

ЗБИРЕН ИЗВЕШТАЈ ЗА ОСОБИНИТЕ НА ЛЕКОТ

1. ЗАШТИТЕНО ИМЕ НА МЕДИЦИНСКИОТ ПРОИЗВОД

Efient 5 mg филм-обложени таблети.
Efient 10 mg филм-обложени таблети.

2. КВАЛИТАТИВЕН И КВАНТИТАТИВЕН СОСТАВ

Efient 5mg
Секоја таблета содржи 5 mg prasugrel (како хидрохлорид).
Ekscipiensi so poznati efekti: Секоја таблета содржи 2,7 mg лактоза.

Efient 10mg
Секоја таблета содржи 10 mg prasugrel (како хидрохлорид).
Ekscipiensi so poznati efekti: Секоја таблета содржи 2,1 mg лактоза.

За целосна листа на ексципиенти, види дел 6.1.

3. ФАРМАЦЕВТСКА ФОРМА

Филм-обложена таблета (таблета).

Efient 5mg
Жолти таблети со изглед на двојна стрелка, со втиснато "5 mg" од една страна и "4760" од друга.

Efient 10mg
Беж боја таблети со изглед на двојна стрелка, со втиснато "10 mg" од една страна и "4759" од друга.

4. КЛИНИЧКИ ОСОБЕНОСТИ

4.1 ТЕРАПЕВТСКИ ИНДИКАЦИИ

Efient, ко-администриран со ацетилсалицилна киселина (ASA), е индициран за превенција на атеротромботични настани кај возрасни пациенти со акутен коронарен синдром (на пр. нестабилна ангина, миокарден инфаркт без елевација на ST сегментот [UA/NSTEMI] или миокарден инфаркт со елевација на ST сегментот [STEMI]) кој подлежи на процес на примарна или одложена перкутана коронарна интервенција (PCI).

За натамошни информации, ве молиме видете во секција 5.1.

4.2 ДОЗИРАЊЕ И НАЧИН НА УПОТРЕБА

Дозирање

Возрасни

Терапијата со Efient треба да започне со една ударна доза од 60 mg, а потоа да се продолжи со 10 mg еднаш на ден.

Кај UA/NSTEMI пациенти, каде коронарната ангиографија се јавува во рок од 48 часа после примена, ударна доза треба да се дава само во време на PCI (видете делови 4.4, 4.8 и 5.1) Пациентите кои земаат Efient исто така треба да примаат ASA дневно (75 mg до 325 mg).

Кај пациентите со акутен коронарен синдром (ACS), кои се подложени на PCI, предвремен прекин на било кој антотромботичен лек, вклучувајќи го и Efient, може да резултира со зголемен ризик од тромбоза, миокарден инфаркт или смрт поради постоечката болест на пациентот. Се препорачува третман со лекот до 12 месеци освен ако прекин на терапијата со Efient не клинички индицирана (види секции 4.4 и 5.1).

Пациенти ≥ 75 години возраст

Употреба на Efient кај пациенти на возраст ≥ 75 години генерално не се препорачува. Ако, по внимателна процена на односот корист/ризик од страна на лекар (види дел 4.4), третманот се смета за потребен кај оваа возрасна група на пациенти ≥ 75 години, по ударна доза од 60 mg се препишува доза на одржување од 5 mg. Пациентите ≥ 75 години возраст имаат поголема чувствителност кон крварење и поради тоа и поголема



изложеност кон активниот метаболит на prasugrel (види дел 4.4, 4.8, 5.1 и 5.2).

Пациенти со тежина <60 kg

Efient треба да се даде како поединечна ударна доза од 60 mg, а потоа да се продолжи со доза од 5 mg еднаш дневно. Не се препорачува доза на одржување од 10 mg. Ова се должи на зголемување на експозицијата кон активниот метаболит на prasugrel, и зголемен ризик од крварење кај пациенти со телесна тежина <60 kg кога се дава доза од 10 mg еднаш на ден во споредба со пациенти кои имаат ≥60 kg (види дел 4.4, 4.8 и 5.2).

Бубрежно оштетување

Не е потребно прилагодување на дозата кај пациенти со бубрежно оштетување, вклучувајќи ги и пациентите со крајна фаза на бубрежно заболување (види дел 5.2). Постои ограничено искуство кај пациенти со бубрежно оштетување (види дел 4.4).

Хепатално оштетување

Не е потребно прилагодување на дозата кај субјекти со благо до умерено хепатално оштетување (Child Pugh класа А и В) (види дел 5.2). Постои ограничено искуство кај пациенти со лесна и умерена хепатална дисфункција (види дел 4.4). Efient е контраиндициран кај пациенти со тешко хепатално оштетување (Child Pugh класа Ц)

Педијатриска популација

Безбедноста и ефикасноста на Efient кај деца под 18 години не е утврдена. Не се достапни податоци.

Метод на администрација

За орална употреба. Efient може да се администрира со или без храна. Администрација на 60 mg prasugrel ударна доза на гладно може да обезбеди побрз почеток на дејството (види дел 5.2). Не ја дробите или кршите таблетата.

4.3 КОНТРАИНДИКАЦИИ

Пречувствителност кон активната материја или кон било кој од ексципиентите дадени во дел 6.1.

Активно патолошко крварење.

Историја на мозочен удар или минливи исхемични атаки (TIA).

Тешко хепатално оштетување (Child Pugh класа C).

4.4 ПОСЕБНИ МЕРКИ НА ПРЕТПАЗЛИВОСТ И ПРЕДУПРЕДУВАЊЕ

Ризик од крварење

Во фаза 3 клиничките испитувања (TRITON) критериумите за исклучување вклучуваат зголемен ризик од крварење; анемија; тромбоцитопенија; историја на интракранијални патолошки наоди. Кај пациентите со акутни коронарни синдроми кои се подложени на PCI третиран со Efient и ASA е забележан зголемен ризик за големи и мали крварења според TIMI системот за класификација. Затоа, употребата на Efient кај пациенти со зголемен ризик од крварење треба да се земе во предвид само кога користа во однос на превенирање на исхемични настани се смета дека го надминува ризикот од сериозни крварења. Оваа загриженост се однесува особено на пациентите:

- ≥ 75 години возраст (види подолу).
- со склоноста да крвари (на пр., поради неодамнешна траума, неодамнешна операција, неодамнешно или повторувано гастроинтестинално крварење или активна пептична улкусна болест)
- со телесна тежина <60 kg (види дел 4.2 и 4.8). Кај овие пациенти доза на одржување од 10 mg не се препорачува. Треба да се користи доза на одржување од 5 mg.
- со истовремена администрација на лекови кои можат да го зголемат ризикот од крварење, вклучувајќи орални антикоагуланси, clopidogrel, не-стероидни антиинфламаторни лекови (НСАИЛ), и фибринолитички.

Кај пациентите со активно крварење кај кои е неопходен прекин на фармаколошките ефекти на Efient, може да биде соодветно трансфузија на тромбоцити.

Употребата на Efient кај пациенти од ≥75 години возраст генерално не се препорачува и лекот треба да се даде со претпазливост по внимателна евалуација на индивидуалната корист/ризик од страна на лекар кој ќе укаже дека предноста во однос на спречување на исхемични настани го надминува ризикот од сериозни крварења. Во фаза 3 клиничките испитувања овие пациенти биле со поголем ризик од крварење.



вклучувајќи и фатално крварење, во споредба со пациенти кои биле <75-годишна возраст. Ако се препише, треба да се користи ниска доза на одржување од 5 mg; доза на одржување од 10 mg не се препорачува (види дел 4.2 и 4.8).

Терапевтското искуство со prasugrel е ограничено кај пациенти со бубрежно оштетување (вклучувајќи ESRD) и кај пациенти со умерено хепатално оштетување. Овие пациенти може да имаат зголемен ризик од крварење. Затоа, prasugrel треба да се користи со претпазливост кај овие пациенти.

На пациентите треба да им се каже дека може да потрае и подолго од вообичаеното да престане крварењето кога примаат prasugrel (во комбинација со ASA), и дека тие треба да му пријават на нивниот лекар било какво невообичаено крварење (место или времетраење).

Ризик од крварење поврзан со времето на ударна доза кај NSTEMI

Во клиничко испитување на NSTEMI пациенти (ACCOAST студија), каде пациентите биле закажани да подлежат на коронарна ангиографија во рок од 2 до 48 часа по рандомизација, ударната доза на prasugrel дадена во просек 4 часа пред коронарната ангиографија го зголемува ризикот од големи и мали перипроцедурални крварења споредено со ударната доза на prasugrel за време на PCI. Затоа кај UA/NSTEMI пациенти, каде коронарната ангиографија се врши во рок од 48 часа по приемот, ударната доза треба да се даде за време на PCI (видете делови 4.2, 4.8 и 5.1).

Хирургија

Пациентите треба да се советуваат да ги информираат лекарите и стоматолозите дека земаат прасугрел пред да е закажана било каква операција, и пред примањето на секој нов лек. Ако пациентот треба да се подложи на елективен хируршки зафат, при што не е пожелен антитромботичен ефект, терапијата со Efient треба да биде прекината најмалку 7 дена пред операцијата. Зголемена честота (3 пати) и интензитет на крварењето може да се појави кај пациенти кои се подложени на CABG хирургија во временски период од 7 дена по прекилот на prasugrel (види 4.8). Користа и ризиците од примената на prasugrel треба внимателно да се разгледуваат кај пациенти кај кои не е дефинирана коронарната анатомија и можност е итна CABG.

Преосетливост, вклучително и ангиоедем

Реакциите на преосетливост, вклучително и ангиоедем, се пријавени кај пациенти кои примаат prasugrel. Овде се вклучуваат и пациенти со историја на реакции преосетливост кон клопидогрел. Се препорачува мониторинг за знаци на преосетливост кај пациенти со позната преосетливост на тиенопиридини. (Видете секција 4.8).

Тромботична Тромбоцитопенична пурпура (ТТП)

Пријавена е ТТП при употребата на други тиенопиридини. ТТП е сериозна состојба кај која е неопходен итен третман. Efient не бил поврзан со ТТП во клиничките испитувања кои се приложени за регистрација.

Лактоза

Пациентите со ретки наследни проблеми на неподносливост на галактоза, на Lapp лактозен недостиг или гликоза-галактоза малапспорпција не треба да земаат Efient.

4.5 ИНТЕРАКЦИИ СО ДРУГИ ЛЕКОВИ И ДРУГИ ФОРМИ НА ИНТЕРАКЦИИ

Варфарин: Истовремена администрација на Efient со кумарински деривати освен варфарин не е разгледувана. Поради потенцијалот за зголемен ризик од крварење, варфарин (или други кумарински деривати) и prasugrel треба да се ко-администрираат со претпазливост (види дел 4.4).

Не-стероидни антиинфламаторни лекови (НСАИЛ): Истовремена администрација со хронична употреба на НСАИЛ не е проучена. Поради потенцијалот за зголемен ризик од крварење, хронична употреба на НСАИЛ (вклучувајќи и COX-2 инхибитори) и Efient треба да се ко-администрира со претпазливост (види дел 4.4).

Efient може истовремено да се администрира со лекови кои се метаболизираат преку Цитохром P450 ензимите (вклучувајќи и статини), или со медицински производи кои се индуктори или инхибитори на Цитохром P450 ензимите. Efient исто така може да се администрира истовремено со ASA, хепарин, дигоксин, и лекови кои ја покачуваат гастричната pH вредност, вклучувајќи ги и инхибиторите на протонска пумпа и H2 блокаторите. Иако не испитуван во специфични студии за интеракција, во фаза 3 клиничко испитување Efient е ко-администриран хепарин со ниска молекуларна тежина, bivalirudin, и GP



Пб/Ша инхибитори (нема достапни информации во однос на типот на користениот GP IIb/IIIa инхибитор), без доказ за клинички значајни несакани интеракции.

Ефекти на лекови и други производи врз Efient

Ацетилсалицилна киселина: Efient може да се администрира истовремено со ацетилсалицилна киселина (ASA). Иако е можна фармакодинамска интеракција со ASA која би довела до зголемен ризик од крварење, ефикасноста и сигурноста на prasugrel доаѓа од кај пациентите истовремено третирани со ASA.

Хепарин: Поединечна интравенска болус доза на нефракциониран хепарин (100 U/kg) не влијае значително врз prasugrel-посредуваната инхибиција на агрегација на тромбоцитите. Исто така, prasugrel не влијае значително врз ефектот на хепарин врз параметрите на коагулацијата. Поради тоа, обата лека може да се администрираат истовремено. Можен е зголемен ризик од крварење кога Efient се ко-администрира со хепарин.

Статини: Аторвастатин (80 mg на ден) не влијае врз фармакокинетиката на prasugrel и неговата инхибиција на тромбоцитната агрегација. Поради тоа, статините кои се субстрат на CYP3A не се очекува да имаат ефект врз фармакокинетиката на prasugrel или неговата инхибиција на агрегација на тромбоцити.

Медицински производи кои ја покачуваат гастричната вредност на pH: Дневна ко-администрација на ранитидин (H2 блокатор), или ланзопразол (инхибитор на протонска пумпа) не го менува AUC-то и T_{max} на активниот метаболит на prasugrel, но го намалува C_{max} за 14% и 29%. Во фаза 3 клиничко испитување, Efient бил администриран независно на ко-администрацијата на блокатор на протонска пумпа или H2 блокатор. Администрација на 60 mg prasugrel ударна доза без истовремена употреба на инхибитори на протонска пумпа може да обезбеди побрз почеток на дејството.

Инхибитори на CYP3A: Кетоконазол (400 mg дневно), селективен и јак инхибитор на CYP3A4 и CYP3A5, не влијае на prasugrel-посредуваната инхибиција на агрегација на тромбоцити или на AUC-то и T_{max} на метаболитот, но го намалува C_{max} од 34% до 46%. Поради тоа, CYP3A инхибиторите како што се азолните антигубични лекови, ХИВ протеазните инхибитори, кларитромицин, телитромицин, верапамил, дилтиазем, индинавир, ципрофлоксацин, и сок од грејпфрут не се очекува да имаат значајно влијание врз фармакокинетиката на активниот метаболит.

Индуктори на цитохром P450: Рифампицин (600 mg дневно), јак индуктор на CYP3A и CYP2B6, и индуктор на CYP2C9, CYP2C19, и CYP2C8, не влијае значително врз фармакокинетиката на prasugrel. Поради тоа, познатите CYP3A индуктори како што се рифампицин, карбамазепин, и други индуктори на цитохром P450 не се очекува да имаат значаен ефект врз фармакокинетиката на активниот метаболит.

Ефекти на Efient врз други медицински производи

Дигоксин: prasugrel нема клинички значаен ефект врз фармакокинетиката на дигоксин.

Лекови кои се метаболизираат преку CYP2C9: prasugrel не го инхибира CYP2C9, како што не влијае врз фармакокинетиката на S-варфарин. Поради потенцијалот за зголемен ризик од крварење, варфарин и Efient треба да се ко-администрираат со претпазливост (види дел 4.4).

Лекови кои се метаболизираат преку CYP2B6: prasugrel е слаб инхибитор на CYP2B6. Кај здрави субјекти, prasugrel ја намалил експозицијата кон хидроксипропион, CYP2B6-посредуван метаболит на бупропион, за 23%. Овој ефект најверојатно ќе биде од клиничко значење само кога prasugrel е ко-администриран со медицински производи за кои CYP2B6 е единствениот метаболички пат и кои имаат мала терапевска ширина (на пр. циклофосфамид, ефавиренц).

4.6 ПЛОДНОСТ, БРЕМЕНОСТ И ДОЕЊЕ

Не се изведени клинички студии кај бремени жени или доилки.

Бременост

Студиите на животни не укажуваат на директни штетни ефекти во однос на бременоста, ембрионалниот/феталниот развој, пороѓајот или постнаталниот развој (види дел 5.3). Бидејќи студиите на репродукција на животни не секогаш се предиктивни за човекот, Efient треба да се користи за време на бременоста, само ако потенцијалната корист за мајката го оправдува потенцијалниот ризик за плодот.



Доење

Не се знае дали prasugrel се излачува во мајчиното млеко. Студиите на животни покажале екскреција на prasugrel во мајчиното млеко. Не се препорачува користење на prasugrel за време на доењето.

Плодност

Prasugrel нема ефект врз плодноста кај машки и женски стаорци во орални дози кои се 240 пати над препорачаните дневни дози на одржување кај луѓето (врз основ на mg/m²).

4.7 ЕФЕКТИ НА ЛЕКОТ ВРЗ УПРАВУВАЊЕ СО МОТОРНО ВОЗИЛО ИЛИ МАШИНА

Prasugrel се очекува да нема или да има занемарливо влијание врз способноста за возење и употреба машини.

4.8 НЕСАКАНИ ДЕЈСТВА

Збир на безбедносниот профил

Безбедноста кај пациенти со акутен коронарен синдром подложени на PCI била евалуирана во една контролирана студија со клопидогрел (TRITON) во која 6.741 пациент биле третирани со prasugrel (60 мг ударна доза и 10 мг еднаш дневно доза на одржување) за медијана од 14,5 месеци (5.802 пациенти биле третирани над 6 месеци, 4.136 биле третирани повеќе од 1 година). Стапката на прекин на студијата поради несакани ефекти била 7.2% за прасугрел и 6.3% за clopidogrel. Од овие, крварењето било најчестата несакана реакција кај обата лека кое водело до прекин на терапијата (Prasugrel 2.5% и 1.4% clopidogrel).

Крварење

Не-коронарно артериско by-pass графт (CABG) поврзано крварење

Во TRITON, фреквенцијата на пациентите кај кои се јавил CABG поврзан настан на крварење е прикажан во Табела 1. Инциденцата на не-CABG поврзано големо TIMI крварење, вклучувајќи и опасни по живот и фатални, како и TIMI помали крварења, била статистички значително повисока кај субјекти се третираат со prasugrel во споредба со clopidogrel во UA/NSTEMI и севкупната популација со ACS. Нема значајни разлики помеѓу популацијата со STEMI. Најчестото место на спонтанно крварење бил гастроинтестиналниот тракт (1.7% кај prasugrel и 1.3% кај clopidogrel); најчесто место на провоцирано крварење било местото на артериска пункција (1.3% кај prasugrel и 1.2% clopidogrel).

Табела 1: Инциденца на не-CABG поврзани крварења^a (% на пациенти)

Настан	Сите ACS		UA/NSTEMI		STEMI	
	Prasugrel ^b + ASA (n=6741)	Clopidogrel ^b + ASA (n=6716)	Prasugrel ^b + ASA (n=5001)	Clopidogrel ^b + ASA (n=4980)	Prasugrel ^b + ASA (n=1740)	Clopidogrel ^b + ASA (n=1736)
TIMI големо крварење ^c	2.2	1.7	2.2	1.6	2.2	2.0
Витално-загрозувачко ^d	1.3	0.8	1.3	0.8	1.2	1.0
Фатално	0.3	0.1	0.3	0.1	0.4	0.1
Симптоматски ICH ^e	0.3	0.3	0.3	0.3	0.2	0.2
Примена на инотропи	0.3	0.1	0.3	0.1	0.3	0.2
Хируршка интервенција	0.3	0.3	0.3	0.3	0.1	0.2
Трансфузија (≥4 единици)	0.7	0.5	0.6	0.3	0.8	0.8
TIMI помало крварење ^f	2.4	1.9	2.3	1.6	2.7	2.6

^a Централно проценети настани дефинирани од страна на критериумите на TIMI студиската група

^b Други стандардни терапии кои биле употребени како соодветни

^c Било каква интракранијална хеморагија, или било какво клиничко очигледно крварење, асоцирано со опаѓање на хемоглобинот ≥ 5 g/dl

^d Живото загрозувачко крварење е подгрупа од TIMI мајорно крварење, и ги вклучува типовите издвоени подолу. Пациентите може да се набројуваат во повеќе од еден ред.

^e ICH = интракранијална хеморагија

^f Клинички видливо очигледно крварење асоцирано со опаѓање на хемоглобинот од ≥3 g/dl до 5 g/dl

Пациенти ≥ 75 години возраст

Не-CABG поврзано TIMI големо или помало крварење:

Возраст	Прасугрел 10мг	Клопидогрел 75мг
---------	----------------	------------------



≥75 години (N=1785)*	9.0% (1.0% фатално)	6.9% (0.1% фатално)
<75 години (N=11672)*	3.8% (0.2% фатално)	2.9% (0.1% фатално)
<75 години (N=7160)**	2.0% (0.1% фатално) ^a	1.3% (0.1% фатално)
	Прасургел 5мг	Клопидогрел 75мг
≥75 години (N=2060)**	2.6% (0.3% фатално)	3.0% (0.5% фатално)

*TRITON студија кај ACS пациенти подложени на PCI

**TRILOGY-ACS студија кај пациенти кои не подлежат на PCI (видете 5.1):

^a 10 мг прасургел; 5 мг прасургел ако < 60 кг

Пациенти < 60 кг

Не-CABG поврзано TIMI големо или помало крварење:

Тежина	Прасургел 10мг	Клопидогрел 75мг
<60 kg (N=664)*	10.1% (0% фатално)	6.5% (0.3% фатално)
≥60 kg (N=12672)*	4.2% (0.3% фатално)	3.3% (0.1% фатално)
≥60 kg (N=7845)**	2.2% (0.2% фатално) ^a	1.6% (0.2% фатално)
	Прасургел 5мг	Клопидогрел 75мг
<60 kg (N=1391)**	1.4% (0.1% фатално)	2.2% (0.3% фатално)

*TRITON студија кај ACS пациенти подложени на PCI

**TRILOGY-ACS студија кај пациенти кои не подлежат на PCI (видете 5.1):

^a 10 мг прасургел; 5 мг прасургел ако ≥ 75 години

Пациенти ≥ 60 кг и возраст < 75 години

Кај пациенти ≥60 kg и возраст <75 години, не-CABG поврзаните TIMI големи или мали крварења биле 3.6% за прасургел и 2.8% за клопидогрел; честотата за фатално крварење била 0.2% за прасургел и 0.1% за клопидогрел.

CABG-поврзано крварење

Во фаза 3 клиничко испитување, 437 пациенти биле подложени на CABG во текот на студијата. Од овие пациенти, стапката на CABG поврзани TIMI големи или мали крварења била 14,1% за групата третирана со prasugrel и 4,5% во clopidogrel групата. Поголем ризик за крварење кај субјектите кои биле третирани со prasugrel траел до 7 дена по последната доза од лекот. Пациентите кои ги примиле нивните тиенопиридински препарати во рок од 3 дена пред CABG, честотата на TIMI големите или малите крварења биле 26.7% (12 од 45 пациенти) во prasugrel групата, споредбено со 5.0% (3 од 60 пациенти) во clopidogrel групата. Пациентите кои ја примиле нивната последна доза на нивниот тиенопиридински препарат во рамките на 4-7 дена пред CABG, честотата се намалила на 11.3% (9 од 80 пациенти) во prasugrel групата и 3,4% (3 од 89 пациенти) во clopidogrel групата. По 7 дена по прекин на лекот, забележаните стапки на CABG поврзани со крварење биле слични помеѓу двете третирани групи (види дел 4.4).

Ризик од крварење поврзан со времето на ударна доза кај NSTEMI

Во клиничко испитување на NSTEMI пациенти (ACCOAST студија), каде пациентите биле закажани да подлежат на коронарна ангиографија во рок од 2 до 48 часа по рандомизација, давањето на пациентите на 30 мг ударна доза во просек 4 часа пред коронарната ангиографија проследено со 30 мг ударна доза за време на PCI го зголемило ризикот од не-CABG пери-процедурални крварења и немало дополнителна корист споредено со пациенти кои примале 60 мг ударната доза за време на PCI (видете делови 4.2 и 4.4). Не-CABG поврзани TIMI крварење во текот на 7 дена кај пациенти биле следниве:

Несакана реакција	Прасургел пред Коронарна Ангиографија ^a (N=2037) %	Прасургел за време на PCI ^a (N=1996) %
TIMI големо крварење ^b	1.3	0.5
Витално загрозувачка ^c	0.8	0.2
Фатална	0.1	0.0
Симптоматски ICH ^d	0.0	0.0
Примена на инотропи	0.3	0.2
Хируршка интервенција	0.4	0.1
Трансфузија (≥4 единици)	0.3	0.1
TIMI помало крварење ^e	1.7	0.6

^a Други стандардни терапии кои биле користени како соодветни. Протоколот за клиничка студија е предвиден за сите пациенти да примаат аспирин и дневна доза на одржување на прасургел.



^b Било каква интракранијална хеморагија или било какво клиничко очигледно крварење асоцирано со пад на хемоглобинот ≥ 5 g/dL.

^c Живото загрозувачко крварење е подгрупа на TIMI мајорно крварење и ги вклучува типовите наведени подолу. Пациентите може да се набројуваат во повеќе од еден ред.

^d ICH=интракранијална хеморагија.

^e Клиничко видливо очигледно крварење асоцирано со пад на хемоглобинот од ≥ 3 g/dL но <5 g/dL.

Несакани реакции прикажани табеларно

Табела 2 ги сумира хеморагичните и не-хеморагични несакани реакции во TRITON класифицирани по фреквенцијата и системски органи. Фреквенциите се дефинирани: Многу чести ($\geq 1/10$); чести ($\geq 1/100$ на $<1/10$); не толку чести ($\geq 1/1000$ на $<1/100$); ретки ($\geq 1/10,000$ до $<1/1,000$); многу ретки ($<1/10,000$); непознато (не може да се процени од достапните податоци).

Табела 2: Хеморагични и не-хеморагични несакани реакции

Системски органи	Чести	Не толку чести	Ретки	Непознато
Крв и пореметување на лимфниот систем	Анемија		Тромбоцитопенија	Тромботична тромбоцитопенична пурпура (TTP) видете дел 4.4
Пореметување на имунолошкиот систем		Преосетливост вклучително ангиоедем		
Пореметување во очите		Крварење во очите		
Васкуларни пореметувања	Хематом			
Респираторни, торакални и медијастинални пореметувања	Епистаксис	Хемоптиза		
Гастроинтестинални пореметувања	Гастроинтестинално крварење	Ретроперитонеално крварење Ректално крварење Хематошезија Гингивално крварење		
Кожа и пореметување на субкутаното ткиво	Кожен исип Екхимоза			
Бубрежни и уринарни пореметувања	Хематурија			
Општи пореметувања и реакции на местото на администрација	Хематом на местото на пункција на крвниот сад Хеморагија на местото на пунктирање на крвниот сад			
Повреда, труење и процедурални компликации	Контузија	Пост-процедурално крварење	Поткожен хематом	

Кај пациентите со или без историја на TIA или мозочен удар, инциденцата на удари во фаза 3 клинички испитувања била следната (види секција 4.4):

Историја на TIA или удар	Прасургел	Клопидогрел
Да (N=518)	6.5% (2.3% ICH*)	1.2% (0% ICH*)
Не (N=13090)	0.9% (0.2% ICH*)	1.0% (0.3% ICH*)

*ICH=интракранијална хеморагија.

Известување за сомнителни несакани реакции

Известувања за сомнителни реакции после одобрување за ставање во промет на медицинскиот производ е важно. Тоа овозможува континуирано следење на бенефит/ризик балансот на медицинскиот производ. Од здравствените работници се бара да ги пријавуваат сите сомнителни несакани реакции преку националниот систем за несакани реакции.

4.9 ПРЕДОЗИРАЊЕ

Предозирање со Efient може да доведе до продолжено време на крварење и следствено компликации со крварењето. Не се достапни податоци за поништување на фармаколошките дејства на prasugrel меѓутоа, ако е потребна брза корекција на продолжено време на крварење, треба да се мисли за трансфузија на тромбоцити и/или други крвни производи.



5.0 ФАРМАКОЛОШКИ ОСОБЕНОСТИ

5.1 ФАРМАКОДИНАМСКИ СВОЈСТВА

Фармакотерапевтска група: Инхибитори на агрегација на тромбоцити освен хепарин, АТС код: B01AC22.

Фармакодинамија

Prasugrel е инхибитор на тромбоцитната активација и агрегација преку иреверзибилно врзување на неговиот активен метаболит за P2Y₁₂ класата на АДП рецептори на тромбоцитите. Поради тоа што тромбоцитите учествуваат во отпочнувањето и/или еволуцијата на тромботичните компликации на атеросклерозната болест, инхибиција на функцијата на тромбоцитите може да резултира со намалување на стапката на кардиоваскуларни настани како што се смртта, миокарден инфаркт или мозочен удар.

По ударна доза од 60 mg prasugrel, инхибицијата на АДП-индуцираната агрегација на тромбоцити се случува за 15 минути со 5 μ M АДП и за 30 минути со 20 μ M АДП. Максималната инхибиција на prasugrel АДП-индуцирана агрегација на тромбоцити е 83% со 5 μ M АДП и 79% со 20 μ M АДП, во обата случаи со 89% кај здрави субјекти и пациенти со стабилна атеросклероза кои постигнуваат најмалку 50% инхибиција на агрегација на тромбоцити за 1 час. Prasugrel-посредуваната инхибиција на агрегација на тромбоцити манифестира ниска интер-субјект (9%) и интра-субјект (12%) варијабилност со двете 5 μ M и 20 μ M АДП. Средната инхибиција на агрегација на тромбоцити во состојба на steady-state била 74% и 69%, за 5 μ M АДП и 20 μ M АДП, а е постигната по 3 до 5 дена администрација на доза на одржување prasugrel од 10 mg на која и претходела ударна доза од 60 mg. Кај повеќето од 98% од субјектите постоела $\geq 20\%$ инхибиција на агрегација на тромбоцити за време на одржување на дозирање.

Агрегацијата на тромбоцитите постепено се враќала на основните вредности по третман од 7 до 9 дена по администрација на поединечна ударна доза од 60 mg prasugrel и по 5 дена по прекин на одржување на дозирање во состојба на steady-state.

Префрлување податоци: По администрација на 75 mg еднаш дневно clopidogrel во тек на 10 дена, 40 здрави субјекти се префрлени кон третман со prasugrel 10 mg еднаш дневно, со или без ударна доза од 60 mg. Забележана е слична или повисока инхибиција на агрегација на тромбоцити со prasugrel. Директно менување кон ударна доза на prasugrel од 60 mg резултирала со побрза појава на висока инхибиција на тромбоцити.

По администрација на 900 mg ударна доза на clopidogrel (со ASA), 56 субјекти со ACS биле третирани во тек на 14 дена или со prasugrel 10 mg еднаш дневно или clopidogrel 150 mg еднаш дневно, а потоа биле променети или да примаат clopidogrel 150 mg или prasugrel 10 mg за наредните 14 дена. Висока инхибиција на агрегација на тромбоцитите е забележана кај пациенти кои преминале кон prasugrel 10 mg, во споредба со оние третирани со clopidogrel 150 mg. Во студија на 276 ACS пациенти подложени на PCI, префрлување од почетна доза од 600 mg клопидогрел или плацебо администрирана по презентирање во болница пред коронарна ангиографија на 60 mg доза на прасугрел администриран за време на перкутана коронарна интервенција, резултирало со слична зголемена инхибиција на тромбоцитната агрегација за 72 часа времетраење на судијата.

Ефикасност и безбедност при акутен коронарен синдром (ACS)

Фаза 3 Triton студијата го споредувала Efient (prasugrel) со clopidogrel, обата ко-администрирани со ASA и друга стандардна терапија. Triton опфаќала 13.608 пациенти, била мултицентрична, рандомизирана, двојно слепа студија, во паралелни групи. Пациентите имале ACS со умерен до висок ризик од UA, NSTEMI, или STEMI и биле подложени на PCI.

Пациентите со UA/NSTEMI во рок од 72 часа од појавата на симптоми или STEMI помеѓу 12 часа до 14 дена од симптомите биле рандомизирани по согледувањето на коронарната анатомија. Пациентите со STEMI во рок од 12 часа од појавата на симптомите и планирани за примарен PCI можеле да се рандомизираат без познавање на коронарната анатомија. За сите пациенти, ударната доза можела да се администрира во секое време помеѓу рандомизацијата и 1 час откако пациентот ја напушта лабораторијата за катетеризација.

Пациентите кои биле рандомизирани да примат prasugrel (60 mg ударна доза проследено со доза од 10 mg еднаш дневно) или clopidogrel (300 mg ударна доза проследено со доза од 75 mg еднаш дневно) биле третирани средно во тек на 14,5 месеци (максимум 15 месеци со минимум 6 месеци следење). Пациентите,



исто така, примиле ASA (75 mg до 325 mg еднаш дневно). Употребата на било кој тиенопирин 5 дена пред вклучувањето во студијата бил критериум за исклучување. Другата терапија, како хепарин и GPIIb/IIIa инхибитори, се администрирала со знаење на лекар. Околу 40% од пациентите (во секоја од групите) примиле GPIIb/IIIa инхибитори за поддршка на PCI (нема информации во врска со типот на GPIIb/IIIa инхибитор кој се користел). Околу 98% од пациентите (во секоја од групите) примиле анти тромботици (хепарин, ниско-молекуларен хепарин, bivalirudin, или други лекови) директно за поддршка на PCI.

Одредувањето на основната цел од испитувањето било времето до првата појава на кардиоваскуларна (CV) смрт, не-фатален инфаркт на миокардот (MI), или не-фатален удар. Анализата на крајната точка во целата популација со ACS (комбинирана UA/NSTEMI и STEMI) покажува статистичка супериорност на prasugrel наспроти clopidogrel во UA/NSTEMI групите ($p < 0.05$).

Цела популација со ACS: Ефент покажал супериорна ефикасност во споредба со clopidogrel во намалување на основните композитни настани, како и на претходно одредените секундарни настани, вклучувајќи стент тромбоза (види Табела 3). Користа од примената на prasugrel била очигледна во првите 3 дена и таа траела и до крајот на студијата. Супериорната ефикасност била придружена со зголемување на големи крварења (види секции 4.4 и 4.8). Популацијата била 92% белци, 26% женски и 39% ≥ 65 години возраст. Предностите поврзани со примената на prasugrel биле независни од употребата на други акутни и долгорочни кардиоваскуларни терапии, вклучувајќи хепарин/хепарин со ниска молекуларна тежина, bivalirudin, интравенски GPIIb/IIIa инхибитори, лекови за намалување на мастите, бета-блокатори, и инхибитори на ангиотензин конвертирачкиот ензим. Ефикасноста на prasugrel била независна од дозите на ASA (75 mg до 325 mg еднаш дневно).

Употребата на орални антикоагуланти, анти тромботични лекови и хронични НСАИЛ не биле дозволени во студијата Тритон. Кај цела популација со ACS, prasugrel бил поврзан со пониска инциденца на CV смртност, не-фатален миокардијален инфаркт, или не-фатален мозочен удар споредбено со clopidogrel, без оглед на основните карактеристики како што се возраста, полот, телесната тежина, географскиот регион, користење на GPIIb/IIIa инхибитори, и типот на стентот. Користа била првенствено поради значително намалување на не-фаталните миокардијални инфаркти (види табела 3). Субјектите со дијабетес имале значајно намалување во сите примарни и секундарни композитни крајни цели.

Забележаната корист од prasugrel кај пациентите ≥ 75 години била помала од таа забележана кај пациенти < 75 години. Пациентите со ≥ 75 години биле со зголемен ризик од крварење, вклучувајќи и фатално крварење (види дел 4.2, 4.4, и 4.8). Пациентите со ≥ 75 години, кај кој користа од примената на prasugrel е поочигледна биле оние со шеќерна болест, STEMI, поголем ризик од тромбоза на стентот, или повторувани настани.

Кај пациентите со историја на TIA или историја на исхемичен мозочен удар повеќе од 3 месеци пред терапијата со prasugrel немало намалување во примарните композитни крајни цели.

Табела 3: Пациенти со различни исходи во TRITON примарната анализа

Настани	Prasugrel + ASA	Clopidogrel + ASA	Ризик однос (95% CI)	вредност на p
Сите ACS	(N=6813) %	(N=6795) %		
Примарен композитен исход Кардиоваскуларна смрт (CV), не фатален МИ, или не фатален удар	9,4	11,5	0.812 (0.6=732, 0.902)	<0.001
Примарен индивидуален исход				
CV смрт	2,0	2,2	0.886 (0.701, 1.118)	0.307
Нефатален МИ	7,0	9,1	0.757 (0.672, 0.853)	<0.001
Нефатален удар	0,9	0,9	1.016 (0.712, 1.451)	0.930
UA/NSTEMI	(N=5044) %	(N=5030) %		
Примарен композитен исход				
CV смрт, нефатален МИ, или нефатален удар	9,3	11,2	0.820 (0.726, 0.927)	0.002
CV смрт	1,8	1,8	0.979 (0.732, 1.309)	0.885
Нефатален МИ	7,1	9,2	0.761 (0.663, 0.873)	<0.001
Нефатален удар	0,8	0,8	0.979 (0.633, 1.513)	0.922
STEMI	(N=1769) %	(N=1765) %		
Примарен композитен исход				
CV смрт, нефатален МИ, или нефатален удар	9,8	12,2	0.793 (0.649, 0.968)	0.019



CV смрт	2,4	3,3	0,738 (0.497,1.094)	0.129
Нефатален МИ	6,7	8,8	0,746 (0.588,0.948)	0.016
Нефатален удар	1,2	1,1	1.097 (0.590,2.040)	0.770

Во севкупната популација со ACS, анализата на секој од секундарните крајни цели покажа значајна корист ($p < 0.001$) за prasugrel наспроти clopidogrel. Тие вклучуваат дефинитивна или можна тромбоза на стентот на крајот од студијата (0.9% наспроти 1.8%; HR 0.498; CI 0.364, 0.683); CV смрт, нефатален миокарден инфаркт, или итна реваскуларизација на целен крвен сад во тек на 30 дена (5.9% наспроти 7.4%; HR 0.784; CI 0.688, 0.894); смрт од било која причина, не-фатален инфаркт на миокардот, или не-фатален мозочен удар до крај на студијата (10.2% наспроти 12.1%; HR 0.831; CI 0.751, 0.919); CV смрт, нефатален инфаркт на миокардот, нефатален мозочен удар или рехоспитализација за срцев исхемичен настан до крај на студијата (11.7% наспроти 13.8%; HR 0.838; CI 0.762, 0.921). Анализата на сите причини за смрт не покажува било каква значајна разлика помеѓу prasugrel и clopidogrel кај севкупната популација со ACS (2.76% наспроти 2.90%), кај популацијата со UA/NSTEMI (2.58% наспроти 2.41%), и кај популацијата со STEMI (3.28% наспроти 4.31%).

Prasugrel се поврзува со 50% намалување на тромбоза на стентот во тек на 15 месеци период на следење. Намалувањето на тромбозата на стентот со Efient се забележала рано и по 30 дена за обата стента (метални и лек-елуирачки стентови).

При анализа на пациентите кои преживеале исхемичен настан, prasugrel се поврзува со намалување на инциденцата на следните примарни крајни цели (7,8% за prasugrel vs 11,9% за clopidogrel).

Иако е забележано крварење со prasugrel, анализата на композитната крајна цел на смрт од било која причина, нефатален инфаркт на миокардот, нефатален мозочен удар, и не-CABG поврзани TIMI големи крварења, го фаворизираат Efient во споредба со clopidogrel (Hazard ratio, 0,87; 95% CI, 0,79-0,95; $p=0,004$). Во TRITON, за секои 1.000 пациенти третирани со Efient, имало 22 помалку пациенти со миокарден инфаркт, и уште 5 со не-CABG поврзани TIMI големи крварења, споредбено со пациенти третирани со clopidogrel.

Резултатите од фармакодинамски/фармакогеномски студии спроведени врз 720 азијати и тоа ACS PCI пациенти, покажале дека повисоки нивоа на тромбоцитна инхибиција се постигнуваат со prasugrel во споредба со clopidogrel, и дека дозата: 60mg ударна доза/10 mg доза на одржување – е соодветен дозен режим за азијатските пациенти кои имаат телесна тежина од најмалку 60 kg и се помлади од 75 години (Секција 4.2).

Во 30 месечна студија (TRILOGY-ACS) кај 9326 пациенти со UA/NSTEMI ACS медицински подложени без реваскуларизација (не-лиценцирана индикација), прасугрелот не ја намалил значително зачестеноста на композитната крајна точка на CV смрт, МИ или мозочен удар во споредба со клопидогрел. Стапките на TIMI големи крварења (вклучувајќи опасни по живот, фатални и ICH) биле слични кај пациентите третирани со прасугрел и клопидогрел. Пациентите ≥ 75 години или тие под 60 kg ($N=3022$) биле рандомизирани до 5 mg прасугрел. Кај пациентите < 75 години и ≥ 60 kg третирани со 10 mg прасугрел, немало разлика помеѓу 5 mg прасугрел и 75 mg клопидогрел во CV резултатите. Стапките на TIMI мали крварења биле слични кај пациенти третирани со 5 mg прасугрел и тие третирани со 75 mg клопидогрел. Прасугрел 5 mg овозможува поголем антитромбоцитен ефект од клопидогрел 75 mg. Прасугрел треба да се користи со претпазливост кај пациенти ≥ 75 години и пациенти со тежина < 60 kg (видете делови 4.2, 4.4 и 4.8).

Во 30 дневна студија (ACCOAST) кај 4033 каиенти со NSTEMI со покачен тропонин кои биле закажани за коронарна ангиографија проследено со PCI во рок од 2 до 48 часа по рандомизација, кај пациенти кои добиле прасугрел 30 mg ударна доза во просек 4 часа пред коронарна ангиографија проследено со 30 mg на доза за време на PCI ($n=2037$) се јавил зголемен ризик од не-CABG пери-процедурално крварење и без дополнителна корист споредено со пациенти кои добивале 60 mg ударна доза за време на PCI ($n=1996$). Конкретно, прасугрел не ја намалува значително честотата на композитната крајна точка на кардиоваскуларна (CV) смрт, миокардијален инфаркт (MI), мозочен удар итна реваскуларизација (UR), или исфрлање на гликопротеинскиот (GP) IIb/IIIa инхибитор за време на 7 дена од рандомизација кај испитаници кои примале прасугрел пред коронарна ангиографија споредено со пациенти кои примале целосна ударна доза на прасугрел за време на PCI, а стапката на клучната безбедносна цел за сите TIMI мали крварења (CABG и не-CABG настани) за време на 7 дена од рандомизацијата кај сите третирани пациенти била значително повисока кај испитаниците кои примале прасугрел пред коронарна ангиографија



наспроти пациентите кои примале целосна ударна доза на прасугрел за време на PCI. Затоа, кај UA/NSTEMI пациенти, каде коронарната ангиографија се врши во рок од 48 часа после приемот, ударната доза треба да се даде за време на PCI. (видете делови 4.2, 4.4 и 4.8)

5.2 ФАРМАКОКИНЕТСКИ СВОЈСТВА

Prasugrel е пролек кој брзо се метаболизира *in vivo* до активен метаболит и неактивни метаболити. Експозицијата кон активниот метаболит (AUC) е варијабилна и е умерена до ниска помеѓу субјектите (27%) и во субјектите (19%). Фармакокинетиката на prasugrel е слична кај здрави субјекти, пациенти со стабилна атеросклероза и пациенти кои се подложени на перкутана коронарна интервенција.

Апсорпција

Апсорпцијата и метаболизмот на prasugrel се брзи, со максимални плазматски концентрации (C_{max}) на активен метаболит кои се појавуваат за околу 30 минути. Експозицијата кон активниот метаболит (AUC) пропорционално се зголемува во опсегот на терапевтски дози. Во една студија на здрави субјекти, AUC-то на активниот метаболит не зависел од високо-масен оброк, јадење со многу калории, но C_{max} бил намален за 49% и времето на постигнување на C_{max} (T_{max}) било зголемено од 0,5-1,5 час. Efient е администриран независно од храна во студијата TRITON. Поради тоа, Efient може да се администрира без оглед на храната; меѓутоа, администрацијата на ударната доза на prasugrel на гладно може да обезбеди побрз почеток на делување (види дел 4.2).

Дистрибуција

Активниот метаболит е врзан за серумските албумини 98% (4% пуфериран раствор).

Метаболизам

Prasugrel не е откриен во плазмата по орална администрација. Тој бргу се хидролизира во цревата до тиолактон, кој потоа се претвора во активен метаболит со еден чекор од цитохром P450 метаболизмот, првенствено од CYP3A4 и CYP2B6 и во помал обем од CYP2C9 и CYP2C19. Активниот метаболит понатаму се метаболизира до две неактивни соединенија преку S-methylation или конјугација со цистеин. Кај здрави субјекти, пациенти со стабилна атеросклероза, и пациенти со ACS кои примаат Efient, немало релевантни ефекти на генетските варијации на CYP3A5, CYP2B6, CYP2C9, или CYP2C19 врз фармакокинетиката на prasugrel или неговата инхибиција на агрегација на тромбоцити.

Елиминација

Околу 68% од дозата на prasugrel се излачува во урината и 27% во фецесот, како инактивни метаболити. Активниот метаболит има елиминационен полуживот од околу 7,4 часа (опсег 2-15 часа).

Посебни популациони групи:

Постари лица: Во една студија на здрави субјекти на возраст помеѓу 20 и 80 години, возраст немала значаен ефект врз фармакокинетиката на prasugrel или неговата инхибиција на агрегација на тромбоцити. Во големо фаза 3 клиничко испитување, средната проценета експозиција (AUC) на активниот метаболит била за 19% повисока кај многу стари пациенти (≥ 75 години) во споредба со субјекти кои се на < 75 -годишна возраст. Prasugrel треба да се користи со претпазливост кај пациенти ≥ 75 години возраст поради потенцијалниот ризик од крварење во оваа популациона група (види секција 4.2 и 4.4). Во студија на испитаници со стабилна атеросклероза, просечните вредности на AUC на активниот метаболит кај пациенти ≥ 75 години кои земале 5 mg прасугрел било речиси половина од тоа кај пациенти < 65 години кои земале 10 mg прасугрел и антитромбоцитниот ефект на 5 mg бил намален но бил не-инфериорен во споредба со 10 mg.

Хепатално оштетување: Не е потребно прилагодување на дозата кај пациенти со блага до умерена оштетена хепатална функција (Child Pugh Класа А и Б). Фармакокинетиката на prasugrel и неговата инхибиција на агрегација на тромбоцити биле слични кај субјекти со лесно до умерено хепатално оштетување во споредба со здрави субјекти. Фармакокинетиката и фармакодинамиката на prasugrel кај пациенти со тешко хепатално оштетување не е изучувана. Prasugrel не смее да се користи кај пациенти со тешко хепатално оштетување (види дел 4.3).

Бубрежно оштетување: Не е потребно прилагодување на дозата кај пациенти со бубрежно оштетување, вклучувајќи пациенти со терминална бубрежна болест (ESRD). Фармакокинетиката на prasugrel и неговата инхибиција на агрегација на тромбоцити се слични кај пациенти со умерено бубрежно оштетување (GFR 30-50 ml/min/1.73m²) и здрави субјекти. Prasugrel-посредуваната инхибиција на агрегација на тромбоцити е



исто така, слична кај пациенти со ESRD кај кои е потребна хемодијализа во споредба со здрави субјекти, иако C_{max} и AUC на активниот метаболит биле намалени за 51% и 42%, кај пациентите со ESRD.

Телесна тежина: Просечната изложеност (AUC) кон активниот метаболит на prasugrel е околу 30 до 40% повисока кај здрави субјекти и пациенти со телесна тежина од <60 килограми во споредба со оние што тежат ≥60 kg. Prasugrel треба да се користи со претпазливост кај пациенти со телесна тежина <60 kg, поради потенцијалниот ризик од крварење кај оваа популациона група (види дел 4.4). Во студија на испитаници со стабилна атеросклероза, просечните вредности на AUC на активниот метаболит кај пациенти < 60 kg кои земале 5 mg прасугрел бил 38% понизок одколку кај пациенти ≥ 60 kg кои земале 10 mg прасугрел и антиромбоцитниот ефект на 5 mg бил сличен со 10 mg.

Етницитет: Во клиничка фармаколошка студија, по подесување за телесна тежина, AUC-то на активниот метаболит е околу 19% повисок кај кинески, јапонски, и корејски субјекти во споредба со тоа на белата раса, преобладајќи поврзано со повисоката експозиција кај азиските субјекти со <60 килограми. Нема разлика во експозицијата помеѓу кинески, јапонски, и корејски субјекти. Експозицијата кај субјекти од африканско и шпанско потекло е слична на онаа на белата раса. Не е потребно прилагодување на дозата врз основ на етничката припадност.

Пол: Кај здрави субјекти и пациенти, фармакокинетиката на prasugrel е слична кај мажите и жените.

Педијатриска популација: Фармакокинетиката и фармакодинамијата на prasugrel не биле евалуирани во педијатриска популација (види дел 4.2).

5.3 ПРЕТКЛИНИЧКИ ПОДАТОЦИ ЗА СИГУРНОСТА НА ЛЕКОТ

Претклиничките податоци не откриваат никакви специјални ризици за луѓето добиени врз основ на конвенционални студии на безбедносна фармакологија, токсичност по повторувана доза, генотоксичност, канцероген потенцијал, или токсичност за репродуктивните процеси. Ефектите во претклинички студии се забележани само при изложеност која се смета за многу над максималната експозиција на луѓето што укажува на малку значење при клиничката употреба.

Ембрио-феталните развојни токсиколошки студии на стаорци и зајаци не покажале дека се јавуваат малформации поради prasugrel. При многу високи дози (>240 пати над препорачаните дози на одржување за луѓе врз основ на mg/m²), која предизвикува ефекти врз телесната тежина на мајките и/или потрошувачката на храна, постоело лесно намалување на телесната тежина на потомството (во однос на контролната група). Во пре- и пост-натални студии на стаорци, третманот на мајките немал ефект врз однесувањето или пак репродуктивниот развој на потомците при дози кои се и до 240 пати над препорачаните секојдневни дози на одржување за луѓето (врз основ на mg/m²).

Не се забележани лек-поврзани тумори при 2-годишна студија врз стаорци со користење на prasugrel и изложеност која е до 75 пати поголема од препорачаната терапевтска изложеност на луѓето (врз основ на плазматската изложеност на активните и главните циркулирачки метаболити кај луѓето). Постои зголемена инциденца на тумори (хепато-целуларни аденоми) кај глувците кои се изложени во тек на 2 години на високи дози (>75 пати над експозицијата за луѓе), но ова се смета како секундарно на prasugrel-индуцираната индукција на ензимите. Глодар-специфичната поврзаност на хепаталните тумори и лек-индуцираната ензимска активност е добро документирана во литературата. Зголемувањето на туморите во црниот дроб при администрација на prasugrel кај глувци не се смета за битен ризик за луѓето.

6.0 ФАРМАЦЕВТСКИ ОСОБЕНОСТИ

6.1 ЛИСТА НА ЕКСЦИПИЕНТИ

Јадро на таблетата:

Microcrystalline cellulose

Mannitol (E421)

Croscarmellose sodium

Hypromellose (E464)

Magnesium stearate

Effient 5 mg филм-обложување:

Lactose monohydrate



Hypromellose (E464)
Titanium dioxide (E171)
Triacetin (E1518)
Iron oxide yellow (E172)
Talc

Effient 10 mg филм-обложување:

Lactose monohydrate
Hypromellose (E464)
Titanium dioxide (E171)
Triacetin (E1518)
Iron oxide red (E172)
Iron oxide yellow (E172)
Talc

6.2 ИНКОМПАТИБИЛНОСТИ

Не е применливо

6.3 РОК НА ТРАЕЊЕ

Датумот на истекување на овој медицински производ е отпечатен на пакувањето.

6.4 НАЧИН НА ЧУВАЊЕ

Овој медицински производ не бара посебни услови на чување.

Да се чува во оригинално пакување за да се заштити од воздух и влага. Да не се чува на температура поголема од 30°C.

6.5 ПАКУВАЊЕ

Алуминиумски блистери во кутии од по 28 таблети (2 x 14).

6.6 ИНСТРУКЦИИ ЗА УПОРЕБА И РАКУВАЊЕ

Нема податоци.

7.0 ИМЕ И АДРЕСА НА ПРОИЗВОДИТЕЛОТ

Lilly, S.A.

Avda de la Industria 30, 28108 Alcobendas, Madrid, Spain

8.0 БРОЈ И ДАТУМ НА РЕШЕНИЕТО ЗА ПРОМЕТ

Effient 5 mg филм-обложени таблети:

Бр:15-9986/09 Датум: 26.02.2010

Effient 10 mg филм-обложени таблети:

Бр: 15-9987/09 Датум: 26.02.2010

9.0 ДАТУМ НА ПРВОТО ОДОБРЕНИЕ/ОБНОВА НА ОДОБРЕНИЕТО

10.0 ДАТУМ НА (ДЕЛУМНА) РЕВИЗИЈА НА ТЕКСТОТ

Јуни 2014

11.0 ЗАСТАПНИК ЗА Р. МАКЕДОНИЈА

Фарма Трејд доел - Скопје

