

PŘÍLOHA I

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Efient 10 mg potahované tablety.

Efient 5 mg potahované tablety.

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Efient 10 mg:

Jedna tableta obsahuje prasugrelum 10 mg (jako hydrochlorid).

Pomocné látky se známým účinkem

Jedna tableta obsahuje 2,1 mg laktózy.

Efient 5 mg:

Jedna tableta obsahuje prasugrelum 5 mg (jako hydrochlorid).

Pomocné látky se známým účinkem

Jedna tableta obsahuje 2,7 mg laktózy.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Potahovaná tableta (tableta).

Efient 10 mg:

Béžová tableta ve tvaru oboustranné šipky, na jedné straně vyraženo „10 MG” a na druhé straně „4759”.

Efient 5 mg:

Žlutá tableta ve tvaru oboustranné šipky, na jedné straně vyraženo „5 MG” a na druhé straně „4760”.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Přípravek Efient, podávaný současně s kyselinou acetylsalicylovou (ASA), je indikován k prevenci aterotrombotických příhod u dospělých pacientů s akutním koronárním syndromem (t.j. nestabilní anginou pectoris, infarktem myokardu bez elevace ST segmentu [NAP/NSTEMI] nebo infarktem myokardu s elevací ST segmentu [STEMI]), kteří podstupují primární nebo elektivní perkutánní koronární intervenci (PCI).

Další informace viz bod 5.1.

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Dospělí

Podávání přípravku Efient se má zahájit jednorázovou nasycovací dávkou 60 mg a pak pokračovat dávkou 10 mg podávanou jednou denně. U pacientů s NAP/NSTEMI podstupujících koronární angiografii v průběhu 48 hodin po přijetí má být podána pouze nasycovací dávka v době PCI (viz bod 4.4, 4.8 a 5.1). Pacienti užívající Efient by měli zároveň užívat denně ASA (75 mg až 325 mg).

U pacientů s akutním koronárním syndromem (ACS), kteří jsou léčeni PCI, by mohlo předčasné vysazení jakéhokoli protideštičkového léku, včetně přípravku Efient, vést ke zvýšenému riziku trombózy, infarktu myokardu nebo úmrtí v důsledku základního onemocnění. Doporučuje se trvání léčby až po dobu 12 měsíců, pokud není ukončení léčby přípravkem Efient klinicky indikováno (viz body 4.4 a 5.1).

Pacienti ve věku ≥ 75 let

Užívání přípravku Efient u pacientů ve věku ≥ 75 let se zpravidla nedoporučuje. Pokud po pečlivém vyhodnocení individuálního poměru prospěchu a rizika ošetřující lékař považuje léčbu ve věkové skupině ≥ 75 let za nezbytnou (viz bod 4.4), má být po jednorázové nasycovací dávce 60 mg předepsána udržovací dávka 5 mg. Pacienti starší 75 let mají vyšší citlivost ke krvácení a vyšší expozici k aktivnímu metabolitu prasugrelu (viz body 4.4, 4.8, 5.1 a 5.2).

Pacienti s tělesnou hmotností <60 kg

Efient se má podat jako jednorázová nasycovací dávka 60 mg a pak pokračovat dávkou 5 mg jednou denně. Udržovací dávka 10 mg se nedoporučuje. Je to kvůli zvýšené expozici aktivnímu metabolitu prasugrelu a zvýšenému riziku krvácení u pacientů s tělesnou hmotností <60 kg oproti pacientům vážícím ≥ 60 kg, pokud se podává dávka 10 mg jednou denně (viz body 4.4, 4.8 a 5.2).

Porucha funkce ledvin

U pacientů s poruchou funkce ledvin, včetně pacientů s terminálním onemocněním ledvin, není nutná žádná úprava dávky (viz bod 5.2). U pacientů s poruchou funkce ledvin jsou terapeutické zkušenosti omezené (viz bod 4.4).

Porucha funkce jater

U osob s lehkou až středně těžkou poruchou funkce jater (Child Pugh třída A a B) není nutná žádná úprava dávky (viz bod 5.2). U pacientů s lehkou až středně těžkou poruchou funkce jater jsou terapeutické zkušenosti omezené (viz bod 4.4). Přípravek Efient je kontraindikován u pacientů s těžkou poruchou funkce jater (Child Pugh třída C).

Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost přípravku Efient u dětí ve věku do 18 let nebyla stanovena. U dětí se srpkovitou anémií jsou dostupné pouze omezené údaje.

Způsob podání

K perorálnímu podání. Přípravek Efient je možné podávat nezávisle na jídle. Podání nasycovací dávky 60 mg prasugrelu nalačno může vést k rychlejšímu nástupu účinku (viz bod 5.2). Tableta se nemá drtit ani lámat.

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku tohoto přípravku uvedenou v bodě 6.1.
Aktivní patologické krvácení.

Anamnéza cévní mozkové příhody nebo tranzitorní ischemické ataky (TIA).

Těžká porucha funkce jater (Child Pugh třída C).

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Riziko krvácení

Mezi kritérii pro vyloučení z klinického hodnocení fáze 3 (TRITON) byly zvýšené riziko krvácení; anemie; trombocytopenie; anamnéza patologického intrakraniálního nálezu. U pacientů s akutními koronárními syndromy, kteří podstupovali PCI a byli léčeni přípravky Efient a ASA, se zvyšovalo riziko závažného i nezávažného krvácení podle klasifikačního systému TIMI. Užívání přípravku Efient u pacientů se zvýšeným rizikem krvácení by se proto mělo zvažovat pouze tehdy, pokud lze usuzovat, že příznivý efekt prevence ischemických příhod převáží nad rizikem závažného krvácení. Tato záležitost se týká zejména pacientů:

- ≥ 75 let věku (viz níže).
- se sklonem ke krvácení (např. kvůli nedávnému úrazu, nedávno prodělané operaci, nedávnému nebo opakovanému gastrointestinálním krvácení nebo aktivnímu peptickému vředu).
- s tělesnou hmotností < 60 kg (viz body 4.2 a 4.8). U těchto pacientů se nedoporučuje udržovací dávka 10 mg. Měla by se podávat udržovací dávka 5 mg.
- se současným užíváním léčivých přípravků, které mohou zvyšovat riziko krvácení, včetně perorálních antikoagancií, klopidogrelu, nesteroidních antiflogistik (NSAID) a fibrinolytik.

U pacientů s aktivním krvácením, u kterých je vyžadováno zrušení farmakologického účinku přípravku Efient, může být vhodná transfuze krevních destiček.

Užívání přípravku Efient u pacientů ve věku ≥ 75 let se zpravidla nedoporučuje a mělo by probíhat s opatrností pouze poté, kdy předepisující lékař po pečlivém zvážení individuálního poměru prospěchu a rizika usoudí, že příznivé účinky v rámci prevence ischemických příhod budou převažovat nad rizikem závažného krvácení. V klinickém hodnocení fáze 3 měli tito pacienti oproti pacientům ve věku < 75 zvýšené riziko krvácení, včetně fatálního. Pokud je přípravek Efient těmto pacientům předepsán, měla by se podávat nižší udržovací dávka 5 mg; udržovací dávka 10 mg se nedoporučuje (viz body 4.2 a 4.8).

U pacientů s poruchou funkce ledvin (včetně terminálního stádia renálního selhání) a u pacientů se středně těžkou poruchou funkce jater jsou terapeutické zkušenosti omezené. U těchto pacientů může být zvýšené riziko krvácení. U těchto pacientů by se proto měl prasugrel užívat s opatrností.

Pacienti by měli být informováni, že zástava krvácení může při užívání prasugrelu (v kombinaci s ASA) trvat déle než obvykle a že by měli hlásit jakékoli (místem nebo trváním) neobvyklé krvácení svému lékaři.

Riziko krvácení spojené s načasováním nasycovací dávky u NSTEMI

V klinickém hodnocení u pacientů s NSTEMI (studie ACCOAST), kde byla u pacientů plánována koronární angiografie v průběhu 2 až 48 hodin po randomizaci, nasycovací dávka prasugrelu podaná v průměru 4 hodiny před koronární angiografií zvýšila riziko velkého a malého krvácení během výkonu v porovnání s nasycovací dávkou podanou v době PCI. Z tohoto důvodu má být u pacientů s NAP/NSTEMI, u kterých je prováděna koronární angiografie do 48 hodin po přijetí, podána nasycovací dávka v době PCI (viz body 4.2, 4.8 a 5.1).

Operace

Pacienti by měli být poučeni o nutnosti informovat před plánováním jakékoli operace a před podáním jakéhokoli nového léčivého přípravku lékaře a dentisty o skutečnosti, že užívají prasugrel. Pokud se pacient chystá na plánovanou operaci a protidestičkový účinek není žádoucí, Efient by se měl vysadit minimálně 7 dní před zákrokem. U pacientů podstupujících operaci CABG během 7 dní po vysazení prasugrelu může docházet k častějšímu (3násobné zvýšení frekvence výskytu) a závažnějšímu krvácení (viz bod 4.8). U pacientů, u kterých nebyla ujasněna anatomie koronárního řečiště a u kterých existuje možnost urgentní CABG, by se mělo pečlivě zvážit příznivé působení prasugrelu i jeho rizika.

Hypersenzitivita včetně angioedému

Byly hlášeny hypersenzitivní reakce včetně angioedému u pacientů užívajících prasugrel, včetně pacientů s předchozí hypersenzitivní reakcí na klopidoogrel. U pacientů se známou alergií na thienopyridiny se doporučuje sledovat příznaky hypersensitivity (viz bod 4.8).

Trombotická trombocytopenická purpura (TTP)

Při užívání prasugrelu byla hlášena TTP. TTP je závažné onemocnění, které vyžaduje rychlou léčbu.

Laktóza

Pacienti se vzácnými dědičnými problémy jako je nesnášenlivost galaktózy, vrozený nedostatek laktázy nebo porucha vstřebávání glukózy-galaktózy by neměli Efient užívat.

Morfin a další opioidy

U pacientů, kteří dostávali současně prasugrel a morfin, byla pozorována snížená účinnost prasugrelu (viz bod 4.5).

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Warfarin:

Současné podávání přípravku Efient s jinými kumarinovými deriváty než warfarin nebylo studováno. Kvůli možnosti zvýšení rizika krvácení by se měly warfarin (nebo jiné kumarinové deriváty) a prasugrel současně podávat jen s opatrností (viz bod 4.4).

Nesteroidní antiflogistika (NSAID):

Současné podávání s dlouhodobě užívanými NSAID nebylo studováno. Kvůli možnosti zvýšení rizika krvácení by se chronicky užívaná NSAID (včetně inhibitorů COX-2) a Efient měly současně podávat pouze s opatrností (viz bod 4.4).

Efient lze současně podávat s léčivými přípravky metabolizovanými enzymy cytochromu P450 (včetně statinů) nebo s léčivými přípravky, které indukují nebo inhibují enzymy cytochromu P450. Efient je také možné podávat současně s ASA, heparinem, digoxinem a léčivými přípravky, který zvyšují žaludeční pH, včetně inhibitorů protonové pumpy a H₂ blokátorů. Efient sice nebyl studován ve specifických studiích zaměřených na interakce, byl ale v klinickém hodnocení fáze 3 podáván současně s nízkomolekulárním heparinem, bivalirudinem a inhibitory GP IIb/IIIa (nejsou k dispozici žádné informace o druhu použitého inhibitoru GP IIb/IIIa), aniž by se prokázaly klinicky významné nežádoucí interakce.

Účinky jiných léčivých přípravků na Efient

Kyselina acetylsalicylová:

Efient se má podávat současně s kyselinou acetylsalicylovou (ASA). Ačkoliv je možná farmakodynamická interakce s ASA, která vede ke zvýšenému riziku krvácení, průkaz účinnosti a bezpečnosti prasugrelu pochází od pacientů současně léčených ASA.

Heparin:

Jednotlivá bolusová nitrožilní dávka nefrakcionovaného heparinu (100 U/kg) významně nezměnila prasugrelem zprostředkovanou inhibici agregace destiček. Stejně tak prasugrel významně neměnil vliv heparinu na koagulační parametry. Oba léčivé přípravky tedy lze podávat současně. Pokud se Efient podává současně s heparinem, je možné zvýšení rizika krvácení.

Statiny:

Atorvastatin (80 mg denně) neměnil farmakokinetiku prasugrelu a jeho inhibici destičkové agregace. U statinů, které jsou substráty CYP3A, se tedy nepředpokládá, že by nějak ovlivňovaly farmakokinetiku prasugrelu nebo inhibici agregace destiček tímto přípravkem.

Léčivé přípravky, které zvyšují žaludeční pH:

Denní současné podávání ranitidinu (H_2 blokátor) nebo lansoprazolu (inhibitor protonové pumpy) neměnilo AUC ani T_{max} aktivního metabolitu prasugrelu, ale ranitidin snižoval jeho C_{max} o 14 % a lansoprazol o 29 %. V klinickém hodnocení fáze 3 byl Efient aplikován bez ohledu na současné podávání inhibitoru protonové pumpy nebo H_2 blokátoru. Podání nasycovací dávky 60 mg prasugrelu bez současné aplikace inhibitorů protonové pumpy může vést k rychlejšímu nástupu účinku.

Inhibitory CYP3A:

Ketokonazol (400 mg denně), selektivní a silný inhibitor CYP3A4 a CYP3A5, neovlivňoval prasugrelem zprostředkovanou inhibici destičkové agregace či AUC a T_{max} aktivního metabolitu prasugrelu, ale snižoval jeho C_{max} o 34 % až 46 %. U inhibitorů CYP3A, jako jsou azolová antimykotika, inhibitory HIV proteázy, klaritromycin, telitromycin, verapamil, diltiazem, indinavir, ciprofloxacin a grepová šťáva, se proto nepředpokládá, že by měly významný vliv na farmakokinetiku aktivního metabolitu.

Léky indukující enzymy cytochromu P450:

Rifampicin (600 mg denně), silný induktor CYP3A a CYP2B6 a induktor CYP2C9, CYP2C19 a CYP2C8, významně neměnil farmakokinetiku prasugrelu. U známých induktorů CYP3A, jako je rifampicin, karbamazepin a jiné induktory enzymů cytochromu P450 se tedy nepředpokládá, že by významně ovlivňovaly farmakokinetiku aktivního metabolitu.

Morfín a další opioidy:

U pacientů s akutním koronárním syndromem, kteří byli léčeni morfinem, byla pozorována zpožděná a snížená expozice vůči perorálním inhibitorům P2Y₁₂ včetně prasugrelu a jeho metabolitů. Tato interakce může být spojena se sníženou gastrointestinální motilitou a může se týkat i dalších opioidů. Klinická relevance není známa, ale data naznačují potenciál ke snížení účinnosti prasugrelu u pacientů, kterým je současně podáván prasugrel a morfin. U pacientů s akutním koronárním syndromem, u kterých nemůže být morfin vynechán a rychlá inhibice P2Y₁₂ je považována za klíčovou, lze zvážit parenterální použití inhibitoru P2Y₁₂.

Účinky přípravku Efient na jiné léčivé přípravky

Digoxin:

Prasugrel nemá žádný klinicky významný vliv na farmakokinetiku digoxinu.

Léčivé přípravky metabolizované enzymem CYP2C9:

Prasugrel neinhiboval CYP2C9, neovlivňoval tedy ani farmakokinetiku S-warfarinu. Kvůli možnému zvýšení rizika krvácení by se warfarin a Efient měly současně podávat s opatrností (viz bod 4.4).

Léčivé přípravky metabolizované enzymem CYP2B6:

Prasugrel je slabý inhibitor CYP2B6. U zdravých subjektů prasugrel snižoval o 23 % expozici hydroxybupropionu, metabolitu bupropionu, jehož tvorbu katalyzuje enzym CYP2B6. Tento účinek bude mít pravděpodobný klinický význam pouze tehdy, pokud by byl prasugrel podáván současně s léčivými přípravky, u kterých je CYP2B6 jedinou metabolickou cestou a které mají úzké terapeutické okno (např. cyklofosfamid, efavirenz).

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

U těhotných nebo kojících žen nebylo provedeno žádné klinické hodnocení.

Těhotenství

Studie na zvířatech nenaznačují přímé ani nepřímé škodlivé účinky na průběh těhotenství, embryonální/fetální vývoj, porod nebo postnatální vývoj (viz bod 5.3). Protože reprodukční studie na zvířatech nebývají vždy směrodatné pro předpovídání reakce u lidí, Efient by se měl v průběhu těhotenství užívat, pouze pokud potenciální příznivý vliv na matku ospravedlní potenciální riziko pro plod.

Kojení

Není známo, zda se prasugrel vylučuje do lidského mateřského mléka. Studie na zvířatech prokázaly vylučování prasugrelu do mateřského mléka. Užívání prasugrelu v průběhu kojení se nedoporučuje.

Fertilita

Prasugrel při perorálních dávkách až do 240násobku doporučené denní lidské udržovací dávky (stanoveno v mg/m^2) nijak neovlivňoval fertilitu potkaních samců a samic.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

U prasugrelu se předpokládá, že nemá žádný nebo že má jen zanedbatelný vliv na schopnost řídit a obsluhovat stroje.

4.8 Nežádoucí účinky

Souhrn bezpečnostního profilu

Bezpečnost pacientů s akutním koronárním syndromem, kteří podstupují PCI, byla hodnocena v jednom klinickém hodnocení kontrolovaném klopido-grelem (TRITON), ve kterém bylo prasugrelem léčeno 6741 pacientů nasycovací dávka 60 mg a udržovací dávka 10 mg jednou denně po průměrnou dobu 14,5 měsíce (5802 pacientů bylo léčeno po 6 měsíců, 4136 pacientů bylo léčeno po více než 1 rok). Podíl těch, u kterých byla terapie vysazena pro nežádoucí účinky, byl u prasugrelu 7,2 % a u klopido-grelu 6,3 %. Nejčastějším nežádoucím účinkem vedoucím k vysazení léčiva bylo u obou přípravků krvácení (2,5 % u prasugrelu a 1,4 % u klopido-grelu).

Krvácení

Krvácení nesouvisející s koronárním by-passem (CABG)

Podíl pacientů, u kterých došlo v klinickém hodnocení TRITON ke krvácení nesouvisejícímu s CABG, ukazuje tabulka 1. Incidence závažného krvácení nesouvisejícího s CABG (dle kritérií TIMI), včetně život ohrožujícího a fatálního krvácení, jakož i nezávažného krvácení dle TIMI, byla v populaci s NAP/NSTEMI i v celé populaci s ACS statisticky významně vyšší u subjektů léčených prasugrelem než u subjektů léčených klopido-grelem. V populaci se STEMI nebyl zaznamenán žádný významný rozdíl. Nejčastějším místem spontánního krvácení byl gastrointestinální trakt (výskyt u prasugrelu 1,7 % a u klopido-grelu 1,3 %); nejčastějším místem provokovaného krvácení bylo místo vpichu do arterie (výskyt u prasugrelu 1,3 % a u klopido-grelu 1,2 %).

Tabulka 1: Incidence krvácení nesouvisejícího s CABG^a (% pacientů)

Příhoda	Všechny ACS		NAP/NSTEMI		STEMI	
	Prasugrel ^b +ASA (N=6741)	Klopidogrel ^b +ASA (N=6716)	Prasugrel ^b +ASA (N=5001)	Klopidogrel ^b +ASA (N=4980)	Prasugrel ^b +ASA (N=1740)	Klopidogrel ^b +ASA (N=1736)
Závažné krvácení dle TIMI ^c	2,2	1,7	2,2	1,6	2,2	2,0
Život ohrožující ^d	1,3	0,8	1,3	0,8	1,2	1,0
Fatální	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
Vyžadující inotropika	0,3	0,1	0,3	0,1	0,3	0,2
Vyžadující chirurgický zákrok	0,3	0,3	0,3	0,3	0,1	0,2
Vyžadující transfúzi (≥4 jednotky)	0,7	0,5	0,6	0,3	0,8	0,8
Nezávažné krvácení dle TIMI ^f	2,4	1,9	2,3	1,6	2,7	2,6

a Centrálně posuzované příhody, definované kritérii Studijní skupiny pro trombolýzu u infarktu myokardu (Thrombolysis in Myocardial Infarction, TIMI).

b Pokud to bylo vhodné, použily se jiné standardní možnosti léčby.

c Jakékoli intrakraniální krvácení nebo jakékoli klinicky zjevné krvácením spojené s poklesem hemoglobinu o ≥5 g/dl.

d Život ohrožující krvácení je podskupinou závažných krvácení dle TIMI a zahrnuje níže uvedené druhy krvácení. Pacienti mohou spadat do více než jedné kategorie.

e ICH=intrakraniální krvácení.

f Klinicky zjevné krvácení spojené s poklesem hemoglobinu o ≥3 g/dl, ale <5 g/dl.

Pacienti ve věku ≥ 75 let

Výskyt závažného nebo nezávažného krvácení dle TIMI, nesouvisejícího s CABG:

Věk	Prasugrel 10 mg	Klopidogrel 75 mg
≥75 let (N=1785)*	9,0 % (1,0 % fatálních)	6,9 % (0,1 % fatálních)
<75 let (N=11672)*	3,8 % (0,2 % fatálních)	2,9 % (0,1 % fatálních)
<75 let (N=7180)**	2,0 % (0,1 % fatálních) ^a	1,3 % (0,1 % fatálních)
	Prasugrel 5 mg	Klopidogrel 75 mg
≥75 let (N=2060)**	2,6 % (0,3 % fatálních)	3,0 % (0,5 % fatálních)

* Studie TRITON u pacientů s ACS podstupujících PCI

** Studie TRILOGY-ACS u pacientů nepodstupujících PCI (viz bod 5.1):

^a 10 mg prasugrel; 5 mg prasugrel v případě tělesné hmotnosti <60 kg

Pacienti < 60 kg

Výskyt závažného nebo nezávažného krvácení dle TIMI, nesouvisejícího s CABG:

Tělesná hmotnost	Prasugrel 10 mg	Klopido­grel 75 mg
<60 kg (N=664)*	10,1 % (0 % fatálních)	6,5 % (0,3 % fatálních)
≥60 kg (N=12672)*	4,2 % (0,3 % fatálních)	3,3 % (0,1 % fatálních)
≥60 kg (N=7845)**	2,2 % (0,2 % fatálních) ^a	1,6 % (0,2 % fatálních)
	Prasugrel 5 mg	Klopido­grel 75 mg
<60 kg (N=1394)**	1,4 % (0,1 % fatálních)	2,2 % (0,3 % fatálních)

* Studie TRITON u pacientů s ACS podstupujících PCI

** Studie TRILOGY-ACS u pacientů nepodstupujících PCI (viz bod 5.1):

^a 10 mg prasugrel; 5 mg prasugrel v případě věku ≥75 let

Pacienti ≥ 60 kg ve věku <75 let

U pacientů s tělesnou hmotností ≥60 kg a ve věku <75 let byl výskyt závažného nebo nezávažného krvácení dle TIMI, nesouvisejícího s CABG, u prasugrelu 3,6 % a u klopido­grelu 2,8 %; výskyt fatálního krvácení byl u prasugrelu 0,2 % a u klopido­grelu 0,1 %.

Krvácení související s CABG

V klinickém hodnocení fáze 3 podstoupilo CABG během hodnocení 437 pacientů. Mezi těmito pacienty byla incidence závažného nebo nezávažného krvácení dle TIMI, které souviselo s CABG, v prasugrelové skupině 14,1 % a v klopido­grelové skupině 4,5 %. Vyšší riziko krvácivých příhod u subjektů léčených prasugrelem přetrvávalo až 7 dní od poslední dávky zkoušeného léčiva. U pacientů, kterým byl podáván jejich thienopyridin během 3 dnů před provedením CABG, byla frekvence závažného nebo nezávažného krvácení dle TIMI 26,7 % (12 ze 45 pacientů) ve skupině s prasugrelem, ve srovnání s 5,0 % (3 z 60 pacientů) v klopido­grelové skupině. U pacientů, kterým byla jejich poslední dávka thienopyridinu podána během 4 až 7 dní před CABG, se frekvence snížila na 11,3 % (9 z 80 pacientů) v prasugrelové skupině a na 3,4 % (3 z 89 pacientů) v klopido­grelové skupině. Po uplynutí 7 dní od vysazení léčiva byl pozorovaný výskyt krvácení souvisejícího s CABG v obou léčených skupinách obdobný (viz bod 4.4).

Riziko krvácení spojené s načasováním nasycovací dávky u NSTEMI

V klinickém hodnocení u pacientů s NSTEMI (studie ACCOAST), kde byla u pacientů plánována koronární angiografie v průběhu 2 až 48 hodin po randomizaci, došlo u subjektů s nasycovací dávkou 30 mg podanou v průměru 4 hodiny před koronární angiografií a následovanou 30 mg podanými v době PCI ke zvýšení rizika krvácení nesouvisejícího s CABG během výkonu a neprojevil se žádný další přínos v porovnání s pacienty s nasycovací dávkou 60 mg podanou v době PCI (viz body 4.2 a 4.4). Incidence krvácení nesouvisejících s CABG dle TIMI pacientů během 7dní jsou následující:

Nežádoucí účinek	Prasugrel před koronární angiografií ^a (N=2037) %	Prasugrel v době PCI ^a (N=1996) %
Velké krvácení dle TIMI ^b	1,3	0,5
Život ohrožující ^c	0,8	0,2
Fatální	0,1	0,0
Symptomatické ICH ^d	0,0	0,0
Vyžadující inotropika	0,3	0,2
Vyžadující chirurgický zákrok	0,4	0,1
Vyžadující transfúzi (≥4 jednotky)	0,3	0,1
Malé krvácení dle TIMI ^{f e}	1,7	0,6

^a Pokud to bylo vhodné, použily se jiné standardní možnosti léčby. Dle protokolu klinického hodnocení byl všem pacientům podáván aspirin a denní udržovací dávky prasugrelu.

^b Jakékoli intrakraniální krvácení nebo jakékoli klinicky zjevné krvácením spojené s poklesem hemoglobinu o ≥ 5 g/dl.

^c Život ohrožující krvácení je podskupinou velkých krvácení dle TIMI a zahrnuje níže uvedené druhy krvácení. Pacienti mohou spadat do více než jedné kategorie.

^d ICH=intrakraniální krvácení.

^e Klinicky zjevné krvácení spojené s poklesem hemoglobinu o ≥ 3 g/dl, ale < 5 g/dl.

Tabulkový přehled nežádoucích účinků

Tabulka 2 podává přehled krvácivých i nekrvácivých nežádoucích účinků v klinickém hodnocení TRITON, nebo hlášených spontánně, klasifikovaných podle frekvence a třídy orgánového systému. Frekvence jsou definovány následovně:

Velmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$); méně časté ($\geq 1/1000$ až $< 1/100$);

vzácné ($\geq 1/10000$ až $< 1/1000$); velmi vzácné ($< 1/10000$); není známo (z dostupných údajů nelze odhadnout).

Tabulka 2: Krvácivé a nekrvácivé nežádoucí účinky

Třída orgánového systému	Časté	Méně časté	Vzácné	Frekvence není známa
<i>Poruchy krve a lymfatického systému</i>	Anemie		Trombocytopenie	Trombotická trombocytopenická purpura (TTP) – viz bod 4.4
<i>Poruchy imunitního systému</i>		Hypersenzitivita včetně angioedému		
<i>Poruchy oka</i>		Oční krvácení		
<i>Cévní poruchy</i>	Hematom			
<i>Respirační, hrudní a mediastinální poruchy</i>	Epistaxe	Hemoptýza		
<i>Gastrointestinální poruchy</i>	Gastrointestinální krvácení	Retroperitoneální krvácení Krvácení z konečníku Hematochezie Krvácení z dásní		
<i>Poruchy kůže a podkožní tkáně</i>	Vyrážka Ekchymóza			
<i>Poruchy ledvin a močových cest</i>	Hematurie			
<i>Celkové poruchy a reakce v místě aplikace</i>	Hematom v místě vpichu injekce Krvácení v místě vpichu injekce			
<i>Poranění, otravy a procedurální komplikace</i>	Kontuze	Postprocedurální krvácení	Podkožní hematom	

U pacientů s nebo bez anamnézy TIA nebo cévní mozkové příhody byla incidence cévní mozkové příhody v klinickém hodnocení fáze 3 následující (viz bod 4.4):

Anamnéza TIA nebo cévní mozkové příhody	Prasugrel	Klopidogrel
Ano (N=518)	6,5 % (2,3 % ICH*)	1,2 % (0 % ICH*)
Ne (N=13090)	0,9 % (0,2 % ICH*)	1,0 % (0,3 % ICH*)

* ICH=intrakraniální krvácení.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v [Dodatku V](#)**.

4.9 Předávkování

Předávkování přípravkem Efient může vést k prodloužení doby krvácení a k následným krvácivým komplikacím. Nejsou k dispozici žádné údaje o zvrácení farmakologického účinku prasugrelu; pokud je však vyžadována rychlá úprava prodloužené doby krvácení, je možné zvážit transfuzi krevních destiček a/nebo jiných krevních derivátů.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Antiagregancia kromě heparinu, ATC kód: B01AC22.

Mechanismus účinku / Farmakodynamické účinky

Prasugrel je inhibitor aktivace a agregace krevních destiček prostřednictvím ireverzibilní vazby jeho aktivního metabolitu na třídu P2Y₁₂ receptorů ADP na destičkách. Protože se krevní destičky podílejí na iniciaci a/nebo rozvoji trombotických komplikací aterosklerotické choroby, inhibice funkce destiček může vést ke snížení výskytu kardiovaskulárních příhod, jako jsou úmrtí, infarkt myokardu nebo cévní mozková příhoda.

Po podání nasycovací dávky 60 mg prasugrelu nastává inhibice ADP indukované agregace destiček při 5 μ M ADP během 15 minut a při 20 μ M ADP během 30 minut. Maximální prasugrelová inhibice ADP indukované agregace destiček je při 5 μ M ADP 83 % a při 20 μ M ADP 79 %, přičemž v obou případech dosahuje během 1 hodiny minimálně 50procentní inhibice destiček 89 % zdravých subjektů a pacientů se stabilní aterosklerózou. Prasugrelem navozená inhibice agregace destiček se vyznačuje nízkou variabilitou mezi subjekty (9 %) i u jednoho subjektu (12 %), a to jak při 5 μ M ADP, tak při 20 μ M ADP. Průměrná inhibice destičkové agregace byla v ustáleném stavu při 5 μ M ADP 74 % a při 20 μ M ADP 69 % a dosahovalo se jí po uplynutí 3 až 5 dní podávání udržovací dávky 10 mg prasugrelu, předcházené nasycovací dávkou 60 mg. U více než 98 % subjektů docházelo v průběhu podávání udržovacích dávek k inhibici agregace destiček o ≥ 20 %.

Agregace destiček se postupně vrátila k výchozím hodnotám během 7 až 9 dní po podání jednotlivé nasycovací dávky 60 mg prasugrelu a během 5 dní po vysazení udržovací dávky v ustáleném stavu.

Údaje o převádění: Po podávání 75 mg klopidoogrelu jednou denně po 10 dní bylo 40 zdravých subjektů převedeno na prasugrel 10 mg jednou denně s nebo bez nasycovací dávky 60 mg. U prasugrelu byla pozorována obdobná nebo vyšší inhibice agregace destiček. Přímý převod na nasycovací dávku 60 mg prasugrelu vedl k rychlejšímu nástupu silnější inhibice destiček. Po podání nasycovací dávky 900 mg klopidoogrelu (s ASA) bylo 56 subjektů s ACS léčeno po 14 dní buď prasugrelem 10 mg jednou denně, nebo klopidoogrelem 150 mg jednou denně a pak převedeno na klopidoogrel 150 mg nebo prasugrel 10 mg na dalších 14 dní. U pacientů, kteří přešli na 10 mg prasugrelu, byla ve srovnání s těmi, kteří byli léčeni 150 mg klopidoogrelu, pozorována silnější inhibice agregace destiček. Ve studii u 276 pacientů s ACS podstupujících PCI vedlo převedení z nasycovací dávky 600 mg klopidoogrelu nebo placebo podané při zahájení hospitalizace před koronární angiografií na nasycovací dávku 60 mg prasugrelu v době perkutánní koronární intervence k podobnému zvýšení inhibice agregace destiček po dobu 72 hodin trvání studie.

Klinická účinnost a bezpečnost

Akutní koronární syndrom (ACS)

Klinické hodnocení fáze 3 TRITON porovnávalo Efient (prasugrel) s klopido-grelem, oba podávané současně s ASA a další standardní léčbou. TRITON bylo multicentrické, mezinárodní, randomizované, dvojitě zaslepené klinické hodnocení s paralelními skupinami, které zahrnovalo 13608 pacientů. Pacienti měli ACS se středním až vysokým rizikem NAP, NSTEMI nebo STEMI a byli léčeni PCI.

Pacienti s NAP/NSTEMI během 72 hodin od začátku příznaků nebo se STEMI v rozmezí 12 hodin až 14 dní od začátku příznaků byli randomizováni poté, co se ozřejmila anatomie koronárního řečiště. Pacienti se STEMI do 12 hodin od začátku příznaků, u kterých byla v plánu primární PCI, mohli být randomizováni bez znalosti anatomie koronárního řečiště. U všech pacientů mohla být nasycovací dávka podána kdykoliv mezi randomizací a 1 hodinou poté, co pacient opustil katetrizační sál.

U pacientů randomizovaných na prasugrel (nasycovací dávka 60 mg, následovaná 10 mg jednou denně) nebo ke klopido-grelu (nasycovací dávka 300 mg, následovaná 75 mg jednou denně) byla střední doba léčby 14,5 měsíce (maximálně 15 měsíců s minimálně 6měsíčním následným sledováním). Pacienti užívali současně ASA (75 mg až 325 mg jednou denně). Užití jakéhokoli thienopyridinu během 5 dní před zařazením bylo vylučovacím kritériem. Jiné léky, jak heparin a inhibitory GPIIb/IIIa, byly podávány podle uvážení lékaře. Zhruba 40 % pacientů (v každé z léčených skupin) dostalo inhibitory GPIIb/IIIa jako adjuvanci PCI (žádné dostupné údaje o druhu použitého inhibitoru GP IIb/IIIa). Přibližně 98 % pacientů (v každé z léčených skupin) užívalo antitrombiny (heparin, nízkomolekulární heparin, bivalirudin nebo jiný přípravek) jako přímou adjuvanci PCI.

Primárním cílovým parametrem účinnosti v klinickém hodnocení byla doba do prvního výskytu kardiovaskulárního (KV) úmrtí, nefatálního infarktu myokardu (IM) nebo nefatální cévní mozkové příhody. Analýza sloučeného cílového parametru účinnosti v celé populaci s ACS (kombinace kohort s NAP/NSTEMI a STEMI) byla podmíněna průkazem statistické superiority prasugrelu oproti klopido-grelu v kohortě s NAP/NSTEMI ($p < 0,05$).

Celá populace s ACS:

Efient vykázal ve srovnání s klopido-grelem vyšší účinnost při snižování výskytu příhod primárního sloučeného cílového parametru i předem specifikovaných příhod sekundárního cílového parametru, včetně trombózy stentu (viz tabulka 3). Příznivý vliv prasugrelu byl patrný během prvních 3 dní a přetrvával až do konce klinického hodnocení. Vyšší účinnost byla doprovázena zvýšením výskytu závažného krvácení (viz body 4.4 a 4.8). Populace pacientů byla z 92 % bělošské rasy, z 26 % ženského pohlaví a ze 39 % ve věku ≥ 65 let. Příznivé působení spojené s prasugrelem nezáviselo na užívání jiných akutních a dlouhodobých kardiovaskulárních léků, včetně heparinu/nízkomolekulárního heparinu, bivalirudinu, intravenózních inhibitorů GPIIb/IIIa, hypolipidemik, betablokátorů a inhibitorů angiotenzin konvertujícího enzymu. Účinnost prasugrelu nezávisela na dávce ASA (75 mg až 325 mg jednou denně). V klinickém hodnocení TRITON nebylo povoleno užívat perorální antikoagulancia, jiné než hodnocené protidestičkové léčivé přípravky a chronicky užívaná nesteroidní antiflogistika. V celé populaci s ACS byl prasugrel ve srovnání s klopido-grelem spojen s nižší incidencí KV úmrtí, nefatálního IM nebo nefatální cévní mozkové příhody, bez ohledu na vstupní charakteristiky, jako jsou věk, pohlaví, tělesná hmotnost, geografická oblast, užívání inhibitorů GPIIb/IIIa a typ stentu. Příznivé působení bylo primárně podmíněno významným snížením výskytu nefatálního IM (viz tabulka 3). U subjektů s diabetem došlo k významnému snížení v primárním a všech sekundárních sloučených cílových parametrech.

Pozorované příznivé působení prasugrelu u pacientů ve věku ≥ 75 let bylo menší než příznivé působení pozorované u pacientů ve věku <75 let.

U pacientů ve věku ≥ 75 let bylo zvýšené riziko krvácení, včetně fatálního (viz body 4.2, 4.4 a 5.8). Průkaznější příznivé působení prasugrelu u pacientů ve věku ≥ 75 let bylo pozorováno u pacientů s diabetem, STEMI, vyšším rizikem trombózy stentu nebo s opakujícími se příhodami.

U pacientů s anamnézou TIA nebo s anamnézou ischemické cévní mozkové příhody prodělané před více než 3 měsíci před léčbou prasugrelem nedošlo k žádnému snížení v primárním sloučeném cílovém parametru účinnosti.

Tabulka 3: Pacienti s výslednými příhodami v primární analýze klinického hodnocení TRITON

Výsledné příhody	Prasugrel + ASA	Klopidogrel +ASA	Hazard Ratio (HR) (95 % CI)	Hodnota p
Všechny ACS	(N=6813) %	(N=6795) %		
Příhody primárního sloučeného cílového parametru Kardiovaskulární (KV) úmrtí, nefatální IM nebo nefatální cévní mozková příhoda	9,4	11,5	0,812 (0,732; 0,902)	<0,001
Jednotlivé příhody primárního cílového parametru				
KV úmrtí	2,0	2,2	0,886 (0,701; 1,118)	0,307
Nefatální IM	7,0	9,1	0,757 (0,672; 0,853)	<0,001
Nefatální cévní mozková příhoda	0,9	0,9	1,016 (0,712; 1,451)	0,930
NAP/NSTEMI	(N= 5044) %	(N=5030) %		
Příhody primárního sloučeného cílového parametru				
KV úmrtí, nefatální IM nebo nefatální cévní mozková příhoda	9,3	11,2	0,820 (0,726; 0,927)	0,002
KV úmrtí	1,8	1,8	0,979 (0,732;1,309)	0,885
Nefatální IM	7,1	9,2	0,761 (0,663;0,873)	<0,001
Nefatální cévní mozková příhoda	0,8	0,8	0,979 (0,633;1,513)	0,922
STEMI	(N= 1769) %	(N=1765) %		
Příhody primárního sloučeného cílového parametru				
KV úmrtí, nefatální IM nebo nefatální cévní mozková příhoda	9,8	12,2	0,793 (0,649; 0,968)	0,019
KV úmrtí	2,4	3,3	0,738 (0,497;1,094)	0,129
Nefatální IM	6,7	8,8	0,746 (0,588;0,948)	0,016
Nefatální cévní mozková příhoda	1,2	1,1	1,097 (0,590;2,040)	0,770

V celé populaci s ACS prokázala analýza všech sekundárních cílových parametrů účinnosti významný benefit ($p<0,001$) prasugrelu ve srovnání s klopidogrelem. Mezi těmito cílovými parametry byla jednoznačná nebo pravděpodobná trombóza stentu na konci klinického hodnocení (0,9 % vs. 1,8 %; HR 0,498; CI 0,364, 0,683); KV úmrtí, nefatální IM nebo urgentní zprůchodnění cílové cévy během 30 dní (5,9 % vs. 7,4 %; HR 0,784; CI 0,688, 0,894); úmrtí ze všech příčin, nefatální IM nebo nefatální cévní mozková příhoda v období do konce klinického hodnocení (10,2 % vs. 12,1 %; HR 0,831; CI 0,751, 0,919); KV úmrtí, nefatální IM, nefatální cévní mozková příhoda nebo rehospitalizace pro srdeční ischemickou příhodu v období do konce klinického hodnocení (11,7 % vs. 13,8 %; HR 0,838; CI 0,762, 0,921). Analýza všech příčin úmrtí neprokázala signifikantní rozdíl mezi prasugrelem a klopidogrelem v celé populaci ACS (2,76 % oproti 2,90 %), populaci NAP/NSTEMI (2,5 % oproti 2,41 %) a populaci STEMI (3,28 % oproti 4,31 %).

Prasugrel byl během 15měsíčního období následného sledování spojen se snížením výskytu trombózy ve stentu o 50 %.

Snížení výskytu trombózy ve stentu při užívání přípravku Efient bylo pozorováno časně i po uplynutí 30 dní jak u nepotahovaných kovových stentů, tak také u potahovaných stentů vylučujících léky.

Dle analýzy pacientů, kteří přežili ischemickou příhodu, byl prasugrel spojen se snížením incidence následných příhod primárního cílového parametru účinnosti (7,8 % pro prasugrel vs. 11,9 % pro klopido-grelel).

Ačkoliv se při prasugrelu zvyšoval výskyt krvácení, analýza sloučeného cílového parametru úmrtí z jakékoli příčiny, nefatálního infarktu myokardu, nefatální cévní mozkové příhody a závažného krvácení dle TIMI nesouvisejícího s CABG, vyznívá příznivě pro Efient ve srovnání s klopido-grelem (hazard ratio 0,87; 95 % CI 0,79 až 0,95; $p=0,004$). V klinickém hodnocení TRITON bylo na každých 1000 pacientů léčených přípravkem Efient ve srovnání s pacienty léčenými klopido-grelem o 22 pacientů méně s infarktem myokardu a o 5 pacientů více se závažným krvácením dle TIMI, nesouvisejícími s CABG.

Výsledky farmakodynamické/farmakogenomické studie provedené u 720 Asiátů s ACS, kteří podstoupili PCI, prokázaly, že vyšší stupeň inhibice destiček se dosahuje při léčbě prasugrelem ve srovnání s klopido-grelem, a že zahajovací dávka prasugrelu 60 mg a udržovací dávka 10 mg u Asiátů s tělesnou hmotností alespoň 60 kg ve věku nižším než 75 let odpovídá dávkovacímu schématu (viz bod 4.2).

Ve 30 měsíční studii (TRILOGY-ACS) u 9326 pacientů s NAP/NSTEMI ACS léčených konzervativně bez revaskularizace (neschválená indikace) prasugrel ve srovnání s klopido-grelem významně nesnižoval frekvenci sloučeného cílového parametru kardiovaskulárního úmrtí, infarktu myokardu nebo cévní mozkové příhody. Výskyt závažného krvácení kritérií TIMI (včetně život ohrožujícího, fatálního a intrakraniálního) byly podobné u pacientů léčených prasugrelem i klopido-grelem. Pacienti ve věku ≥ 75 let nebo pacienti s tělesnou hmotností pod 60 kg ($N=3022$) byli randomizováni k léčbě prasugrelem 5 mg. Stejně jako u pacientů ve věku < 75 let nebo pacientů s tělesnou hmotností ≥ 60 kg léčených prasugrelem 10 mg nebyl v kardiovaskulárních parametrech rozdíl mezi prasugrelem 5 mg a klopido-grelem 75 mg. Výskyt závažného krvácení byl podobný u pacientů léčených prasugrelem 5 mg a pacientů léčených klopido-grelem 75 mg. Prasugrel 5 mg vykazoval vyšší protideštičkový účinek ve srovnání s klopido-grelem 75 mg. U pacientů ≥ 75 let a pacientů s tělesnou hmotností < 60 kg by měl být prasugrel užíván se zvýšenou opatrností (viz body 4.2, 4.4 a 4.8).

V 30denní studii (ACCOAST) u 4033 pacientů s NSTEMI se zvýšenými hodnotami troponinu, kde byla u pacientů plánována koronární angiografie v průběhu 2 až 48 hodin po randomizaci následovaná PCI, došlo u subjektů s nasycovací dávkou 30 mg podanou v průměru 4 hodiny před koronární angiografií a následovanou 30 mg podanými v době PCI ($n=2037$) ke zvýšení rizika krvácení nesouvisejícího s CABG během výkonu a neprojevil se žádný další přínos v porovnání s pacienty s nasycovací dávkou 60 mg podanou v době PCI ($n=1996$). Konkrétně prasugrel významně nesnižoval frekvenci sloučeného cílového parametru kardiovaskulárního (KV) úmrtí, infarktu myokardu (IM), cévní mozkové příhody, urgentní revaskularizace (UR), nebo nutnost užití inhibitorů glykoproteinu IIb/IIIa v průběhu 7 dnů po randomizaci u subjektů užívajících prasugrel před koronární angiografií ve srovnání s pacienty užívajícími celou nasycovací dávku v době PCI, a frekvence výskytu klíčového bezpečnostního parametru závažného krvácení dle TIMI (případy související s CABG i nesouvisející s CABG) v průběhu 7 dnů od randomizace u všech léčených subjektů byl významně vyšší u subjektů užívajících prasugrel před koronární angiografií oproti pacientům užívajícím celou nasycovací dávku prasugrelu v době PCI.

Z tohoto důvodu má být pacientům s NAP/NSTEMI, u kterých je prováděna koronární angiografie do 48 hodin po přijetí, podána nasycovací dávka v době PCI (viz body 4.2, 4.4 a 4.8).

Pediatrická populace

Studie TADO zkoumala užívání prasugrelu (n=171) vs placebo (n=170) u pacientů, věk 2 až méně než 18ti let, se srpkovitou anémií k redukci vazookluzivních krizí ve studii fáze III. Studii se nepodařilo splnit žádný z primárních ani sekundárních cílů. Celkově nebyly u této populace pacientů pro prasugrel v monoterapii zjištěny žádné nové bezpečnostní poznatky

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Prasugrel je prekurzor léčiva a rychle se *in vivo* metabolizuje na aktivní metabolit a neaktivní metabolity. Expozice metabolitu (AUC) se vyznačuje střední až nízkou variabilitou mezi subjekty (27 %) a uvnitř subjektu (19 %). Farmakokinetika prasugrelu je u zdravých subjektů, pacientů se stabilní aterosklerózou a pacientů podstupujících perkutánní koronární intervenci podobná.

Absorpce

Prasugrel se rychle vstřebává a metabolizuje, s nástupem vrcholu plazmatické koncentrace (C_{max}) aktivního metabolitu přibližně za 30 minut. Expozice aktivního metabolitu (AUC) se proporcionálně zvyšuje v celém rozmezí terapeutických dávek. Ve studii zdravých subjektů nebyla AUC aktivního metabolitu ovlivněna vysokokalorickou stravou s vysokým obsahem tuku, ale C_{max} byla nižší o 49 % a doba do dosažení C_{max} (T_{max}) se prodloužila z 0,5 na 1,5 hodiny. Efient byl v klinickém hodnocení TRITON podáván bez ohledu na jídlo. Efient je tedy možné podávat bez ohledu na jídlo, aplikace nasycovací dávky prasugrelu nalačno však může zajistit nejrychlejší nástup účinku (viz bod 4.2).

Distribuce

Vazba aktivního metabolitu na lidský sérový albumin (4 % pufrovaný roztok) byla 98 %.

Biotransformace

Prasugrel není po perorálním podání detekován v plazmě. Rychle se hydrolyzuje ve střevě na thiolakton, který se pak přeměňuje na aktivní metabolit jediným krokem metabolismu cytochromu P450, primárně enzymy CYP3A4 a CYP2B6 a do menší míry enzymy CYP2C9 a CYP2C19. Aktivní metabolit se dále metabolizuje na dvě neaktivní sloučeniny S- metylací nebo konjugací s cysteinem.

U zdravých subjektů, pacientů se stabilní aterosklerózou a pacientů s ACS, kteří užívali Efient, neměly genetické odchylky CYP3A5, CYP2B6, CYP2C9 nebo CYP2C19 žádný relevantní vliv na farmakokinetiku prasugrelu nebo na jeho inhibici destičkové agregace.

Eliminace

Přibližně 68 % dávky prasugrelu se vylučuje do moči a 27 % do stolice, jako neaktivní metabolity. Eliminační poločas aktivního metabolitu je asi 7,4 hodiny (rozpětí 2 až 15 hodin).

Farmakokinetika u zvláštní populace

Starší pacienti:

Ve studii u zdravých subjektů ve věku 20 až 80 let věk nijak významně neovlivňoval farmakokinetiku prasugrelu nebo jeho inhibici destičkové agregace. Ve velkém klinickém hodnocení fáze 3 byla průměrná odhadovaná expozice (AUC) aktivního metabolitu u velmi starých pacientů (ve věku ≥ 75 let) oproti subjektům ve věku < 75 let o 19 % vyšší. Prasugrel by se měl u pacientů ve věku ≥ 75 let užívat opatrně, vzhledem k možnému riziku krvácení v této populaci (viz body 4.2 a 4.4). Ve studii u pacientů se stabilizovanou aterosklerózou byla AUC aktivního metabolitu u pacientů ve věku ≥ 75 užívajících prasugrel 5 mg přibližně poloviční ve srovnání s pacienty ve věku < 65 let užívajících prasugrel 10 mg a protideštičkový účinek prasugrelu 5 mg byl snížený, ne avšak non-inferiorní ve srovnání s dávkou 10 mg.

Porucha funkce jater:

U pacientů s lehkou až středně těžkou poruchou funkce jater (Child Pugh třída A a B) není nutná žádná úprava dávky. Farmakokinetika prasugrelu a jeho inhibice destičkové agregace byly u subjektů s lehkou až středně těžkou poruchou funkce jater podobné jako u zdravých subjektů. U pacientů s těžkou poruchou funkce jater nebyla farmakokinetika ani farmakodynamika prasugrelu studována. Prasugrel se u pacientů s těžkou poruchou funkce jater nesmí podávat (viz bod 4. 3).

Porucha funkce ledvin:

U pacientů s poruchou funkce ledvin, včetně pacientů s terminálním onemocněním ledvin, není nutná žádná úprava dávky. Farmakokinetika prasugrelu a jeho inhibice destičkové agregace se u pacientů se středně těžkou poruchou funkce ledvin (GF 30–<50 ml/min/1,73m²) a u zdravých subjektů podobala. Inhibice destičkové agregace prasugrelem byla také podobná u zdravých subjektů a u pacientů s terminálním onemocněním ledvin, kteří vyžadovali hemodialýzu, u pacientů s terminálním onemocněním ledvin však C_{max} a AUC aktivního metabolitu klesaly o 51 %, respektive o 42 %.

Tělesná hmotnost:

Průměrná expozice (AUC) aktivního metabolitu prasugrelu je u zdravých subjektů a pacientů s tělesnou hmotností <60 kg ve srovnání s těmi, kteří váží ≥60 kg, o přibližně 30 až 40 % vyšší. Prasugrel by se u pacientů s tělesnou hmotností <60 kg měl užívat opatrně, vzhledem k možnému riziku krvácení v této populaci (viz bod 4.4). Ve studii u pacientů se stabilizovanou aterosklerózou byla střední hodnota AUC aktivního metabolitu u pacientů s tělesnou hmotností < 60 kg užívajících prasugrel 5 mg nižší o 38 % ve srovnání s pacienty s tělesnou hmotností ≥60 kg užívajících prasugrel 10 mg a protideštičkový účinek byl podobný u dávky 5 mg i 10 mg.

Etnický původ:

V klinických farmakologických studiích byla AUC aktivního metabolitu po adjustaci na tělesnou hmotnost u čínských, japonských a korejských subjektů ve srovnání s bělošskou populací o přibližně 19 % vyšší, což převážně souvisí s vyšší expozicí u asijských subjektů vážících <60 kg. Není žádný rozdíl v expozici mezi čínskými, japonskými a korejskými subjekty. Expozice u subjektů afrického a hispánského původu je srovnatelná s expozicí u bělošské populace. Nedoporučuje se žádná úprava dávky pouze na podkladě etnického původu.

Pohlaví:

U zdravých subjektů a pacientů je farmakokinetika prasugrelu podobná u mužů i u žen.

Pediatrická populace:

Farmakokinetika a farmakodynamika prasugrelu v pediatrické populaci nebyly hodnoceny (viz bod 4.2).

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Neklinické údaje získané na základě konvenčních farmakologických studií bezpečnosti, toxicity po opakovaném podávání, genotoxicity, hodnocení kancerogenního potenciálu a reprodukční toxicity neodhalily žádné zvláštní riziko pro člověka. V neklinických studiích byly pozorovány účinky pouze při expozicích považovaných za dostatečně přesahující maximální expozici u člověka, z čehož plyne jen nízká relevance pro klinické užití.

Toxikologické studie embryonálního a fetálního vývoje u potkanů a králíků neprokázaly žádné malformace způsobené prasugrelem. Při velmi vysoké dávce (>240násobek doporučené denní udržovací dávky u člověka stanovené v mg/m²), která působila na tělesnou hmotnost matky a/nebo spotřebu jídla, docházelo k lehkému poklesu tělesné hmotnosti potomstva (vzhledem ke kontrolám). V pre- a postnatálních studiích u potkanů neměla léčba matky žádný vliv na behaviorální nebo reprodukční vývoj potomstva při dávkách až do expozice 240krát převyšující doporučenou denní udržovací dávku u člověka (stanovena v mg/m²).

Ve 2leté studii s potkany vystavenými až 75krát vyšší expozici prasugrelu než je doporučená terapeutická expozice u člověka (stanoveno na podkladě plazmatických expozic aktivního a hlavních cirkulujících lidských metabolitů) nebyly pozorovány žádné nádory, které by souvisely s touto sloučeninou. U myši exponovaných po 2 roky vysokým dávkám (>75násobek expozice u člověka) se zvyšovala incidence nádorů (hepatocelulární adenomy), bylo to však považováno za následek prasugrelem navozené indukce enzymů. Pro hlodavce specifické spojení výskytu jaterních nádorů a léčivem navozenou enzymatickou indukci je v literatuře dobře dokumentováno. Zvýšený výskyt jaterních nádorů při podávání prasugrelu myším není považován za relevantní riziko pro člověka.

6. FARMACEUTICKÉ VLASTNOSTI

6.1 Seznam pomocných látek

Jádro tablety:

Mikrokryсталická celulóza

Mannitol (E421)

Sodná sůl kroskarmelózy

Hypromelóza (E464)

Magnesium-stearát

Potah tablety:

Monohydrát laktózy

Hypromelóza (E464)

Oxid titaničitý (E171)

Triacetin (E1518)

Červený oxid železitý (E172) {pouze Efient 10 mg}

Žlutý oxid železitý (E172)

Mastek

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

Efient 10 mg:

3 roky.

Efient 5 mg:

2 roky.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní teplotní podmínky uchovávání.

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před vzduchem a vlhkostí.

6.5 Druh obalu a velikost balení

Blistry z hliníkové fólie v krabičkách po 14, 28, 30, 30 (x1), 56, 84, 90 (x1) a 98 tabletách.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Žádné zvláštní požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Daiichi Sankyo Europe GmbH
Zielstattstrasse 48
81379 Mnichov
Německo

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

Efient 5 mg: EU/1/08/503/001 – 007, 015
Efient 10 mg: EU/1/08/503/008 – 014, 016

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 25. února 2009
Datum posledního prodloužení registrace: 13. listopadu 2013

10. DATUM REVIZE TEXTU

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>.

PŘÍLOHA II

- A. VÝROBCE ODPOVĚDNÝ/ VÝROBCI ODPOVĚDNÍ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ**
- B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ**
- C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE**
- D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

A. VÝROBCE ODPOVĚDNÝ/ VÝROBCI ODPOVĚDNÍ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ

Název a adresa výrobce odpovědného/výrobců odpovědných za propouštění šarží

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

B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ

Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis.

C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE

- **Pravidelně aktualizované zprávy o bezpečnosti**

Požadavky pro předkládání pravidelně aktualizovaných zpráv o bezpečnosti pro tento léčivý přípravek jsou uvedeny v seznamu referenčních dat Unie (seznam EURD) stanoveném v čl. 107c odst. 7 směrnice 2001/83/ES a jakékoli následné změny jsou zveřejněny na evropském webovém portálu pro léčivé přípravky.

D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

- **Plán řízení rizik (RMP)**

Držitel rozhodnutí o registraci uskuteční požadované činnosti a intervence v oblasti farmakovigilance podrobně popsané ve schváleném RMP uvedeném v modulu 1.8.2 registrace a ve veškerých schválených následných aktualizacích RMP.

Aktualizovaný RMP je třeba předložit:

- na žádost Evropské agentury pro léčivé přípravky,
- při každé změně systému řízení rizik, zejména v důsledku obdržení nových informací, které mohou vést k významným změnám poměru přínosů a rizik, nebo z důvodu dosažení význačného milníku (v rámci farmakovigilance nebo minimalizace rizik).

- **Další opatření k minimalizaci rizik**

Držitel rozhodnutí o registraci poskytne edukační materiál všem lékařům, kteří se mohou podílet na léčbě pacientů prasugrelem. Formát a rozsah rozšíření tohoto materiálu musí být diskutován s odpovídajícími odbornými společnostmi. Výsledky diskuze a v případě potřeby obsah materiálu musí být odsouhlasen odpovídající národní autoritou a musí být v každém členském státě dostupný před zahájením uvádění přípravku na trh.

Edukační materiál musí obsahovat:

- kopii SPC
- zdůraznění, že:
 - o závažné krvácivé příhody jsou častější u pacientů ve věkové skupině ≥ 75 let (včetně fatálních příhod) a s tělesnou hmotností < 60 kg
 - o léčba prasugrelem není obecně doporučena u pacientů ve věku ≥ 75 let
 - o pokud po pečlivém vyhodnocení individuálního poměru prospěchu a rizika ošetřující lékař považuje léčbu ve věkové skupině ≥ 75 let za nezbytnou, má být po jednorázové nasycovací dávce 60 mg předepsána udržovací dávka 5 mg.
 - o u pacientů s tělesnou hmotností < 60 kg by měla být udržovací dávka snížena na 5 mg

PŘÍLOHA III
OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÁ INFORMACE

A. OZNAČENÍ NA OBALU

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

PAPÍROVÁ SKLÁDAČKA 5 mg POTAHOVANÉ TABLETY

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Efient 5 mg potahované tablety
prasugrelum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna tableta obsahuje prasugrelum 5 mg (jako hydrochlorid)

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Obsahuje laktózu. Další údaje viz příbalová informace.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

14 potahovaných tablet
28 potahovaných tablet
30x1 potahovaná tableta
56 potahovaných tablet
84 potahovaných tablet
90x1 potahovaná tableta
98 potahovaných tablet
30 potahovaných tablet

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Perorální podání

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před vzduchem a vlhkostí.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ**11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Daiichi Sankyo Europe GmbH
81366 Mnichov
Německo

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/08/503/001 14 potahovaných tablet
EU/1/08/503/002 28 potahovaných tablet
EU/1/08/503/003 30x1 potahovaná tableta
EU/1/08/503/004 56 potahovaných tablet
EU/1/08/503/005 84 potahovaných tablet
EU/1/08/503/006 90x1 potahovaná tableta
EU/1/08/503/007 98 potahovaných tablet
EU/1/08/503/015 30 potahovaných tablet

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

Výdej léčivého přípravku vázán na lékařský předpis.

15. NÁVOD K POUŽITÍ**16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

Efient 5 mg

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD
--

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM
--

PC:

SN:

NN:

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH NEBO STRIPECH

BLISTR 5 mg POTAHOVANÉ TABLETY

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Efient 5 mg potahované tablety
prasugrelum

2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Daiichi-Sankyo (Logo)

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. JINÉ

<PO, ÚT, ST, ČT, PÁ, SO, NE>

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

PAPÍROVÁ SKLÁDAČKA 10 mg POTAHOVANÉ TABLETY

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Efient 10 mg potahované tablety
prasugrelum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna tableta obsahuje prasugrelum 10 mg (jako hydrochlorid)

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Obsahuje laktózu. Další údaje viz příbalová informace.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

14 potahovaných tablet
28 potahovaných tablet
30x1 potahovaná tableta
56 potahovaných tablet
84 potahovaných tablet
90x1 potahovaná tableta
98 potahovaných tablet
30 potahovaných tablet

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Perorální podání.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před vzduchem a vlhkostí.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ**11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Daiichi Sankyo Europe GmbH
81366 Mnichov
Německo

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/08/503/008 14 potahovaných tablet
EU/1/08/503/009 28 potahovaných tablet
EU/1/08/503/010 30x1 potahovaná tableta
EU/1/08/503/011 56 potahovaných tablet
EU/1/08/503/012 84 potahovaných tablet
EU/1/08/503/013 90x1 potahovaná tableta
EU/1/08/503/014 98 potahovaných tablet
EU/1/08/503/016 30 potahovaných tablet

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

Výdej léčivého přípravku vázán na lékařský předpis.

15. NÁVOD K POUŽITÍ**16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

Efient 10 mg

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD
--

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM
--

PC:

SN:

NN:

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH NEBO STRIPECH

BLISTR 10 mg POTAHOVANÉ TABLETY

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Efient 10 mg potahované tablety
prasugrelum

2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Daiichi-Sankyo (Logo)

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. JINÉ

<PO, ÚT, ST, ČT, PÁ, SO, NE>

B. PŘÍBALOVÁ INFORMACE

Příbalová informace: informace pro uživatele

Efient 10 mg potahované tablety

Efient 5 mg potahované tablety

Prasugrelum

Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek užívat, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.
- Tento přípravek byl předepsán výhradně Vám. Nedávejte jej žádné další osobě. Mohl by jí ublížit, a to i tehdy, má-li stejné známky onemocnění jako Vy.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři, nebo lékárníkovi. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

Co naleznete v této příbalové informaci

1. Co je přípravek Efient a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Efient užívat
3. Jak se přípravek Efient užívá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek Efient uchovávat
6. Obsah balení a další informace

1. Co je přípravek Efient a k čemu se používá

Efient, který obsahuje léčivou látku prasugrel, patří ke skupině léků zvaných protidestičkové látky. Krevní destičky jsou velmi malé buněčné částice, které kolují krví. Když je krevní céva poškozená, například říznutím, destičky se shluknou, aby pomohly vytvořit krevní sraženinu (trombus). Destičky jsou tedy velmi důležité jako pomoc při zastavování krvácení. Pokud se vytvoří sraženiny ve ztuhlých krevních cévách, například tepnách, mohou být velmi nebezpečné, protože mohou bránit krevnímu zásobení a vést k srdečnímu infarktu (infarkt myokardu), cévní mozkové příhodě nebo k úmrtí. Krevní sraženiny v tepnách, které zásobují krev srdce, mohou také snižovat krevní zásobení a vést k nestabilní angině pectoris (těžká bolest na hrudníku).

Přípravek Efient potlačuje shlukování destiček a tak snižuje riziko vytvoření krevní sraženiny.

Byl vám předepsán přípravek Efient, protože jste již prodělal(a) infarkt myokardu nebo jste měl(a) nestabilní anginu pectoris a byl(a) jste léčen(a) zákrokem, při kterém se zprůchodňovaly uzavřené tepny v srdci. Můžete mít také zavedený jeden nebo více stentů k udržení otevřeného průsvitu ucpané nebo zúžené tepny přivádějící krev do srdce. Efient snižuje riziko toho, že proděláte další infarkt myokardu nebo cévní mozkovou příhodu, nebo že zemřete na jednu z těchto aterotrombotických příhod. Váš lékař vám také bude podávat acetylsalicylovou kyselinu (např. Anopyrin), další protidestičkový přípravek.

2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Efient užívat

Neužívejte přípravek Efient

- Jestliže jste alergický/á (přecitlivělý/á) na prasugrel nebo na kteroukoli další složku přípravku Efient. Alergická reakce se může projevit jako vyrážka, svědění, otok obličeje, otok rtů nebo dušnost. Pokud se vám to přihodí, sdělte to **ihned** svému lékaři.
- Jestliže trpíte onemocněním, které vede v současnosti ke krvácení, například krvácení ze žaludku nebo střev.
- Jestliže jste někdy prodělal(a) cévní mozkovou příhodu nebo tzv. tranzitorní ischemickou ataku (TIA).
- Jestliže trpíte těžkým onemocněním jater.

Upozornění a opatření

• Před užitím přípravku Efient:

Před užitím přípravku Efient se poraďte se svým lékařem

Před užitím přípravku Efient byste měl(a) uvědomit svého lékaře, pokud se na Vás vztahuje cokoliv z níže uvedeného:

- Pokud máte zvýšené riziko krvácení, například:
 - věk 75 let nebo více. Váš lékař by měl předepsat denní dávku 5 mg, protože u pacientů starších 75 let je vyšší riziko krvácení
 - nedávno prodělaný závažný úraz
 - nedávno podstoupená operace (včetně některých zubních zákroků)
 - nedávné nebo opakované krvácení ze žaludku nebo ze střev (např. žaludeční vřed nebo polypy v tlustém střevě)
 - tělesná hmotnost nižší než 60 kg. Váš lékař by měl předepsat denní dávku 5 mg přípravku Efient, pokud vážíte méně než 60 kg
 - onemocnění ledvin nebo středně těžké potíže s játry
 - užívání určitých druhů léků (viz níže, „Vzájemné působení s dalšími léčivými přípravky“)
 - plánovaná operace (včetně některých zubních zákroků) v následujících sedmi dnech. Váš lékař může kvůli zvýšenému riziku krvácení chtít, abyste přestal(a) dočasně užívat Efient.
- Pokud jste měl(a) alergickou reakci (hypersenzitivitu) na klopido­gre­l, nebo jakoukoli jinou protidestičkovou látku, sdělte to prosím svému lékaři před zahájením léčby přípravkem Efient. Pokud následně užíváte přípravek Efient a dojde u vás k alergické reakci, která se může projevit jako vyrážka, svědění, otok tváře, otok rtů nebo potíže s dýcháním, sdělte to prosím **ihned** svému lékaři.

• Po dobu užívání přípravku Efient:

Informujte prosím ihned svého lékaře, pokud u vás dojde k rozvoji stavu nazývaného trombotická trombocytopenická purpura (TTP), který zahrnuje horečku a tvorbu modřin, které mohou vypadat jako červené kulaté tečkovité podkožní podlitiny; může a nemusí se dostavit také nevysvětlitelná výrazná únava, zmatenost, zežloutnutí kůže nebo očí (žloutenka) (viz bod 4 „Možné nežádoucí účinky“).

Děti a dospívající

Přípravek Efient by neměl být používán u dětí a dospívajících ve věku do 18 let.

Další léčivé přípravky a přípravek Efient

Informujte svého lékaře o všech lécích, které užíváte, které jste v nedávné době užíval(a) nebo které možná budete užívat, a to i o lécích, které jsou dostupné bez lékařského předpisu, potravinových doplňcích a bylinných přípravcích. Je obzvláště důležité, abyste informoval(a) svého lékaře, pokud se léčíte:

- klopido-grelem (protidestičkový přípravek),
- warfarinem (protisrážlivý přípravek),
- „nesteroidními antiflogistiky“, podávanými kvůli bolesti a horečce (například ibuprofenem, naproxenem, etorikoxibem).

Pokud se tyto léky podávají současně s přípravkem Efient, mohou zvyšovat riziko krvácení.

Informujte svého lékaře, pokud užíváte morfin nebo další opioidy (léky užívané k léčbě silné bolesti).

Pokud užíváte Efient, užívejte jiné léčivé přípravky pouze v případě, že vám to schválí váš lékař.

Těhotenství, kojení

Informujte svého lékaře, pokud otěhotníte nebo pokud plánujete těhotenství v době, kdy užíváte Efient. Měla byste Efient užívat pouze poté, co se svým lékařem prodiskutujete potenciální příznivé působení a jakákoli potenciální rizika hrozící vašemu nenarozenému dítěti.

Pokud jste těhotná nebo kojíte, domníváte se, že můžete být těhotná, nebo plánujete otěhotnět, poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem dříve, než začnete tento přípravek užívat.

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

Není pravděpodobné, že by Efient ovlivňoval schopnost řídit dopravní prostředky nebo obsluhovat stroje.

Efient obsahuje laktózu.

Pokud vám lékař sdělil, že trpíte nesnášenlivostí některých cukrů, předtím, než tento léčivý přípravek užijete, obraťte se na svého lékaře.

3. Jak se přípravek Efient užívá

Vždy užívejte tento přípravek přesně podle pokynů svého lékaře. Pokud si nejste jistý/á, poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem.

Obvyklá dávka přípravku Efient je 10 mg denně. Léčbu zahájíte jednorázovou dávkou 60 mg.

Pokud vážíte méně než 60 kg nebo je vám více než 75 let, dávka přípravku Efient je 5 mg denně. Váš lékař vám také řekne, abyste užíval(a) acetylsalicylovou kyselinu – sdělí vám přesnou dávku, kterou budete užívat (obvykle mezi 75 mg a 325 mg denně).

Můžete užívat Efient s jídlem nebo bez jídla. Svou dávku užívejte každý den přibližně ve stejnou dobu. Tabletou nelámejte ani nedrtěte.

Je důležité sdělit vašemu lékaři, stomatologovi a lékárníkovi, že užíváte Efient.

Jestliže jste užil(a) více přípravku Efient, než jste měl(a)

Neprodleně se obraťte na svého lékaře nebo nemocnici, protože vám může hrozit nadměrné krvácení. Měl(a) byste lékaři ukázat svoje balení přípravku Efient.

Jestliže jste zapomněl(a) užít přípravek Efient

Pokud zapomenete užít svoji plánovanou denní dávku, užijte přípravek Efient tehdy, kdy si vzpomenete. Pokud zapomenete na svou dávku po celý den, jen pokračujte v užívání přípravku Efient následující den v obvyklé dávce. Nezvojnásobujte následující dávku, abyste nahradil(a) vynechanou dávku. U balení obsahující 14, 28, 56, 84 a 98 tablet můžete zkontrolovat den, ve kterém jste naposled užil(a) tabletu přípravku Efient, podle kalendáře vytištěného na blistru.

Jestliže jste přestal(a) užívat přípravek Efient

Nepřestávejte užívat Efient, aniž byste se poradil(a) se svým lékařem; pokud přestanete užívat přípravek Efient příliš brzy, může se zvýšit riziko srdečního infarktu.

Máte-li jakékoli další otázky, týkající se užívání tohoto přípravku, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.

4. Možné nežádoucí účinky

Podobně jako všechny léky, může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

Obraťte se ihned na svého lékaře, pokud si všimnete čehokoliv z následujícího:

- Náhlá necitlivost nebo slabost paže, dolní končetiny nebo obličeje, zejména pokud postihuje pouze jednu stranu těla
- Náhlá zmatenost, potíže s řečí nebo s chápáním ostatních
- Náhlé potíže s chůzí nebo ztráta rovnováhy či koordinace
- Náhlá závrať nebo náhlá těžká bolest hlavy bez známé příčiny

Všechno z výše uvedeného může být známkou cévní mozkové příhody. Cévní mozková příhoda je méně častým nežádoucím účinkem přípravku Efient u pacientů, kteří nikdy dříve neprodělali cévní mozkovou příhodu nebo tranzitorní ischemickou ataku (TIA).

Kontaktujte ihned svého lékaře také, pokud si všimnete čehokoli z následujícího:

- Horečka a tvorba modřin, které mohou vypadat jako červené kulaté tečkovité podkožní podlitiny, může a nemusí se dostavit také nevysvětlitelná výrazná únava, zmatenost, zežloutnutí kůže a očí (žloutenka) (viz bod 2 „Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Efient užívat“).
- Vyrážka, svědění, otok tváře, otok rtů nebo dušnost. Tyto příznaky mohou být známkou závažné alergické reakce (viz bod 2 „Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Efient užívat“).

Okamžitě informujte svého lékaře, pokud si všimnete čehokoliv z následujícího:

- Krev v moči
- Krvácení z konečníku, krev ve stolici nebo černá stolice
- Nezvladatelné krvácení, například z řezné rány

Všechno z výše uvedeného může být známkou krvácení, nejčastějšího nežádoucího účinku přípravku Efient. I když nastává méně často, závažné krvácení může ohrožovat život.

Časté nežádoucí účinky (mohou postihnout až 1 z 10 pacientů)

- Krvácení do žaludku nebo do střev
- Krvácení z místa vpichu jehly
- Krvácení z nosu
- Kožní vyrážka
- Malé červené podlitiny v kůži (ekchymózy)
- Krev v moči
- Hematom (krvácení pod kůží v místě vpichu injekce nebo ve svalu, způsobující otok)
- Nízká hladina hemoglobinu nebo nízký počet červených krvinek v krvi (anemie)
- Podlitiny

Méně časté nežádoucí účinky (mohou postihnout až 1 ze 100 pacientů)

- Alergické reakce (vyrážka, svědění, otok rtů/jazyka nebo potíže s dýcháním)
- Samovolné krvácení z oka, konečníku, dásní nebo do břicha kolem vnitřních orgánů
- Krvácení po operaci
- Vykašlávání krve
- Krev ve stolici

Vzácné nežádoucí účinky (mohou postihnout až 1 z 1000 pacientů)

- Nízký počet krevních destiček
- Podkožní hematom (krvácení pod kůží vyvolávající otok)

Hlášení nežádoucích účinků

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci.

Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků** uvedeného v **Dodatku V**. Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

5. Jak přípravek Efient uchovávat

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti, uvedené na blistru a krabičce za zkratkou EXP. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před vzduchem a vlhkostí.

Nevyhazujte žádné léčivé přípravky do odpadních vod nebo domácího odpadu. Zeptejte se svého lékárníka, jak naložit s přípravky, které již nepoužíváte. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

6. Obsah balení a další informace

Co přípravek Efient obsahuje

- Léčivou látkou je prasugrelum.
Efient 10 mg: Jedna tableta obsahuje 10 mg prasugrelu (jako hydrochlorid).
Efient 5 mg: Jedna tableta obsahuje 5 mg prasugrelu (jako hydrochlorid).
- Pomocnými látkami jsou:

Mikrokrystalická celulóza, mannitol (E421), sodná sůl kroskarmelózy, hypromelóza (E464), magnesium-stearát, monohydrát laktózy, oxid titaničitý (E171), triacetin (E1518), červený oxid železitý (pouze tablety 10 mg) (E172), žlutý oxid železitý (E172) a mastek.

Jak přípravek Efient vypadá a co obsahuje toto balení

Efient 10 mg: Tablety jsou běžové, ve tvaru oboustranné šípky, s vyražením „10 MG“ na jedné straně a „4759“ na druhé straně.

Efient 5 mg: Tablety jsou žluté, ve tvaru oboustranné šípky, s vyražením „5 MG“ na jedné straně a „4760“ na druhé straně.

Efient je k dispozici v baleních po 14, 28, 30, 56, 84, 90 a 98 tabletách.
Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

Držitel rozhodnutí o registraci:

Daiichi Sankyo Europe GmbH
Zielstattstrasse 48
81379 Mnichov
Německo.

Výrobce:

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

Další informace o tomto přípravku získáte u místního zástupce držitele rozhodnutí o registraci:

België/Belgique/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) 89 7808 0

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

Hrvatska

Eli Lilly Hrvatska d.o.o.

Tel: +385 1 2350 999

Ireland

Daiichi Sankyo Ireland Ltd

Tel: +353-(0) 1 489 3000

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) 1 485 86 42 0

Polska

Eli Lilly Polska Sp. z o.o.

Tel: +48 22 440 33 00

Portugal

Daiichi Sankyo Portugal, Unip., 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

Tato příbalová informace byla naposledy revidována {MM/RRRR}.

Další zdroje informací

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky: <http://www.ema.europa.eu>

PŘÍLOHA IV
VĚDECKÉ ZÁVĚRY A ZDŮVODNĚNÍ ZMĚNY V REGISTRACI

Vědecké závěry

S ohledem na hodnotící zprávu výboru PRAC týkající se pravidelně aktualizované zprávy o bezpečnosti (PSUR) prasugrelu dospěl výbor CHMP k těmto vědeckým závěrům:

Údaje ze studií s pacienty s infarktem myokardu s elevací ST segmentu a se zdravými dobrovolníky prokázaly celkové zpoždění a snížení účinku a/nebo snížení expozice prasugrelu v prvních 2 hodinách následujících po společném podání s morfinem ve stejnou dobu. Tato interakce zmizela během 1 dne. Podobné výsledky byly pozorovány pro klopidgrel a tikagrelor. Mechanismus účinku této interakce je nahlížen tak, že opioidy zpožďují ventrikulární vyprazdňování v žaludku, čímž dochází ke snížení absorpce prasugrelu. Jedná se o dobře známý účinek morfinu, nicméně tato interakce je považována za klinicky relevantní, protože léčba analgetiky obsahujícími morfin spolu s inhibitory funkce krevních destiček jako např. inhibitory P2Y12, může být u akutního infarktu myokardu použita. Některé z výše zmíněných studií naznačují, že intravenózní léčivé přípravky mohou být nezbytné v případě, kdy je podáván morfin a rychlá inhibice P2Y12 je považována za krucální. Na základě předložených údajů, je úprava bodu 4.5 SmPC léčivých přípravků obsahujících prasugrel považována za relevantní.

Výbor CHMP souhlasí s vědeckými závěry výboru PRAC.

Zdůvodnění změny v registraci

Na základě vědeckých závěrů týkajících se prasugrelu výbor CHMP zastává stanovisko, že poměr přínosů a rizik léčivých přípravků obsahujících prasugrel zůstává nezměněný, a to pod podmínkou, že v informacích o přípravku budou provedeny navrhované změny.

Výbor CHMP doporučuje změnu v registraci.