

11. december 2013

Zvýšené riziko závažného krvácania u pacientov s nestabilnou angínou (NAP)/NSTEMI, ktorým sa pred diagnostickou koronárnou angiografiou podáva EFIENT.

Vážený pán doktor/pani doktorka,

spoločnosť Eli Lilly and Company (Lilly) v súlade s Európskou agentúrou pre lieky a Štátnym ústavom pre kontrolu liečiv si Vás dovoľujú informovať o nasledujúcich odporúčaníach týkajúcich podávania lieku EFIENT (prasugrel), antitrombotického lieku indikovaného na liečbu akútneho koronárneho syndrómu (ACS) u pacientov podstupujúcich PCI (perkutánnu koronárnu intervenciu):

Ak sa u pacientov s NAP/NSTEMI vykoná koronárna angiografia do 48 hodín od prijatia, nasycovacia dávka lieku EFIENT sa má podať iba počas PCI, aby sa minimalizovalo riziko krvácania.

Toto usmernenie sa zakladá na výsledkoch z nedávno ukončenej klinickej štúdie u pacientov so NSTEMI¹, ktorí mali naplánovanú koronárnu angiografiu v priebehu 2 - 48 hodín od randomizácie. Klinická štúdia porovnávala účinky podávania počiatočnej nasycovacej 30 mg dávky prasugelu pred koronárnou angiografiou (v priemere 4 hodiny) a následne ďalšej 30 mg nasycovacej dávky počas PCI s podávaním celej nasycovacej 60 mg dávky počas PCI. Výsledky preukázali zvýšené riziko krvácania pri podávaní počiatočnej nasycovacej dávky pred koronárnou angiografiou, po ktorej nasledovala ďalšia dávka počas PCI, v porovnaní s jedinou nasycovacou dávkou prasugrelu počas PCI. V účinnosti týchto dvoch dávkovacích režimov neboli zistené žiadne rozdiely .

Ďalšie informácie týkajúce sa bezpečnosti

ACCOAST bolo 30-dňové klinické skúšanie, ktorého sa zúčastnilo 4033 pacientov s NSTEMI so zvýšeným troponínom, ktorí mali naplánovanú koronárnu angiografiu

¹ The "ACCOAST" study, entitled, *A Comparison of Prasugrel at the Time of Percutaneous Coronary Intervention Or as Pre-treatment at the Time of Diagnosis in Patients with Non-ST-Elevation Myocardial Infarction.*

a po nej nasledujúci PCI v priebehu 2 - 48 hodín od randomizácie. U pacientov, ktorým bola podaná nasycovacia dávka 30 mg prasugrelu približne 4 hodiny pred koronárnou angiografiou a po nej ďalšia 30 mg nasycovacia dávka počas PCI (n = 2037), sa pozorovalo zvýšené riziko non-CABG periprocedurálneho krvácania a nepozoroval sa u nich žiaden ďalší prínos v porovnaní s pacientmi, ktorým bola počas PCI podaná nasycovacia dávka 60 mg (n = 1996). Konkrétne, pri porovnaní s pacientmi, ktorí dostali úplnú nasycovacu dávku prasugrelu počas PCI, frekvencia kombinovaného koncového ukazovateľa (kardiovaskulárneho úmrtia, infarktu myokardu, mozgovej mŕtvice, urgentnej revaskularizácie alebo užívania inhibítorov glykoproteínu (GP) IIb/IIIa ako záchranej liečby do 7 dní od randomizácie) nebola významne znížená oproti pacientom, ktorým bol prasugrel podaný pred koronárnou angiografiou. Okrem toho bola miera výskytu kľúčového cieľa bezpečnosti pre všetky druhy významného krvácania pri TIMI (prípady CABG a non-CABG počas 7 dní od randomizácie u všetkých liečených pacientov) podstatne vyššia u tých pacientov, ktorým bol prasugrel podávaný pred koronárnou angiografiou, v porovnaní s pacientmi, ktorí dostali úplnú nasycovacu dávku prasugrelu počas PCI.

Táto informácia sa zasiela po dohode s Európskou agentúrou pre lieky a Štátnym ústavom pre kontrolu liečiv.

Hlásenie podozrenia na nežiaduci účinok

Podozrenie na nežiaduce účinky hláste Štátnemu ústavu pre kontrolu liečiv, Sekcia bezpečnosti liekov a klinického skúšania, Kvetná 11, 825 08 Bratislava 26.

Telefónne číslo: + 421 2 507 01 206

Faxové číslo: + 421 2 507 01 237

e-mail: neziaduce.ucinky@sukl.sk

Internetová stránka: <http://www.sukl.sk/sk/bezpecnost-liekov>

Podozrenie na nežiaduce účinky, ktoré sa vyskytli u pacientov používajúcich EFIENT, môžete hlásiť aj spoločnosti Lilly na tel. čísle: +421 220 663 111.

Ak máte akékoľvek otázky k informáciám v tomto liste alebo sa zaujímate o bezpečné a účinné použitie lieku EFIENT, kontaktujte spoločnosť Lilly na tel. čísle: +421 220 663 111.

S pozdravom,



MUDr. Tat'ána Holubová
Associated Medical Advisor



Dr. András Töröcsik
Medical Director CEC

príloha: upravené SPC Efientu 10 mg s farebne vyznačenými zmenami

PRÍLOHA I

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Efient 10 mg filmom obalené tablety.

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

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

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Filmom obalená tableta (tableta).

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

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

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

Ďalšie informácie sú uvedené v časti 5.1.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie

Dospelí

Efient sa má začať podávať jednorazovou nasycovacou dávkou 60 mg a potom pokračovať 10 mg dávkou jedenkrát denne. Ak sa u pacientov s UA/NSTEMI vykoná koronárna angiografia do 48 hodín od prijatia, nasycovacia dávka sa má podať iba počas PCI (pozri časti 4.4, 4.8 a 5.1). Pacienti užívajúci Efient majú tiež denne užívať ASA (75 mg až 325 mg).

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

Pacienti vo veku ≥ 75 rokov

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

Pacienti s telesnou hmotnosťou < 60 kg

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

Poškodenie funkcie obličiek

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

Poškodenie funkcie pečene

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

Pediatrická populácia

Bezpečnosť a účinnosť Efientu u detí mladších ako 18 rokov nebola doteraz stanovená. K dispozícii nie sú žiadne údaje .

Spôsob podávania

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

4.3 Kontraindikácie

Precitlivosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

Aktívne patologické krvácanie.

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

Závažné poškodenie funkcie pečene (Child Pugh trieda C).

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Riziko krvácania

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

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

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

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

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

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

Riziko krvácania spojené s načasovaním nasycovacej dávky u NSTEMI
V klinickej štúdií s NSTEMI pacientmi (ACCOAST štúdia), ktorí mali naplánovanú koronárnu angiografiu v priebehu 2 – 48 hodín od randomizácie, ktorým bola podaná nasycovacia dávka prasugrelu v priemere 4 hodiny pred koronárnou angiografiou, sa zvýšilo riziko veľkého a malého krvácania počas operácie v porovnaní s pacientmi, ktorým sa nasycovacia dávka prasugrelu podala počas PCI. Preto u pacientov s UA/NSTEMI, ktorí podávajú koronárnu angiografiu do 48 hodín od prijatia, sa má nasycovacia dávka podať počas PCI. (pozri časti 4.4, 4.8 a 5.1).

Chirurgický zákrok

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

Hypersenzitivita vrátane angioedému

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

Trombotická trombocytopenická purpura (TTP)

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

Laktóza

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

4.5 Liekové a iné interakcie

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

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

Efient sa môže súbežne podávať s liekmi, ktoré sú metabolizované enzýmami cytochrómu P450 (vrátane statínov) alebo s liekmi, ktoré indukujú alebo inhibujú enzýmy cytochrómu P450. Efient sa môže tiež podávať súčasne s ASA, heparínom, digoxínom a liekmi, ktoré zvyšujú pH žalúdka, vrátane inhibítorov protónovej pumpy a H₂ blokátorov. Hoci sa ich používanie neskúmalo v špecifických interakčných štúdiách, v klinickej štúdii fázy 3 sa Efient podával súčasne s heparínom s nízkou molekulovou hmotnosťou, bivalirudínom a GP IIb/IIIa inhibítormi (nie sú dostupné žiadne informácie týkajúce sa použitého typu GP IIb/IIIa inhibítora), pričom sa nedokázali žiadne klinicky významné nežiaduce interakcie.

Účinky iných liekov na Efient

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

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

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

Lieky, ktoré zvyšujú pH v žalúdku: Denné súbežné podávanie ranitidínu (H₂ blokátora) alebo lansoprazolu (inhibítora protónovej pumpy) neovplyvnilo AUC a T_{max} aktívneho metabolitu prasugrelu, ale znížilo C_{max} o 14 % (ranitidín) a o 29 % (lansoprazol). V klinickej štúdii fázy 3 bol Efient podávaný bez ohľadu na súbežné podávanie inhibítora protónovej pumpy alebo H₂ blokátora. Podanie nasycovacej dávky 60 mg prasugrelu bez súčasného podania inhibítorov protónovej pumpy môžu vyvolať oveľa rýchlejší nástup účinku.

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

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

Účinky Efientu na iné lieky:

Digoxín: prasugrel nemá klinicky významný vplyv na farmakokinetiku digoxínu.

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

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

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

U gravidných ani dojčiacich žien sa neuskutočnila žiadna klinická štúdia.

Gravidita

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

Laktácia

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

Fertilita

Prasugrel neovplyvňoval fertilitu potkaních samcov a samíc pri perorálnych dávkach až do expozície, ktorá je 240-násobkom odporúčanej dennej udržiavacej dávky u ľudí (na základe mg/m²).

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Predpokladá sa, že prasugrel nemá žiadny alebo má zanedbateľný vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje.

4.8 Nežiaduce účinky

Súhrn bezpečnostného profilu

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

Krvácanie

Krvácanie, ktoré nesúvisí s koronárnym arteriálnym bypassom (CABG)

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

Tabuľka 1: Výskyt krvácania, ktoré nesúvisí s CABG^a (% pacientov)

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

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

b Podľa potreby boli použité iné štandardné liečebné postupy.

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

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

e ICH = intrakraniálna hemorágia.

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

Pacienti vo veku ≥ 75 rokov

Výskyt rozsiahleho alebo mierneho krvácania podľa TIMI, ktoré nesúvisí s CABG:

Vek	prasugrel 10 mg	klopidogrel 75 mg
≥ 75 rokov (N=1 785)*	9,0 % (1,0 % fatálne)	6,9 % (0,1 % fatálne)
< 75 rokov (N=11 672)*	3,8 % (0,2 % fatálne)	2,9 % (0,1 % fatálne)
<75 rokov (N=7180)**	2,0 % (0,1 % fatálne) ^a	1,3 % (0,1 % fatálne)
	prasugrel 5 mg	klopidogrel 75 mg
≥75 rokov (N=2060) **	2,6 % (0,3 % fatálne)	3,0 % (0,5 % fatálne)

* štúdia TRITON u pacientov s ACS podstupujúcich PCI

** štúdia TRILOGY-ACS u pacientov nepodstupujúcich PCI (pozri 5.1)

^a 10 mg prasugrel; 5 mg prasugrelu ak je hmotnosť < 60 kg

Pacienti < 60 kg

Výskyt rozsiahleho alebo mierneho krvácania podľa TIMI, ktoré nesúvisí s CABG:

Hmotnosť	prasugrel 10 mg	klopidogrel 75 mg
< 60 kg (N=664)*	10,1 % (0 % fatálne)	6,5 % (0,3 % fatálne)
≥ 60 kg (N=12 672)*	4,2 % (0,3 % fatálne)	3,3 % (0,1 % fatálne)
≥ 60 kg (N=7845)**	2,2 % (0,2 % fatálne) ^a	1,6 % (0,2 % fatálne)
	prasugrel 5 mg	klopidogrel 75 mg
< 60 kg (N=1391)**	1,4 % (0,1 % fatál)	2,2 % (0,3 % fatálne)

* štúdia TRITON u pacientov s ACS podstupujúcich PCI

** štúdia TRILOGY-ACS u pacientov nepodstupujúcich PCI (pozri 5.1)

^a 10 mg prasugrel; 5 mg prasugrelu ak je hmotnosť < 60 kg

Pacienti s hmotnosťou ≥ 60 kg a vekom < 75 rokov

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

Krvácanie v súvislosti s CABG

V klinickej štúdií fázy 3 podstúpilo 437 pacientov CABG v priebehu štúdie. U týchto pacientov bol výskyt rozsiahleho alebo mierneho krvácania podľa TIMI v súvislosti s CABG 14,1 % pre prasugrelovú skupinu a 4,5 % v klopido-grelovej skupine. Vyššie riziko krvácaných príhod u osôb liečených prasugrelom pretrvávalo až 7 dní od poslednej dávky skúmaného liečiva. U pacientov, ktorí užívali tienopyridín v priebehu 3 dní pred CABG, bola frekvencia rozsiahleho alebo mierneho krvácania podľa TIMI 26,7 % (12 zo 45 pacientov) v prasugrelovej skupine v porovnaní s 5,0 % (3 zo 60 pacientov) v klopido-grelovej skupine. U pacientov, ktorí užívali poslednú dávku tienopyridínu v priebehu 4 až 7 dní pred CABG, sa frekvencia znížila na 11,3 % (9 z 80 pacientov) v prasugrelovej skupine a 3,4 % (3 z 89 pacientov) v klopido-grelovej skupine. Po uplynutí 7 dní od vysadenia lieku boli pozorované rovnaké frekvencie krvácania v súvislosti s CABG medzi liečebnými skupinami (pozri časť 4.4).

Riziko krvácania spojené s načasovaním nasycovacej dávky u NSTEMI

V klinickej štúdií s NSTEMI pacientmi (ACCOAST štúdia), ktorí mali naplánovanú koronárnu angiografiu v priebehu 2 - 48 hodín od randomizácie, kde nasycovacia dávka 30 mg prasugrelu bola podaná v priemere 4 hodiny pred koronárnou angiografiou a následne 30 mg nasycovacia dávka počas PCI sa zvýšilo riziko non-CABG krvácania počas operácie a nepozoroval sa ani iný prínos v porovnaní s pacientmi, ktorým sa podala 60 mg nasycovacia dávka počas PCI (pozri časti 4.4 a 4.8). Pomer TIMI krvácaní nesúvisiacich s CABG počas 7 dní u pacientov bolo nasledovné:

<u>Nežiaduci účinok</u>	<u>Prasugrel pred koronárnou angiografiou^a</u> <u>(n = 2037)</u> <u>%</u>	<u>Prasugrel v čase PCI^a</u> <u>(n = 1996)</u> <u>%</u>
<u>TIMI veľké krvácanie^b</u>	<u>1,3</u>	<u>0,5</u>
<u>Život ohrozujúce^c</u>	<u>0,8</u>	<u>0,2</u>
<u>smrteľné</u>	<u>0,1</u>	<u>0,0</u>
<u>symptomatické ICH^d</u>	<u>0,0</u>	<u>0,0</u>
<u>vyžadujúce masáž srdca</u>	<u>0,3</u>	<u>0,2</u>
<u>vyžadujúce chirurgický zásah</u>	<u>0,4</u>	<u>0,1</u>
<u>vyžadujúce transfúziu (>4 jednotky)</u>	<u>0,3</u>	<u>0,1</u>
<u>TIMI malé krvácanie^e</u>	<u>1,7</u>	<u>0,6</u>

^aOstatné štandardné liečby boli vhodne použité. Podľa Protokolu klinického skúšania, všetci pacienti mali denne užívať aspirín a udržiavaciu dávku prasugrelu.

^bAkákoľvek intrakraniálna hemorágia alebo akékoľvek klinicky zjavné krvácanie súvisiace s poklesom hemoglobínu ≥ 5 g/dl

^cŽivot ohrozujúca je podskupina TIMI veľkého krvácania a zahŕňa typy spomínané následne. Pacienti sa môžu počítať vo viac ako jednom riadku.

^dICH – intrakraniálna hemorágia (intracranial haemorrhage)

^eKlinicky zjavné krvácanie súvisiace s poklesom hemoglobínu ≥ 3 g/dl ale ≤ 5 g/dl

Tabuľkový prehľad nežiaducich účinkov

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

Veľmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$); menej časté ($\geq 1/1000$ až $< 1/100$);

zriedkavé ($\geq 1/10000$ až $< 1/1000$); veľmi zriedkavé ($< 1/10000$); neznáme (nemožno odhadnúť z dostupných údajov).

Tabuľka 2: Hemoragické a nehemoragické nežiaduce reakcie

Trieda orgánových systémov	Časté	Menej časté	Zriedkavé	Neznáme
<i>Poruchy krvi a lymfatického</i>	anémia		trombocytopenia	trombotická trombocytopenická

<i>systemu</i>				purpura (TTP) –pozri časť 4.4
<i>Poruchy imunitného systému</i>		hypersenzitivita vrátane angioedému		
<i>Poruchy oka</i>		krvácanie oka		
<i>Poruchy ciev</i>	hematóm			
<i>Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína</i>	epistaxa	hemoptýza		
<i>Poruchy gastrointestinálneho traktu</i>	gastrointestinálne krvácanie	retroperitoneálne krvácanie, rektálne krvácanie, prítomnosť krvi v stolici krvácanie z ďasien		
<i>Poruchy kože a podkožného tkaniva</i>	vyrážka ekchymóza			
<i>Poruchy obličiek a močových ciest</i>	hematúria			
<i>Celkové poruchy a reakcie v mieste podania</i>	hematóm v mieste vpichu krvácanie v mieste vpichu			
<i>Úrazy, otravy a komplikácie liečebného postupu</i>	pomliaždenina	post procedurálne krvácanie	podkožný hematóm	

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

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

* ICH = intrakraniálna hemorágia.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie prostredníctvom **národného systému hlásenia uvedeného v Prílohe V**.

4.9 Predávkovanie

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

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

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

Farmakodynamika

Prasugrel je inhibítor aktivácie a agregácie krvných doštičiek prostredníctvom ireverzibilnej väzby svojho aktívneho metabolitu na ADP receptory triedy P2Y₁₂ na krvných doštičkách. Keďže sa krvné

doštičky podieľajú na iniciácii a/alebo vývoji trombotických komplikácií aterosklerotického ochorenia, inhibícia funkcie krvných doštičiek môže viesť k zníženiu výskytu kardiovaskulárnych udalostí, akými sú úmrtie, infarkt myokardu alebo mozgová príhoda.

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

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

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

V štúdií s 276 ACS pacientmi podstupujúcimi PCI viedlo prestavenie z pôvodnej nasycovacej 600 mg dávky klopidogrelu alebo placebo podaných pri začatí hospitalizácie pred koronárnou angiografiou na nasycovaciu 60 mg dávku prasugrelu v čase perkutánnej koronárnej intervencie k podobnému zvýšeniu inhibície agregácie doštičiek počas 72 hodín trvania štúdie.

Účinnosť a bezpečnosť pri akútnom koronárnom syndróme (ACS)

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

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

Pacienti randomizovaní na podávanie prasugrelu (nasycovacia dávka 60 mg, po ktorej nasleduje 10 mg jedenkrát denne) alebo klopidogrelu (nasycovacia dávka 300 mg, po ktorej nasleduje 75 mg jedenkrát denne) boli liečení počas 14,5 mesiacov (medián) (maximálne 15 mesiacov s minimálne 6-mesačným sledovaním). Pacienti užívali tiež ASA (75 mg až 325 mg jedenkrát denne). Kritérium pre vylúčenie bolo používanie tienopyridínu v priebehu 5 dní pred náborom do štúdie. Podľa uváženia lekára boli podávané iné liečby, ako je heparín a inhibítory GP IIb/IIIa. Približne 40 % pacientov (v každej liečebnej skupine) užívalo inhibítory GP IIb/IIIa na podporu PCI (nie sú k dispozícii žiadne informácie o použítom type inhibítora GP IIb/IIIa). Približne 98 % pacientov (v každej liečebnej

skupine) užívalo antitrombíny (heparín, heparín s nízkou molekulovou hmotnosťou, bivalirudín alebo inú látku) priamo na podporu PCI.

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

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

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

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

Tabuľka 3: Pacienti s cieľovými udalosťami v primárnej analýze TRITON

Cieľové udalosti	prasugrel + ASA (N=6 813) %	klopidogrel +ASA (N=6 795) %	Pomer rizika (HR) (95 % CI)	p- hodnota
Všetky ACS			0,812 (0,732; 0,902)	<0,001
Primárne kombinované cieľové udalosti Kardiovaskulárne (KV) úmrtie, nefatálny IM alebo nefatálna mozgová príhoda	9,4	11,5		
Primárne individuálne cieľové udalosti				
KV úmrtie	2,0	2,2	0,886 (0,701; 1,118)	0,307
Nefatálny IM	7,0	9,1	0,757 (0,672; 0,853)	<0,001
Nefatálna mozgová príhoda	0,9	0,9	1,016 (0,712; 1,451)	0,930
UA/NSTEMI	(N=5 044)	(N=5 030)		
Primárne kombinované cieľové udalosti	%	%		
KV úmrtie, nefatálny IM alebo nefatálna mozgová príhoda	9,3	11,2	0,820 (0,726; 0,927)	0,002
KV úmrtie	1,8	1,8	0,979 (0,732; 1,309)	0,885
Nefatálny IM	7,1	9,2	0,761 (0,663; 0,873)	<0,001
Nefatálna mozgová príhoda	0,8	0,8	0,979 (0,633; 1,513)	0,922
STEMI	(N=1 769)	(N=1 765)		
Primárne kombinované cieľové udalosti	%	%		
KV úmrtie, nefatálny IM alebo nefatálna	9,8	12,2	0,793 (0,649; 0,968)	0,019

Cieľové udalosti	prasugrel + ASA	klopidogrel +ASA	Pomer rizika (HR) (95 % CI)	p- hodnota
mozgová príhoda				
KV úmrtie	2,4	3,3	0,738 (0,497; 1,094)	0,129
Nefatálny IM	6,7	8,8	0,746 (0,588; 0,948)	0,016
Nefatálna mozgová príhoda	1,2	1,1	1,097 (0,590; 2,040)	0,770

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

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

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

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

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

V 30-mesačnej štúdiu (TRILOGY-ACS) s 9326 pacientmi s UA/NSTEMI ACS liečenými konzervatívne bez revaskularizácie (neschválená indikácia), prasugrel v porovnaní s klopidogrelom významne neznižoval frekvenciu zlúčeného cieľového parametra kardiovaskulárneho úmrtia, infarktu myokardu alebo mozgovej mŕtvice. Výskyt rozsiahleho krvácania TIMI (vrátane život ohrozujúceho, fatálneho a intrakraniálneho) bol podobný u pacientov liečených prasugrelom aj klopidogrelom. Pacienti vo veku ≥ 75 rokov alebo pacienti s telesnou hmotnosťou nižšou ako 60 kg ($N = 3022$) boli randomizovaní na liečbu 5 mg prasugrelu. Rovnako ako u pacientov vo veku < 75 rokov alebo pacientov s telesnou hmotnosťou ≥ 60 kg liečených 10 mg prasugrelu nebol rozdiel v kardiovaskulárnych parametroch medzi 5 mg prasugrelu a 75 mg klopidogrelu. Výskyt rozsiahleho krvácania bol podobný u pacientov liečených 5 mg prasugrelu a pacientov liečených 75 mg klopidogrelu. 5 mg prasugrelu vykazovalo vyšší protidoštičkový účinok oproti 75 mg klopidogrelu. U pacientov vo veku ≥ 75 rokov a pacientov s telesnou hmotnosťou < 60 kg sa má prasugrel používať so zvýšenou opatrnosťou (pozri body 4.2, 4.4 a 4.8).

V 30-dennej štúdiu (ACCOAST) so 4033 NSTEMI pacientmi so zvýšeným troponínom, ktorí mali naplánovanú koronárnu angiografiu a následne PCI od 2 do 48 hodín po randomizácii, pacienti, ktorí dostali 30 mg nasycovaciu dávku prasugrelu v priemere 4 hodiny pred koronárnou angiografiou a následne 30 mg nasycovaciu dávku počas PCI ($n = 2037$) mali zvýšené riziko periprocedurálneho

krvácania nesúvisiaceho s CABG v porovnaní s pacientmi, ktorí dostali 60 mg nasycovacuú dávku počas PCI (n = 1996). Konkrétne prasugrel významne neznižoval frekvenciu kombinovaného koncového ukazovateľa kardiovaskulárneho (CV) úmrtia, infarktu myokardu (MI), mozgovej mŕtvice, urgentnej revaskularizácie (UR) alebo užívania inhibítorov glykoproteínu (GP) IIb/IIIa ako záchrannej liečby do 7 dní od randomizácie u subjektov užívajúcich prasugrel pred koronárnou angiografiou v porovnaní s pacientmi užívajúcimi celú nasycovacuú dávku počas PCI, miera výskytu kľúčového parametra bezpečnosti pre všetky druhy významného krvácania pri TIMI (prípady CABG a non-CABG) počas 7 dní od randomizácie u všetkých liečených pacientov bola podstatne vyššia u tých pacientov, ktorým bol prasugrel podávaný pred koronárnou angiografiou, v porovnaní s pacientmi, ktorí dostali úplnú nasycovacuú dávku prasugrelu počas PCI. Preto u pacientov s UA/NSTEMI, ktorí podstupia koronárnou angiografiu v priebehu 48 hodín od prijatia sa má nasycovacuú dávka podať počas PCI (pozri časti 4.2, 4.4 a 4.8).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

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

Absorpcia

Absorpcia a metabolizmus prasugrelu sú rýchle, pričom maximálna plazmatická koncentrácia (C_{max}) aktívneho metabolitu sa dosahuje približne o 30 minút. Expozícia (AUC) aktívneho metabolitu sa zvyšuje úmerne s dávkou v terapeutickom rozmedzí. V štúdií so zdravými dobrovoľníkmi jedlo s vysokým obsahom tuku a kalórií neovplyvňovalo AUC aktívneho metabolitu, ale C_{max} bolo znížené o 49 % a čas do dosiahnutia C_{max} (T_{max}) bol predĺžený z 0,5 na 1,5 hodiny. V štúdií TRITON sa Efient podával bez ohľadu na jedlo. Preto sa Efient môže podávať bez ohľadu na jedlo; podávanie nasycovacej dávky prasugrelu nalačno však môže vyvolať oveľa rýchlejší nástup účinku (pozri časť 4.2).

Distribúcia

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

Metabolizmus

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

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

Eliminácia

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

Špeciálne populácie:

Starší pacienti: V štúdií so zdravými jedincami vo vekovom rozmedzí 20 až 80 rokov nemal vek žiadny významný vplyv na farmakokinetiku prasugrelu ani na jeho inhibíciu agregácie doštičiek. V rozsiahlej klinickej štúdií fázy 3 bola priemerná odhadovaná expoziícia (AUC) aktívneho metabolitu o 19 % vyššia u veľmi starých pacientov (vo veku ≥ 75 rokov) v porovnaní s jedincami vo veku < 75 rokov. Prasugrel sa má používať s opatrnosťou u pacientov vo veku ≥ 75 rokov vzhľadom na možné riziko krvácania u tejto populácie pacientov (pozri časti 4.2 a 4.4). V štúdií s jedincami so stabilizovanou aterosklerózou bola stredná hodnota AUC aktívneho metabolitu u pacientov vo veku ≥ 75 rokov užívajúcich 5 mg prasugrelu približne polovičná oproti pacientom vo veku < 65 rokov

užívajúcich 10 mg prasugrelu a protidoštičkový účinok 5 mg sa znížil, avšak neinferiórny v porovnaní s 10 mg dávkou.

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

Poškodenie funkcie obličiek: U pacientov s poškodením funkcie obličiek, vrátane pacientov s terminálnym štádiom ochorenia obličiek (ESRD), nie je potrebná žiadna úprava dávky. Farmakokinetika prasugrelu a jeho inhibícia agregácie doštičiek je podobná u pacientov so stredne závažným poškodením funkcie obličiek (GFR 30–<50 ml/min/1,73 m²) ako u zdravých jedincov. Inhibícia agregácie doštičiek sprostredkovaná prasugrelom bola podobná u zdravých jedincov aj u pacientov s ESRD, ktorí vyžadovali hemodialýzu, hoci C_{max} aktívneho metabolitu sa znížilo o 51 % a AUC o 42 % u pacientov s ESRD.

Telesná hmotnosť: Priemerná expozícia (AUC) aktívneho metabolitu prasugrelu je približne o 30 až 40 % vyššia u zdravých jedincov a u pacientov s telesnou hmotnosťou < 60 kg v porovnaní s pacientmi s telesnou hmotnosťou ≥ 60 kg. Prasugrel sa má používať s opatrnosťou u pacientov s telesnou hmotnosťou < 60 kg vzhľadom na možné riziko krvácania u tejto populácie pacientov (pozri časť 4.4). V štúdií s jedincami so stabilizovanou aterosklerózou bola stredná hodnota AUC aktívneho metabolitu u pacientov s telesnou hmotnosťou < 60 kg užívajúcich 5 mg prasugrelu o 38 % nižšia ako u pacientov s telesnou hmotnosťou ≥ 60 kg užívajúcich 10 mg prasugrelu a protidoštičkový účinok bol podobný u 5 mg aj 10 mg dávky.

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

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

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

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

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

Toxikologické štúdie embryofetálneho vývoja u potkanov a králikov nepreukázali žiadny dôkaz o malformáciách spôsobených prasugrelom. Pri veľmi vysokej dávke (> 240-násobok odporúčanej dennej udržiavacej dávky u ľudí na mg/m²), ktorá vyvoláva účinky na telesnú hmotnosť v tehotenstve a/alebo konzumáciu jedla, sa pozorovalo malé zníženie telesnej hmotnosti potomstva (v porovnaní s kontrolami). V prenatálnych a postnatálnych štúdiách u potkanov nemala liečba v tehotenstve žiadny vplyv na správanie a reprodukčný vývoj potomstva pri dávkach až do expozície, ktorá je 240-násobkom odporúčanej dennej udržiavacej dávky u ľudí (v mg/m²).

V dvojročnej štúdií s potkanmi sa nepozorovali žiadne tumory súvisiace s týmto liečivom pri expozíciách prasugrelu vyšších ako je 75-násobok odporúčaných terapeutických expozícií u ľudí (na

základe plazmatických expozícií aktívnych a hlavných cirkulujúcich metabolitov u ľudí). Výskyt tumorov bol zvýšený (hepatocelulárne adenómy) u myší vystavených vysokým dávkam (>75-násobku expozície u ľudí) po dobu 2 rokov, avšak považovalo sa to za sekundárny účinok indukcie enzýmov navodený prasugrelom. V literatúre je dobre zdokumentovaná súvislosť tumorov pečene a indukcie enzýmov navodenej liečivom, ktorá je špecifická pre hlodavce. Zvýšenie výskytu tumorov pečene pri podávaní prasugrelu u myší sa nepovažuje za významnú hrozbu pre ľudí.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Jadro tablety:

Mikrokryštalická celulóza

Manitol (E421)

Sodná soľ kroskarmelózy

Hypromelóza (E464)

Magnéziumstearát

Filmotvorná vrstva:

Monohydrát laktózy

Hypromelóza (E464)

Oxid titaničitý (E171)

Triacetín (E1518)

Červený oxid železitý (E172)

Žltý oxid železitý (E172)

Mastenec

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

2 roky

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

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

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Blistre z hliníkovej fólie v škatuliach po 14, 28, 30, 30 (x1), 56, 84, 90 (x1) a 98 tabliet.

Nie všetky veľkosti balenia musia byť uvedené na trh.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu

Žiadne zvláštne požiadavky.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI

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

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

EU/1/08/503/008
EU/1/08/503/009
EU/1/08/503/010
EU/1/08/503/011
EU/1/08/503/012
EU/1/08/503/013
EU/1/08/503/014
EU/1/08/503/016

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/ PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 25. februára 2009

Dátum posledného predĺženia registrácie: 13. novembra 2013

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

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