Пациентите с тегло < 60 kg трябва да получават редуцирана поддържаща доза от 5 mg

ПРИЛОЖЕНИЕ III
ДАНИИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКА

A. ДАНИИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

КАРТОНЕНА КУТИЯ ОТ 5 mg ФИЛИМИРАНИ ТАБЛЕТКИ

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Efient 5 mg филмирани таблетки
прасугрел

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка таблетка съдържа 5 mg прасугрел (като хидрохлорид)

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Съдържа лактоза. За повече информация вижте листовката.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

14 филмирани таблетки
28 филмирани таблетки
30x1 филмирана таблетка
56 филмирани таблетки
84 филмирани таблетки
90x1 филмирана таблетка
98 филмирани таблетки
30 филмирани таблетки

5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.
Перорално приложение

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГО(И) СПЕЦИАЛНО(И) ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ(Я), АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от въздух и влага.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/08/503/001 14 филмирани таблетки
EU/1/08/503/002 28 филмирани таблетки
EU/1/08/503/003 30x1 филмирана таблетка
EU/1/08/503/004 56 филмирани таблетки
EU/1/08/503/005 84 филмирани таблетки
EU/1/08/503/006 90x1 филмирана таблетка
EU/1/08/503/007 98 филмирани таблетки
EU/1/08/503/015 30 филмирани таблетки

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Efient 5 mg

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ ИЛИ ЛЕНТИТЕ
БЛИСТЕРИ ОТ 5 mg ФИЛМИРАНИ ТАБЛЕТКИ**

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Efient 5 mg филмирани таблетки
прасугрел

2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Lilly

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида №

5. ДРУГО

<пн, вт, ср, чт, пт, сб, нд>

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

КАРТОНЕНА КУТИЯ ОТ 10 mg ФИЛМИРАНИ ТАБЛЕТКИ

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Efient 10 mg филмирани таблетки
прасугрел

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка таблетка съдържа 10 mg прасугрел (като хидрохлорид)

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Съдържа лактоза. За повече информация вижте листовката.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

14 филмирани таблетки
28 филмирани таблетки
30x1 филмирана таблетка
56 филмирани таблетки
84 филмирани таблетки
90x1 филмирана таблетка
98 филмирани таблетки
30 филмирани таблетки

5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.
Перорално приложение

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

8. ДРУГО(И) СПЕЦИАЛНО(И) ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ(Я), АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от въздух и влага.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/08/503/008 14 филмирани таблетки
EU/1/08/503/009 28 филмирани таблетки
EU/1/08/503/010 30x1 филмирана таблетка
EU/1/08/503/011 56 филмирани таблетки
EU/1/08/503/012 84 филмирани таблетки
EU/1/08/503/013 90x1 филмирана таблетка
EU/1/08/503/014 98 филмирани таблетки
EU/1/08/503/016 30 филмирани таблетки

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Efient 10 mg

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ ИЛИ ЛЕНТИТЕ
БЛИСТЕРИ ОТ 10 mg ФИЛМИРАНИ ТАБЛЕТКИ

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Efient 10 mg филмирани таблетки
прасугрел

2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Lilly

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида №

5. ДРУГО

<пн, вт, ср, чт, пт, сб, нд>

Б. ЛИСТОВКА

Листовка: информация за потребителя

Efient 10 mg филмирани таблетки

Efient 5 mg филмирани таблетки

Прасугрел (Prasugrel)

Прочетете внимателно цялата листовка, преди да започнете да приемате това лекарство.

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар или фармацевт.
- Това лекарство е предписано лично на Вас. Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо че признаците на тяхното заболяване са същите като Вашите.
- Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка.

Какво съдържа тази листовка

1. Какво представлява Efient и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да приемете Efient
3. Как да приемате Efient
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Efient
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

1. Какво представлява Efient и за какво се използва

Efient принадлежи към група лекарства, наречени тромбоцитни антиагреганти. Тромбоцитите са много малки клетъчни частици, които циркулират в кръвта. Когато е увреден кръвоносен съд, например, ако той е срязан, тромбоцитите се натрупват на едно място, за да съдействат за образуването на кръвен съсирек (тромб). Затова тромбоцитите са крайно необходими за спиране на кръвеното. Ако съсиреците се образуват в уплътнени кръвоносни съдове като например артерия, те могат да са много опасни, тъй като могат да прекъснат кръвоснабдяването, причинявайки сърдечен пристъп (инфаркт на миокарда), инсулт или смърт. Съсиреци в артериите, доставящи кръв на сърцето, могат също да намалят доставката на кръв, причинявайки нестабилна стенокардия (силна гръдна болка).

Efient потиска натрупването на тромбоцити и така намалява риска за образуване на кръвни съсиреци.

Предписан Ви е Efient, понеже вече сте имали сърдечен пристъп или нестабилна стенокардия и сте лекувани с процедура за отваряне на блокираните артерии в сърцето. Вие може също да имате един или повече стента, поставени, за да се поддържат отворени блокираните или стеснените артерии, доставящи кръв на сърцето. Efient намалява риска да имате в бъдеще сърдечни пристъпи или инсулти или да починете от едно от тези атеротромботични събития.

Вашият лекар ще ви приложи също ацетилсалицилова киселина (напр. аспирин) – друго антиагрегантно средство.

2. Какво трябва да знаете, преди да приемете Efient

Не приемайте Efient

- ако сте алергични (свърхчувствителни) към прасугрел или към някоя от останалите съставки на Efient. Една алергична реакция може да се разпознае като обрив, сърбеж, подуване на лицето, оток на устните или задух. Ако това Ви се случи, информирайте **незабавно** Вашия лекар.

- ако имате болестно състояние, което понастоящем причинява кървене, като например кървене от Вашия стомах или черва.
- ако някога сте имали мозъчен инсулт (удар) или преходна исхемична атака (ПИА).
- ако имате тежко заболяване на черния дроб.

Предупреждения и предпазни мерки

Трябва да информирате Вашия лекар, преди да вземете Efiент, ако някоя от ситуациите, изброени по-долу, се отнася за Вас:

- ако имате повишен риск за кървене, например:
 - възраст 75 години или повече. Вашият лекар трябва да предпише ежедневна доза от 5 mg, тъй като съществува по-висок риск от кървене при пациенти, по-възрастни от 75 години
 - неотдавнашно сериозно нараняване
 - неотдавнашна операция (включително някои стоматологични процедури)
 - неотдавнашно или повтарящо се кървене от стомаха или червата (напр. язва на стомаха или полипи на дебелото черво)
 - телесно тегло, по-малко от 60 kg. Вашият лекар трябва да предпише ежедневна доза от 5 mg Efiент, ако теглото Ви е по-малко от 60 kg
 - бъбречно заболяване или умерени чернодробни проблеми
 - прием на някои видове лекарства (вж. „Прием на други лекарства” по-долу)
 - планирана операция (включително някои стоматологични процедури) през следващите седем дни. Вашият лекар може Ви препоръча да спрете временно приема на Efiент поради повишен риск от кървене
- ако сте имали алергични реакции (свръхчувствителност) към клопидогрел или към някои други антитромботични средства, моля съобщете на Вашия лекар преди започване на лечението с Efiент. Ако след това приемате Efiент и получите алергични реакции, които могат да се проявят като обрив, сърбеж, подуване на лицето, подуване на устните или задух, Вие сте длъжни да съобщите на Вашия лекар **незабавно**.

Докато приемате Efiент:

Трябва да съобщите на Вашия лекар незабавно, ако развиее състояние, наречено тромботична тромбоцитопенична пурпура (или ТТП), което включва треска и подкожни синини, които може да се появяват като червени точки с големина на връх на топлийка със или без необяснима прекомерна умора, дезориентация за място и време, пожълтяване на кожата или очите (жълтеница) (вж. точка 4 „Възможни нежелани реакции”).

Други лекарства и Efiент

Моля информирайте Вашия лекар, ако приемате или наскоро сте приемали някакви други лекарства, включително такива, отпускани без рецепта, хранителни добавки и билкови средства. Особено важно е да уведомите Вашия лекар, ако се лекувате с клопидогрел (антиагрегантно средство), варфарин (антикоагулант) или „нестероидни противовъзпалителни лекарствени средства” за болка и температура (като ибупрофен, напроксен, еторикоксиб). Ако се прилагат заедно с Efiент, тези лекарства могат да повишат риска от кървене.

Докато се лекувате с Efiент, приемайте други лекарства само ако Вашият лекар Ви разреши.

Efiент с храна и напитки

Може да приемате Efiент със или без храна.

Бременност и кърмене

Уведомете Вашия лекар, ако сте бременна или смятате, че може да сте бременна, докато приемате Efient. Трябва да използвате Efient само след обсъждане с Вашия лекар на потенциалните ползи и всякакви потенциални рискове за Вашето неродено дете.

Ако кърмите, посъветвайте се с Вашия лекар или фармацевт, преди да приемате което и да е лекарство.

Шофиране и работа с машини

Не са провеждани проучвания за ефектите на Efient върху способността за шофиране и работа с машини. Малко вероятно е Efient да повлияе способността за шофиране и работа с машини.

Efient съдържа лактоза. Ако някога лекар Ви е казал, че имате непоносимост към някои захари, свържете се с Вашия лекар, преди да започнете да приемате това лекарство.

3. Как да приемате Efient

Винаги приемайте Efient точно както Ви е казал Вашият лекар. Ако не сте сигурни в нещо, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

Вашият лекар ще Ви каже колко таблетки Efient да приемате. Обичайната доза Efient е 10 mg на ден. Вие ще започнете лечението с единична доза от 60 mg.

Ако тежите по-малко от 60 kg или сте по-възрастни от 75 години, дозата е 5 mg Efient на ден.

Вашият лекар ще Ви каже също да приемате ацетилсалицилова киселина – той (тя) ще Ви каже точната доза, която да приемате (обикновено между 75 mg и 325 mg ежедневно).

Приемът на Efient не зависи от приема на храна. Приемайте Вашата доза по едно и също време всеки ден. Не чупете или не мачкайте таблетката.

Важно е да уведомите Вашия лекар, стоматолог и фармацевт, че приемате Efient.

Efient не трябва да се употребява при деца и юноши под 18-годишна възраст.

Ако сте приели повече от необходимата доза Efient

Потърсете Вашия лекар или направо отидете в най-близкото болнично заведение, тъй като може да сте изложен на опасност от прекомерно кървене. Покажете на лекаря опаковката на Вашите Efient.

Ако сте пропуснали да приемете Efient

Ако сте пропуснали Вашата планирана ежедневна доза, вземете Efient веднага щом се сетите. Ако забравите Вашата доза за един цял ден, подновете приема на Efient в неговата обичайна доза едва на следващия ден. Не приемайте две дози в един ден. За опаковките от 14, 28, 56, 84 и 98 таблетки можете да проверявате деня, в който за последно сте приели таблетка Efient, чрез справка с календара, отпечатан върху блистера.

Ако сте спрели приема на Efient

Не спирайте приема на Efient, без да се консултирате с Вашия лекар. Особено важно е да се консултирате с Вашия лекар, преди да спрете Efient, защото както рисковете, така и ползите се базират на редовната употреба.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на този продукт, моля попитайте Вашия лекар или фармацевт.

4. Възможни нежелани реакции

Както всички лекарства, Efient може да причини нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

Свържете се с Вашия лекар **незабавно**, ако забележите някое от следните състояния:

- внезапна вкочаненост или слабост в ръцете, краката или лицето, особено ако е в едната страна на тялото
- внезапна дезориентация за време и място, затруднение в говора или разбиране на другите
- внезапно затруднение в походката или загуба на баланс или на координация
- внезапна замаяност или внезапна силна болка в главата с неизвестна причина

Всичко изложено по-горе може да са признаци на инсулт. Инсултът е нечест нежелан ефект на Efient при пациентите, които никога не са имали инсулт или преходна исхемична атака (ПИА).

Свържете се също с Вашия лекар **незабавно**, ако забележите някое от следните състояния:

- треска и подкожни синини, които може да се появяват като червени точки с големина на връх на топайка със или без необяснима прекомерна умора, дезориентация за място и време, пожълтяване на кожата или очите (жълтеница) (вж. точка 2 „Какво трябва да знаете, преди да приемете Efient“).
- обрив, сърбеж, подуване на лицето, подуване на устните/езика или задух. Това може да са признаци на алергична реакция (вж. точка 2 „Какво трябва да знаете, преди да приемете Efient“).

Уведомете Вашия лекар **веднага**, ако забележите някое от следните състояния:

- Кръв в урината Ви
- Кървене от ректума, кръв в изпражненията Ви или черни изпражнения
- Неконтролируемо кървене, например от рана

Всичко изложено по-горе може да са признаци на кървене, което е най-честият нежелан ефект на Efient. Макар нечесто, силното кървене може да е животозастрашаващо.

Чести нежелани ефекти (засягат 1 до 10 на 100 потребители)

- Кървене в стомаха и червата
- Кървене от мястото на пункция с игла
- Кървене от носа
- Кожен обрив
- Дребни червени кръвоизливи по кожата (екхимози)
- Кръв в урината
- Хематом (кървене под кожата на мястото на инжектиране или в мускула, причиняващо подуване)
- Нисък хемоглобин или брой на червените кръвни клетки (анемия)
- Синина

Нечести нежелани ефекти (засягат 1 до 10 на 1 000 потребители)

- Алергична реакция (обрив, сърбеж, подуване на устните/езика или задух)
- Спонтанно кървене от окото, ректума, венците или в корема около вътрешните органи
- Кървене след операция
- Изкашляне на кръв
- Кръв в изпражненията

Редки нежелани ефекти (засягат 1 до 10 на 10 000 потребители)

- Нисък брой на тромбоцитите в кръвта

- Подкожен хематом (кървене под кожата, причиняващо подуване)

Ако някоя от нежеланите лекарствени реакции стане сериозна или забележите други, неописани в тази листовка нежелани реакции, моля уведомете Вашия лекар или фармацевт.

5. Как да съхранявате Efient

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Не използвайте Efient след срока на годност, отбелязан върху блистера и картонената опаковка след „Годен до”. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от въздух и влага.

Не изхвърляйте лекарствата в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци. Попитайте Вашия фармацевт как да изхвърляте лекарствата, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа Efient

- Активното вещество е прасугрел.
Efient 10 mg: Всяка таблетка съдържа 10 mg прасугрел (като хидрохлорид).
Efient 5 mg: Всяка таблетка съдържа 5 mg прасугрел (като хидрохлорид).
- Другите съставки са микрокристална целулоза, манитол (E421), кроскармелоза натрий, хипромелоза (E464), магнезиев стеарат, лактоза монохидрат, титанов диоксид (E171), триацетин (E1518), железен оксид червен (само таблетките от 10 mg) (E172), железен оксид жълт (E172) и талк.

Как изглежда Efient и какво съдържа опаковката

Efient 10 mg: Таблетките са бежови на цвят и оформени като шестограм, с ”10 MG” вдлъбнато релефно означение върху едната страна и “4759” върху другата.

Efient 5 mg: Таблетките са жълти на цвят и оформени като шестограм, с “5 MG” вдлъбнато релефно означение върху едната страна и “4760” върху другата.

Efient е наличен в опаковки, съдържащи 14, 28, 30, 56, 84, 90 и 98 таблетки.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

Притежател на разрешението за употреба

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

Производител:

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

Madrid
Испания.

За допълнителна информация относно това лекарство, моля, свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба:

Belgique/België/Belgien

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

България

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

Daiichi Sankyo Deutschland GmbH
Tel. +49 (0) 6172-273-2222

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Ireland

Eli Lilly and Co (Ireland) Limited
00 353 (0) 1 661 43 77

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

Lilly Hungária Kft.
Tel: + 36 1 328 5100

Malta

Charles de Giorgio Ltd.
Tel: +356 25600 500

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom

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

Дата на последно преразглеждане на листовката {ММ/ГГГГ}

Други източници на информация

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата: <http://www.ema.europa.eu>