

I PIELIKUMS
ZĀĻU APRAKSTS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Efient 5 mg apvalkotās tabletes.

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Katra tablete satur 5 mg prazugrela (*prasugrel*) (hidrohlorīda veidā).
Palīgviela ar zināmu iedarbību: katra tablete satur 2,7 mg laktozes.

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Apvalkotā tablete (tablete).

Dzeltenas, uz abām pusēm vērstas bultas formā veidotas tabletes ar iespaidumu “5 MG” vienā pusē un “4760” otrā pusē.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

Efient, lietojot kopā ar acetilsalicilskābi (ASS), ir indicēts aterotrombotisku notikumu profilaksei pieaugušiem pacientiem ar akūtu koronāru sindromu (t.i., nestabilu stenokardiju, miokarda infarktu bez ST segmenta pacēluma [UA/NSTEMI (*unstable angina, non-ST segment elevation myocardial infarction*)] vai miokarda infarktu ar ST segmenta pacēlumu [STEMI (*ST segment elevation myocardial infarction*)]), kam veic primāru vai aizkavētu perkutānu koronāru iejaukšanos (PKI).

Sīkāku informāciju skatīt 5.1 apakšpunktā.

4.2. Devas un lietošanas veids

Devas

Pieaugušie

Efient jāsaņem lietot ar vienreizēju 60 mg piesātinošo devu, pēc tam lietojot 10 mg vienreiz dienā.

Pacientiem ar UA/NSTEMI, kuriem 48 stundu laikā pēc uzņemšanas stacionārā veic koronāro angiogrāfiju, piesātinošā deva jālieto tikai PKI laikā (skatīt 4.4., 4.8. un 5.1. apakšpunktu). Pacientiem, kuri lieto Efient, katru dienu jālieto arī ASS (75 – 325 mg).

Pacientiem ar akūtu koronāru sindromu (AKS), kuru aprūpē izmanto PKI, jebkura antiagreganta, tostarp Efient, lietošanas priekšlaicīga pārtraukšana rada palielinātu trombozes, miokarda infarkta vai pamatslimības izraisītas nāves risku. Ieteicama līdz 12 mēnešus ilga ārstēšana, ja vien nav klīnisku indikāciju Efient lietošanas pārtraukšanai (skatīt 4.4 un 5.1 apakšpunktu).

Pacienti, vecāki par ≥ 75 gadiem

Efient parasti neiesaka lietot pacientiem pēc ≥ 75 gadu vecuma. Ja pēc tam, kad ārstējošais ārsts ir rūpīgi izvērtējis individuālo ieguvuma un riska attiecību (skatīt 4.4 apakšpunktu) un, ārstēšana ≥ 75 gadus vecu pacientu grupā tiek uzskatīta par nepieciešamu, pēc 60 mg piesātinošās devas ir jāparaksta samazināta 5 mg balstdeva. Pacientiem ≥ 75 gadu vecumā ir lielāka jutība pret asiņošanu un lielāka prazugrela aktīvā metabolīta kopējā iedarbība (skatīt 4.4, 4.8, 5.1 un 5.2 apakšpunktu).

Pacienti ar ķermeņa masu <60 kg

Efient jāsaņem lietot ar vienreizēju 60 mg piesātinošo devu, pēc tam lietojot 5 mg vienreiz dienā. 10 mg balstdeva nav ieteicama. Iemesls tam ir prazugrela aktīvā metabolīta pastiprinātā iedarbība un palielinātais asiņošanas risks pacientiem ar ķermeņa masu <60 kg, lietojot 10 mg devu vienreiz dienā, salīdzinājumā ar pacientiem, kuru ķermeņa masa ir ≥ 60 kg (skatīt 4.4, 4.8 un 5.2 apakšpunktu).

Nieru darbības traucējumi

Pacientiem ar nieru darbības traucējumiem, tostarp pacientiem ar nieru slimību terminālā stadijā, devas pielāgošana nav nepieciešama (skatīt 5.2 apakšpunktu). Terapeitiskā pieredze pacientiem, kam ir nieru darbības traucējumi, ir ierobežota (skatīt 4.4 apakšpunktu).

Aknu darbības traucējumi

Pacientiem ar viegliem līdz vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem (*Child Pugh A* un *B* kategorija) (skatīt 5.2 apakšpunktu) devas pielāgošana nav nepieciešama. Terapeitiskā pieredze pacientiem, kam ir viegla līdz vidēji smaga aknu disfunkcija, ir ierobežota (skatīt 4.4 apakšpunktu). Efient ir kontrindicēts pacientiem ar smagiem aknu darbības traucējumiem (*Child Pugh C* kategorija).

Pediātriskā populācija

Efient drošums un efektivitāte, lietojot bērniem vecumā līdz 18 gadiem nav pierādīta. Dati nav pieejami.

Lietošanas veids

Iekšķīgai lietošanai. Efient var lietot ēšanas laikā vai neatkarīgi no tās. Lietojot prazugrela 60 mg piesātinošo devu tukšā dūšā, var būt straujš darbības sākums (skatīt 5.2 apakšpunktu). Nesasmalciniet un nesadaliet tableti.

4.3. Kontrindikācijas

Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu un/vai jebkuru no 6.1 apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām.

Aktīva, neparasta asiņošana.

Insults vai transītīva išēmiska lēkme (TIL) anamnēzē.

Smagi aknu darbības traucējumi (*Child Pugh C* kategorija).

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Asiņošanas risks

3. fāzes klīniskajā pētījumā (**TRITON**) galvenie izslēgšanas kritēriji bija palielināts asiņošanas risks, anēmija, trombocitopēnija, patoloģiskas intrakraniālas atrades anamnēzē. Pacientiem ar akūtu koronāru sindromu, kam veica PKI un ko ārstēja ar Efient un ASS, konstatēja palielinātu masīvas un nelielas asiņošanas risku saskaņā ar TIMI klasifikācijas sistēmu. Tādēļ Efient lietošana pacientiem ar palielinātu asiņošanas risku jāapsver vienīgi tad, ja tiek uzskatīts, ka ieguvumi no išēmisku notikumu profilakses ir lielāki par nopietnas asiņošanas risku. Īpaši tas attiecas uz šādiem pacientiem:

- vecums ≥ 75 gadi (skat. tālāk);
- nosliece uz asiņošanu (piem., nesen gūtas traumas, nesen veiktas ķirurģiskas operācijas, nesen bijušas

vai atkārtotojās kuņģa-zarnu trakta asiņošanas vai aktīvas peptiskās čūlas slimības dēļ);

- ķermeņa masa <60 kg (skatīt 4.2 un 4.8 apakšpunktu). Šādiem pacientiem 10 mg balstdeva nav ieteicama. Jālieto 5 mg balstdeva;
- vienlaicīga tādu zāļu lietošana, kuras var palielināt asiņošanas risku, tostarp iekšķīgi lietojamie antikoagulanti, klopidogrels, nesteroīdie pretiekaisuma līdzekļi (NPL) un fibrinolītiski līdzekļi.

Pacientiem ar aktīvu asiņošanu, kuriem ir jānovērš Efient farmakoloģiskā iedarbība, var būt nepieciešama trombocītu pārliešana.

Efient parasti neiesaka lietot pacientiem pēc 75 gadu vecuma, un to var darīt vienīgi, ievērojot piesardzību un tad, ja pēc individuālā ieguvuma un riska rūpīgas izvērtēšanas ārstējošais ārsts konstatē, ka išēmisku notikumu profilakses ieguvums atsver nopietnas asiņošanas risku. 3. fāzes klīniskajā pētījumā šiem pacientiem bija lielāks asiņošanas, tostarp asiņošanas ar letālu iznākumu, risks, salīdzinot ar pacientiem, kas jaunāki par 75 gadiem. Ja zāles tiek parakstītas, jālieto mazākā balstdeva, proti, 5 mg; 10 mg balstdeva nav ieteicama (skatīt 4.2 un 4.8 apakšpunktu).

Terapeitiskā pieredze, lietojot prazugrelu pacientiem ar nieru darbības traucējumiem (tostarp pacientiem ar nieru slimību terminālā stadijā) un pacientiem ar mēreniem aknu darbības traucējumiem, ir ierobežota. Šiem pacientiem var būt palielināts asiņošanas risks. Tādēļ prazugrels šādiem pacientiem jālieto piesardzīgi.

Pacienti jāinformē, ka prazugrela (kombinācijā ar ASS) lietošanas laikā asiņošanas apturēšana var prasīt ilgāku laiku nekā parasti un ka viņiem jāziņo ārstam par jebkuru (vietas vai ilguma ziņā) neparastu asiņošanu.

Ar piesātinošās devas lietošanas laiku saistītais asiņošanas risks NSTEMI gadījumā

Klīniskajā pētījumā ar pacientiem, kuriem bija NSTEMI (ACCOAST pētījums), kurā pacientiem bija paredzēta koronārā angiogrāfija 2 līdz 48 stundu laikā pēc nejausināšanas, prazugrela piesātinošā deva, ko lietoja vidēji 4 stundas pirms koronārās angiogrāfijas, palielināja masīvas un nelielas periprocedurālas asiņošanas risku, salīdzinot ar prazugrela piesātinošās devas lietošanu PKI laikā. Tādēļ pacientiem ar UA/NSTEMI, kuriem 48 stundu laikā pēc uzņemšanas stacionārā veic koronāro angiogrāfiju, piesātinošā deva jālieto PKI laikā (skatīt 4.2., 4.8. un 5.1. apakšpunktu).

Kirurgiskas operācijas

Pacienti jālūdz pirms jebkuras plānotas ķirurģiskas procedūras un pirms jebkuras jaunu zāļu lietošanas informēt ārstus un zobārstus par to, ka viņi lieto prazugrelu. Ja pacientam paredzēta plānveida operācija un antiagreganta darbība nav vēlama, Efient jāpārtrauc lietot vismaz 7 dienas pirms operācijas. Pacientiem, kam 7 dienu laikā pēc prazugrela lietošanas pārtraukšanas veic koronāro artēriju šuntēšanas (KAŠ) operāciju, var būt biežāka (3 reizes) un stiprāka asiņošana (skatīt 4.8 apakšpunktu). Prazugrela radītais ieguvums un risks rūpīgi jāizvērtē pacientiem, kam nav noteikts koronāro artēriju stāvoklis un viens no risinājumiem ir neatliekama KAŠ.

Paaugstināta jutība, ieskaitot angioneirotisko tūsku

Ir ziņots par paaugstinātas jutības reakcijām, ieskaitot angioneirotisko tūsku, pacientiem, kuri saņem prazugrelu, tostarp pacientiem, kuriem anamnēzē ir paaugstinātas jutības reakcija pret klopidogrelu. Pacientiem, par kuriem ir zināms, ka viņiem ir alerģija pret tiēnpiridīniem, ieteicams kontrolēt paaugstinātas jutības pazīmes (skatīt 4.8 apakšpunktu)

Trombotiska trombocitopēniskā purpura (TTP)

Saistībā ar prazugrela lietošanu ir ziņots par TTP. TTP ir nopietns stāvoklis, kas prasa steidzamu

ārstēšanu.

Laktoze

Efient nedrīkst lietot pacientiem ar retu iedzimtu galaktozes nepanesību, *Lapp* laktāzes deficītu vai glikozes-galaktozes malabsorbciju.

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Varfarīns: nav veikti pētījumi par Efient vienlaicīgu lietošanu ar kumarīna atvasinājumiem, izņemot varfarīnu. Ņemot vērā iespējamo palielināto asiņošanas risku, varfarīns (vai citi kumarīna atvasinājumi) un prazugrels vienlaikus jālieto piesardzīgi (skatīt 4.4 apakšpunktu).

Nesteroīdie pretiekaisuma līdzekļi (NPL): vienlaicīga lietošana ar ilgstoši lietotiem NPL nav pētīta. Ņemot vērā iespējamo palielināto asiņošanas risku, ilgstoši lietojami NPL (tostarp COX-2 inhibitori) un Efient vienlaikus jālieto piesardzīgi (skatīt 4.4 apakšpunktu).

Efient var lietot vienlaikus ar zālēm, ko metabolizē citohroma P450 enzīmi (tostarp statīni), vai zālēm, kas ir citohroma P450 enzīmu induktori vai inhibitori. Efient var arī lietot vienlaikus ar ASS, heparīnu, digoksīnu un zālēm, kas paaugstina kuņģa pH, tostarp protonu sūkņa inhibitoriem un H₂ blokatoriem. Lai gan īpaši mijiedarbības pētījumi nav veikti, Efient 3. fāzes klīniskajā pētījumā ir lietots kopā ar mazmolekulāru heparīnu, bivalirudīnu un GP IIb/IIIa inhibitoriem (informācija par lietotā GP IIb/IIIa inhibitora veidu nav pieejama), un klīniski nozīmīgas nevēlamas mijiedarbības pazīmes nav konstatētas.

Citu zāļu ietekme uz Efient

Acetilsalicilskābe: Efient jālieto vienlaikus ar acetilsalicilskābi (ASS). Lai gan ir iespējama farmakodinamiska mijiedarbība ar ASS, kuras rezultātā rodas palielināts asiņošanas risks, prazugrela efektivitāte un drošība ir pierādīta, lietojot to pacientiem, ko vienlaikus ārstēja ar ASS.

Heparīns: nefrakcionēts heparīns (100 V/kg) vienreizējas intravenozas *bolus* devas veidā prazugrela izraisīto trombocītu agregācijas inhibīciju būtiski neietekmēja. Tāpat prazugrels būtiski neizmainīja heparīna ietekmi uz koagulācijas raksturlielumiem. Tādēļ abas zāles var lietot vienlaicīgi. Lietojot Efient vienlaikus ar heparīnu, iespējams palielināts asiņošanas risks.

Statīni: atorvastatīns (80 mg dienā) prazugrela farmakokinētiku un tā inhibējošo iedarbību uz trombocītu agregāciju neietekmēja. Tādēļ statīniem, kas ir CYP3A substrāti, nav paredzama ietekme uz prazugrela farmakokinētiku vai tā izraisīto trombocītu agregācijas inhibīciju.

Zāles, kas paaugstina kuņģa pH: vienlaikus ikdienā lietojot ranitidīnu (H₂ blokators) vai lansoprazolu (protonu sūkņa inhibitors), prazugrela aktīvā metabolīta AUC un T_{max} nemainījās, taču C_{max} samazinājās attiecīgi par 14 % un 29 %. 3. fāzes klīniskajā pētījumā Efient lietoja, neņemot vērā protonu sūkņa inhibitora vai H₂ blokatora vienlaicīgu lietošanu. Visātrāko darbības sākumu var panākt, lietojot 60 mg prazugrela piesātinošo devu bez vienlaicīgas protonu sūkņa inhibitoru lietošanas.

CYP3A inhibitori: ketokonazols (400 mg dienā), selektīvs un spēcīgs CYP3A4 un CYP3A5 inhibitors, neietekmēja prazugrela mediēto trombocītu agregācijas inhibīciju vai prazugrela aktīvā metabolīta AUC un T_{max}, bet par 34 - 46 % samazināja C_{max}. Šī iemesla dēļ CYP3A inhibitoriem, piemēram, azolu pretsēnīšu līdzekļiem, HIV proteāzes inhibitoriem, klaritromicīnam, telitromicīnam, verapamilam, diltiazemam, indinaviram, ciprofloksacīnam un greipfrūtu sulai nav paredzama būtiska ietekme uz aktīvā metabolīta farmakokinētiku.

Citohroma P450 induktori: rifampicīns (600 mg dienā), spēcīgs CYP3A un CYP2B6 induktors, kā arī CYP2C9, CYP2C19 un CYP2C8 induktors, prazugrela farmakokinētiku būtiski nemainīja. Tādēļ zināmajiem CYP3A induktoriem, piemēram, rifampicīnam, karbamazepīnam un citiem citohromu P450 induktoriem būtiska ietekme uz aktīvā metabolīta farmakokinētiku nav paredzama.

Efient ietekme uz citām zālēm

Digoksīns: prazugrelam nepiemīt klīniski nozīmīga ietekme uz digoksīna farmakokinētiku.

Zāles, ko metabolizē CYP2C9: prazugrels neinhibēja CYP2C9 un neietekmēja S-varfarīna farmakokinētiku. Ņemot vērā iespējamo palielināto asiņošanas risku, varfarīns un Efient vienlaikus jālieto piesardzīgi (skatīt 4.4 apakšpunktu).

Zāles, ko metabolizē CYP2B6: prazugrels ir vājš CYP2B6 inhibitors. Veseliem cilvēkiem prazugrels par 23 % pavājināja hidroksibupropiona, CYP2B6 mediētā bupropiona metabolīta, iedarbību. Domājams, ka klīniski nozīmīga šī ietekme varētu būt vienīgi tad, ja prazugrelu lieto vienlaikus ar zālēm, kam CYP2B6 ir vienīgais metabolisma ceļš un kam ir šaurs terapeitiskās darbības platums (piem., ciklofosfamīds, efavirens).

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Klīniskie pētījumi ar grūtniecēm vai sievietēm, kas baro bērnu ar krūti, nav veikti.

Grūtniecība

Pētījumi ar dzīvniekiem tiešu kaitīgu ietekmi uz grūtniecību, embrionālo/augļa attīstību, dzemdībām vai pēcdzemdību attīstību neuzrāda (skatīt 5.3 apakšpunktu). Tā kā dzīvnieku reprodukcijas pētījumi ne vienmēr ļauj prognozēt atbildes reakciju cilvēkiem, Efient grūtniecības laikā drīkst lietot vienīgi tad, ja paredzamais ieguvums mātei atsver iespējamo risku auglim.

Barošana ar krūti

Nav zināms, vai prazugrels cilvēkiem izdalās mātes pienā. Pētījumos ar dzīvniekiem ir pierādīts, ka prazugrels izdalās pienā. Prazugrelu nav ieteicams lietot laikā, kad sieviete baro bērnu ar krūti.

Fertilitāte

Prazugrels neietekmēja žurku tēviņu un mātīšu auglību, iekšķīgi lietojot devās, kas 240 reizi pārsniedza ieteicamo dienas balstdevu cilvēkiem (rēķinot mg/m²).

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Prazugrels neietekmē vai nedaudz ietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus.

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Drošības īpašību apkopojums

Drošība pacientiem ar akūtu koronāro sindromu, kam veic PKI, tika novērtēta vienā ar klopogrelu kontrolētā pētījumā (TRITON), kurā 6741 pacients tika ārstēts ar prazugrelu (60 mg piesātinošā deva un

10 mg vienreiz dienā balstdeva) vidēji 14,5 mēnešus (5802 pacienti tika ārstēti vairāk nekā 6 mēnešus, 4136 pacienti — vairāk nekā 1 gadu). Nevēlamo blakusparādību dēļ pētāmo zāļu lietošana prazugrela grupā tika pārtraukta 7,2 %, bet klopidogrela grupā — 6,3 % gadījumu. Abiem medikamentiem visbiežāk novērotā nevēlamā blakusparādība, kuras dēļ tika pārtraukta pētāmo zāļu lietošana, bija asiņošana, (2,5 % prazugrela grupā un 1,4 % klopidogrela grupā).

Asiņošana

Ar koronāro artēriju šuntēšanu (KAŠ) nesaistīta asiņošana

1. tabulā ir attēloti dati par pacientiem, kam pētījumā TRITON radās ar KAŠ nesaistīta asiņošana. UA/NSTEMI un visās AKS populācijās ar KAŠ nesaistītas masīvas asiņošanas (pēc TIMI), tostarp dzīvībai bīstamas un letālas asiņošanas, kā arī neliela apjoma asiņošanas (pēc TIMI) biežums ar prazugrelu ārstētu pacientu vidū bija statistiski nozīmīgi lielāks nekā ar klopidogrelu ārstētu pacientu grupā. STEMI populācijā būtiskas atšķirības nenovēroja. Visbiežākā spontānas asiņošanas vieta bija kuņģa-zarnu trakts (1,7 % biežums ar prazugrelu un 1,3 % biežums ar klopidogrelu); visbiežākā provocētas asiņošanas vieta bija dūriena vieta artērijā (1,3 % biežums ar prazugrelu un 1,2 % biežums ar klopidogrelu).

1. tabula. Ar KAŠ nesaistītas asiņošanas biežums^a (% pacientu)

Notikums	Visa AKS populācija		UA/NSTEMI		STEMI	
	Prazugrels ^b +ASS (N = 6741)	Klopidogrel ^s +ASS (N = 6716)	Prazugrels ^b +ASS (N = 5001)	Klopidogrel ^s +ASS (N = 4980)	Prazugrels ^b +ASS (N = 1740)	Klopidogrel ^s +ASS (N = 1736)
Masīva asiņošana (pēc TIMI) ^c	2,2	1,7	2,2	1,6	2,2	2,0
Dzīvībai bīstama ^d	1,3	0,8	1,3	0,8	1,2	1,0
Ar letālu iznākumu	0,3	0,1	0,3	0,1	0,4	0,1
Simptomātiska IKA ^e	0,3	0,3	0,3	0,3	0,2	0,2
Nepieciešami inotropie līdzekļi	0,3	0,1	0,3	0,1	0,3	0,2
Nepieciešama ķirurģiska iejaukšanās	0,3	0,3	0,3	0,3	0,1	0,2
Nepieciešama asins pārliešana (≥4 vienības)	0,7	0,5	0,6	0,3	0,8	0,8
Neliela asiņošana (pēc TIMI) ^f	2,4	1,9	2,3	1,6	2,7	2,6

a Centrāli izskatīti gadījumi, kas definēti atbilstoši Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) pētījumu grupas kritērijiem.

b Ja nepieciešams, tika pielietotas citas standarta terapijas.

c Jekura intrakraniāla asiņošana vai jebkura klīniski atklāta asiņošana, kas saistīta ar hemoglobīna līmeņa pazemināšanos par ≥5 g/dl.

d Dzīvībai bīstama asiņošana ir masīvas asiņošanas (pēc TIMI) apakškopa un ietver tālāk minētos asiņošanas veidus. Pacientus var ieskaitīt vairāk nekā vienā rindā.

e IKA = intrakraniāla asiņošana.

f Klīniski atklāta asiņošana, kas saistīta ar hemoglobīna koncentrācijas pazemināšanos par ≥3 g/dl, bet <5 g/dl.

Pacienti, vecāki par ≥ 75 gadiem

Ar KAŠ nesaistītas masīvas vai nelielas asiņošanas (pēc TIMI) biežums.

Vecums	Prazugrels 10 mg	Klopidogrels 75 mg
≥75 gadi (N=1785)*	9,0 % (1,0 % ar letālu iznākumu)	6,9 % (0,1 % ar letālu iznākumu)
<75 gadi (N=11672)*	3,8 % (0,2 % ar letālu iznākumu)	2,9 % (0,1 % ar letālu iznākumu)
<75 gadi (N=7180)**	2,0 % (0,1 % ar letālu iznākumu) ^a	1,3 % (0,1 % ar letālu iznākumu)
	Prazugrels 5 mg	Klopidogrels 75 mg
≥75 gadi (N=2060) **	2,6 % (0,3 % ar letālu iznākumu)	3,0 % (0,5 % ar letālu iznākumu)

*TRITON pētījums ar AKS slimniekiem, kam veic PKI

**TRILOGY-ACS pētījums pacientiem, kam neveic PKI (skatīt 5.1 apakšpunktu):

^a 10 mg prazugrela; 5 mg prazugrela, ja ķermeņa masa <60 kg

Pacienti ar ķermeņa masu < 60 kg

Ar KAŠ nesaistītas masīvas vai nelielas (pēc TIMI) asiņošanas biežums.

Ķermeņa masa	Prazugrels 10 mg	Klopidogrels 75 mg
<60 kg (N=664)*	10,1 % (0 % ar letālu iznākumu)	6,5 % (0,3 % ar letālu iznākumu)
≥60 kg (N=12672)*	4,2 % (0,3 % ar letālu iznākumu)	3,3 % (0,1 % ar letālu iznākumu)
≥60 kg (N=7845)**	2,2 % (0,2 % ar letālu iznākumu) ^a	1,6 % (0,2 % ar letālu iznākumu)
	Prazugrels 5 mg	Klopidogrels 75 mg
<60 kg (N=1391)**	1,4 % (0,1 % ar letālu iznākumu)	2,2 % (0,3 % ar letālu iznākumu)

*TRITON pētījums ar AKS slimniekiem, kam veic PKI

**TRILOGY-ACS pētījums pacientiem, kam neveic PKI (skatīt 5.1 apakšpunktu):

^a 10 mg prazugrela; 5 mg prazugrela, ja ≥75 gadus veci

Pacientiem, kuru ķermeņa masa bija ≥60 kg un vecums <75 gadi

Pacientiem, kuru ķermeņa masa bija ≥60 kg un vecums <75 gadi, ar KAŠ nesaistītas masīvas vai nelielas asiņošanas (pēc TIMI) biežums prazugrela grupā bija 3,6 %, bet klopidogrela grupā — 2,8 %; asiņošanas ar letālu iznākumu biežums prazugrela grupā bija 0,2 %, bet klopidogrela grupā — 0,1 %.

Ar KAŠ saistīta asiņošana

3. fāzes klīniskajā pētījumā tā laikā KAŠ veica 437 pacientiem. Starp tiem ar KAŠ saistītas masīvas vai neliela apjoma asiņošanas (pēc TIMI) biežums bija 14,1 % prazugrela grupā un 4,5 % klopidogrela grupā. Lielāks asiņošanas risks ar prazugrelu ārstētajiem pacientiem saglabājās līdz 7 dienām ilgi pēc pēdējās pētāmo zāļu devas. Pacientiem, kuri 3 dienu laikā pirms KAŠ saņēma tienopiridīnu, masīvas vai neliela apjoma asiņošanas biežums (pēc TIMI) bija 26,7 % (12 no 45 pacientiem) prazugrela grupā un 5,0 % (3 no 60 pacientiem) klopidogrela grupā. Pacientiem, kuri pēdējo tienopiridīna devu saņēma 4 – 7 dienas pirms KAŠ, šis biežums samazinājās līdz 11,3 % (9 no 80 pacientiem) prazugrela grupā un 3,4 % (3 no 89 pacientiem) klopidogrela grupā. Vairāk nekā 7 dienas pēc zāļu lietošanas pārtraukšanas ar KAŠ saistītas asiņošanas biežums abās ārstēšanas grupās bija vienāds (skatīt 4.4 apakšpunktu).

Ar piesātinošās devas lietošanas laiku saistītais asiņošanas risks NSTEMI gadījumā

Klīniskajā pētījumā ar pacientiem, kuriem bija NSTEMI (ACCOAST pētījums), kurā pacientiem bija paredzēta koronārā angiogrāfija 2 līdz 48 stundu laikā pēc nejausināšanas, pacientiem, kuriem lietoja 30 mg piesātinošo devu vidēji 4 stundas pirms koronārās angiogrāfijas, kurai sekoja 30 mg piesātinošā deva PKI laikā, bija palielināts ar KAS nesaistīts periprocedurālais asiņošanas risks un nebija konstatējams papildu ieguvums salīdzinājumā ar pacientiem, kuriem lietoja 60 mg piesātinošo devu PKI laikā (skatīt 4.2. un 4.4. apakšpunktu). Ar KAS nesaistītais TIMI asiņošanas biežums pacientiem 7 dienu laikā bija šāds:

Blakusparādība	Prazugrels pirms koronārās angiogrāfijas^a (N=2037) %	Prazugrels PKI laikā^a (N=1996) %
Masīva asiņošana (pēc TIMI) ^b	1,3	0,5
Dzīvībai bīstama ^c	0,8	0,2
Ar letālu iznākumu	0,1	0,0
Simptomātiska IKA ^d	0,0	0,0
Nepieciešami inotropie līdzekļi	0,3	0,2
Nepieciešama ķirurģiska iejaukšanās	0,4	0,1
Nepieciešama asins pārlišana (≥4 vienības)	0,3	0,1
Neliela asiņošana (pēc TIMI) ^e	1,7	0,6

^aJa nepieciešams, tika pielietotas citas standarta terapijas. Klīniskā pētījuma protokols paredzēja, ka visiem pacientiem jāsaņem aspirīns un prazugrela balstdeva katru dienu.

^bJekura intrakraniāla asiņošana vai jebkura klīniski atklāta asiņošana, kas saistīta ar hemoglobīna līmeņa pazemināšanos par ≥5 g/dl.

^cDzīvībai bīstama asiņošana ir masīvas asiņošanas (pēc TIMI) apakškopa un ietver tālāk minētos asiņošanas veidus.

Pacientus var ieskaitīt vairāk nekā vienā rindā.

^dIKA = intrakraniāla asiņošana.

^eKlīniski atklāta asiņošana, kas saistīta ar hemoglobīna koncentrācijas pazemināšanos par ≥3 g/dl, bet <5 g/dl.

Nevēlamo blakusparādību kopsavilkums tabulas veidā

2. tabulā ir dots kopsavilkums par ar asiņošanu saistītajām un citām nevēlamajām blakusparādībām pētījumā TRITON, kā arī par brīvprātīgi ziņotajām blakusparādībām, kas klasificētas pēc to biežuma un orgānu sistēmas grupas. Biežuma kategorijas ir šādas:

ļoti bieži (≥1/10); bieži (≥1/100 līdz <1/10); retāk (≥1/1 000 līdz <1/100);

reti (≥ 1/10 000 līdz <1/1 000); ļoti reti (<1/10 000); nav zināmi (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem).

2. tabula. Ar asiņošanu saistītas un citas nevēlamās blakusparādības

Orgānu sistēmu klasifikācija	Bieži	Retāk	Reti	Biežums nav zināms
<i>Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi</i>	Anēmija		Trombocitopēnija	Trombotiska trombocitopēniskā purpura (TTP), skatīt 4.4 apakšpunktu
<i>Imūnās sistēmas</i>		Paaugstināta jutība,		

<i>traucējumi</i>		ieskaitot angioneirotisko tūsku		
<i>Acu bojājumi</i>		Asiņošana acī		
<i>Asinsvadu sistēmas traucējumi</i>	Hematoma			
<i>Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības</i>	Deguna asiņošana	Hemoptīze		
<i>Kuņģa-zarnu trakta traucējumi</i>	Asiņošana kuņģa-zarnu traktā	Retroperitoneāla asiņošana Rektāla asiņošana Hematohēzija Smaganu asiņošana		
<i>Ādas un zemādas audu bojājumi</i>	Izsitumi Ekhimozes			
<i>Nieru un urīnizvades sistēmas traucējumi</i>	Hematūrija			
<i>Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā</i>	Hematoma asinsvada pārslēšanas vietā Asiņošana dūriena vietā			
<i>Traumas, saindēšanās un ar manipulācijām saistītas komplikācijas</i>	Kontūzija	Asiņošana pēc procedūras	Zemādas hematoma	

3. fāzes pētījumā insulta biežums pacientiem, kam anamnēzē bija ĪIL vai insults, un pacientiem, kam šādu traucējumu anamnēzē nebija, bija šāds (skatīt 4.4 apakšpunktu).

ĪIL vai insults anamnēzē	Prazugrels	Klopidogrels
Jā (N=518)	6,5 % (2,3 % IKA*)	1,2 % (0 % IKA*)
Nē (N=13090)	0,9 % (0,2 % IKA*)	1,0 % (0,3 % IKA*)

* IKA = intrakraniāla asiņošana.

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvumu/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju*.

4.9. Pārdozēšana

Efient pārdozēšana var izraisīt paildzinātu asiņošanu un sekojošas ar asiņošanu saistītas komplikācijas. Dati par prazugrela farmakoloģiskās darbības atgriezeniskumu nav pieejami, tomēr, ja nepieciešams, steidzami koriģēt ilgstošu asiņošanu, var apsvērt trombocītu un/vai citu asins preparātu pārlišanu.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: Trombocītu agregācijas inhibitori, izņemot heparīnu, ATĶ kods: . B01AC22

Farmakodinamiskās īpašības

Prazugrels inhibē trombocītu aktivāciju un agregāciju, tā aktīvajam metabolītam neatgriezeniski saistoties pie P2Y₁₂ tipa ADF receptoriem uz trombocītiem. Tā kā trombocīti ir iesaistīti aterosklerozes trombotisko komplikāciju izraisīšanā un/vai attīstībā, trombocītu funkcijas kavēšana var samazināt kardiovaskulāru gadījumu, piemēram, nāves, miokarda infarkta vai insulta biežumu.

Pēc prazugrela 60 mg piesātinošās devas lietošanas ADF inducētās trombocītu agregācijas inhibīcija sākas pēc 15 minūtēm (5 μM ADF) un 30 minūtēm (20 μM ADF). Prazugrela maksimālā spēja inhibēt ADF inducēto trombocītu agregāciju ir 83 % attiecībā uz 5 μM ADF un 79 % attiecībā uz 20 μM ADF; abos gadījumos 89 % veselo indivīdu un pacientu ar stabilu aterosklerozi 1 stundas laikā tiek panākta trombocītu agregācijas inhibīcija vismaz 50 % apjomā. Prazugrela mediētā trombocītu agregācijas inhibīcijas atšķirības starp indivīdiem un vienam cilvēkam ir nelielas (attiecīgi 12 % un 9 %), turklāt tas attiecas gan uz 5 μM, gan 20 μM ADF. Līdzsvara fāzē trombocītu agregācijas inhibīcijas vidējais apjoms attiecībā uz 5 μM ADF un 20 μM ADF bija attiecīgi 74 % un 69 %, un tas tika sasniegts pēc prazugrela 60 mg piesātinošās devas lietošanas un tai sekojošas 10 mg balstdevas lietošanas 3 – 5 dienu garumā. Vairāk nekā 98 % indivīdu balstdevas lietošanas laikā trombocītu agregācija bija inhibēta par ≥20 %.

Trombocītu agregācija pakāpeniski atgriezās sākotnējā līmenī 7 – 9 dienu laikā pēc vienreizējas 60 mg prazugrela piesātinošās devas lietošanas un 5 dienu laikā pēc tam, kad bija pārtraukta balstdevas lietošana līdzsvara fāzē.

Pārejas dati: pēc 75 mg klopidogrela lietošanas vienreiz dienā 10 dienu garumā 40 veseli indivīdi pārgāja uz 10 mg prazugrela lietošanu vienreiz dienā ar piesātinošo devu 60 mg vai bez tās. Ar prazugrelu novēroja identisku vai izteiktāku trombocītu agregācijas inhibīciju. Tieša pāreja uz 60 mg piesātinošo devu radīja visstraujāko izteiktākas trombocītu agregācijas inhibīcijas sākumu. Pēc klopidogrela 900 mg piesātinošās devas lietošanas (kopā ar ASS), 56 indivīdi ar AKS tika 14 dienas ārstēti vai nu ar 10 mg prazugrela vienreiz dienā vai 150 mg klopidogrela vienreiz dienā, pēc tam nākamajās 14 dienās pārejot attiecīgi uz 150 mg klopidogrela vai 10 mg prazugrela. Izteiktāka trombocītu agregācijas inhibīcija tika novērota pacientiem, kuri pārgāja uz 10 mg prazugrela, salīdzinot ar pacientiem, kuri tika ārstēti ar 150 mg klopidogrela. Pētījumā 276 AKS slimniekiem, kam tika veikta PKI, pārejot no 600 mg klopidogrela vai placebo piesātinošās sākumdevas, ko lieto slimnīcā pirms koronāras angiogrāfijas, uz 60 mg prazugrela piesātinošo devu, ko lietoja perkutānas koronāras iejaukšanās laikā, konstatēja līdzīgu trombocītu agregācijas inhibīcijas pieaugumu pētījuma 72 stundās.

Efektivitāte un drošība akūta koronārā sindroma (AKS) gadījumā

3. fāzes TRITON pētījumā Efient (prazugrels) tika salīdzināts ar klopidogrelu, abas zāles lietojot kopā ar ASS un citu standarta terapiju. TRITON bija starptautisks, nejaušināts, dubultmaskēts, vairākcentru paralēlu grupu pētījums, kurā piedalījās 13 608 pacienti. Pacientiem bija AKS ar mērenu līdz augstu risku, UA, NSTEMI vai STEMI, un viņu aprūpe bija saistīta ar PKI.

Pacienti ar UA/NSTEMI tika pakļauti nejaušināšanai 72 stundu laikā, bet pacienti ar STEMI — 12 stundu līdz 14 dienu laikā no simptomu parādīšanās un pēc koronārās anatomijas noskaidrošanas. Pacientus ar STEMI 12 stundu laikā no simptomu parādīšanās, kam bija plānota primāra PKI, varēja pakļaut nejaušināšanai, nenoskaidrojot koronāro anatomiju. Visiem pacientiem piesātinošo devu varēja lietot jebkurā brīdī pēc nejaušināšanas un 1 stundu pēc tam, kad pacientam bija veikta katetrizācija.

Pacienti, kas pēc nejaušināšanas saņēma prazugrelu (60 mg piesātinošo devu, kam sekoja 10 mg vienreiz dienā) vai klopidogrelu (300 mg piesātinošā deva, kam sekoja 75 mg vienreiz dienā), tika ārstēti vidēji 14,5 mēnešus (maksimāli 15 mēneši kopā ar minimālo 6 mēnešu novērošanas laiku). Pacienti saņēma arī

ASS (75 – 325 mg vienreiz dienā). Tienopiridīna lietošana 5 dienu laikā pirms iestāšanās pētījumā bija izslēgšanas kritērijs. Cita veida terapija, piemēram, heparīns un GPIIb/IIIa inhibitori, tika lietota pēc ārsta ieskatiem. Aptuveni 40 % pacientu (katrā ārstēšanas grupā) kā atbalstu PKI procedūrai saņēma GPIIb/IIIa inhibitorus (informācija par lietoto GP IIb/IIIa inhibitoru veidu nav pieejama). Aptuveni 98 % pacientu (katrā ārstēšanas grupā) tieša PKI atbalsta veidā saņēma antitrombīnus (heparīnu, mazmolekulāro heparīnu, bivalirudīnu vai citus līdzekļus).

Pētījuma primārais iznākuma parametrs bija laiks līdz kardiovaskulāras (KV) nāves, neletāla miokarda infarkta (MI) vai neletāla insulta pirmajai izpausmes reizei. Visas AKS populācijas (kombinējot UA/NSTEMI un STEMI grupas) kombinētā kritērija analīze bija veidota tā, lai noteiktu prazugrela statistisku pārākumu salīdzinājumā ar klopidogrelu UA/NSTEMI grupā ($p < 0,05$).

Visa AKS populācija: Efient uzrādīja labāku iedarbību nekā klopidogrels, samazinot primārā kombinētā iznākuma gadījumu skaitu, kā arī iepriekš noteiktu sekundāro kritēriju gadījumu, tostarp stenta trombozes, gadījumu skaitu (skatīt 3. tabulu). Prazugrela radītā labvēlīgā ietekme bija vērojama jau pirmajās 3 dienās un saglabājās līdz pētījuma beigām. Labāko efektivitāti pavadīja lielāks masīvas asiņošanas gadījumu skaits (skatīt 4.4 un 4.8 apakšpunktu). Pacientu populācijā ietilpa 92 % baltās rases cilvēku, 26 % sieviešu un 39 % cilvēku, kuru vecums bija ≥ 65 gadi. Ar prazugrelu saistītais ieguvums nebija atkarīgs no citiem akūtas un ilgstošas kardiovaskulāras terapijas veidiem, tostarp heparīna/mazmolekulārā heparīna, bivalirudīna, intravenozi ievadītiem GPIIb/IIIa inhibitoriem, lipīdu koncentrāciju pazeminošiem medikamentiem, bēta blokatoriem un angiotensīnu konvertējošā enzīma inhibitoriem. Prazugrela efektivitāte nebija atkarīga no ASS devas (75 – 325 mg vienreiz dienā). Iekššķīgi lietojamo antikoagulantu, citu antiagregantu un ilgstoši lietojamu NPL lietošana TRITON pētījumā nebija atļauta. Salīdzinot ar klopidogrelu, prazugrels visā AKS populācijā bija saistīts ar retākiem KV nāves, neletāla MI un neletāla insulta gadījumiem, turklāt neatkarīgi no sākotnējiem rādītājiem, piemēram, vecuma, dzimuma, ķermeņa masas, ģeogrāfiskā reģiona, GPIIb/IIIa inhibitoru lietošanas un stenta tipa. Labākus rezultātus pirmām kārtām noteica ievērojami mazāks neletāla MI gadījumu skaits (skatīt 3. tabulu). Pacienti ar diabētu bija būtiski samazināti primārā un visu sekundāro kombinēto vērtēto raksturlielumu biežums.

Pacientiem, kuru vecums bija ≥ 75 gadi, novērotais prazugrela pārākums bija mazāk izteikts nekā pacientiem, kuru vecums bija < 75 gadi. ≥ 75 gadus veciem pacientiem bija palielināts asiņošanas, arī letālas, risks (skatīt 4.2, 4.4 un 4.8 apakšpunktu). ≥ 75 gadus veci pacienti, kuriem prazugrela sniegtais ieguvums bija izteiktāks, bija pacienti ar cukura diabētu, STEMI, lielāku stenta trombozes risku vai recidivējošiem notikumiem.

Primārā kombinētā vērtētā raksturlieluma gadījumu biežums nebija mazāks pacientiem, kam anamnēzē bija TIA vai išēmisks insults vairāk nekā 3 mēnešus pirms terapijas ar prazugrelu.

3. tabula. Pacienti ar iznākuma gadījumiem TRITON primārajā analizē

Iznākuma gadījumi	Prazugreļs + ASS	Klopidogreļs +ASS	Bīstamības koeficients (BK) (95 % TI)	p- vērtība
Visa AKS populācija	(N = 6813) %	(N = 6795) %	0,812 (0,732, 0,902)	<0,001
Primārie kombinētie iznākuma gadījumi Kardiovaskulāra (KV) nāve, neletāls MI vai neletāls insults	9,4	11,5		
Primārie atsevišķie iznākuma gadījumi				
KV nāve	2,0	2,2	0,886 (0,701; 1,118)	0,307
Neletāls MI	7,0	9,1	0,757 (0,672; 0,853)	<0,001
Neletāls insults	0,9	0,9	1,016 (0,712; 1,451)	0,930
UA/NSTEMI	(N = 5044) %	(N = 5030) %		
Primārie kombinētie iznākuma gadījumi KV nāve, neletāls MI vai neletāls insults	9,3	11,2	0,820 (0,726; 0,927)	0,002
KV nāve	1,8	1,8	0,979 (0,732; 1,309)	0,885
Neletāls MI	7,1	9,2	0,761 (0,663; 0,873)	<0,001
Neletāls insults	0,8	0,8	0,979 (0,633; 1,513)	0,922
STEMI	(N = 1769) %	(N = 1765) %		
Primārie kombinētie iznākuma gadījumi KV nāve, neletāls MI vai neletāls insults	9,8	12,2	0,793 (0,649; 0,968)	0,019
KV nāve	2,4	3,3	0,738 (0,497; 1,094)	0,129
Neletāls MI	6,7	8,8	0,746 (0,588; 0,948)	0,016
Neletāls insults	1,2	1,1	1,097 (0,590; 2,040)	0,770

Visā AKS populācijā katra sekundārā kritērija analīze liecināja par prazugreļa ievērojamu pārkāpumu ($p < 0,001$), salīdzinot ar klopidogreli. Pie šiem kritērijiem piederēja iespējama stenta tromboze pētījuma beigās (0,9 % salīdzinājumā ar 1,8 %; BK 0,498; TI 0,364; 0,683); KV nāve, neletāls MI vai steidzama mērķa asinsvadu revaskularizācija 30 dienu laikā (5,9 % salīdzinājumā ar 7,4 %; BK 0,784; TI 0,688; 0,894); nāve jebkāda iemesla dēļ, neletāls MI vai neletāls insults līdz pētījuma beigām (10,2 % salīdzinājumā ar 12,1 %; BK 0,831; TI 0,751; 0,919); KV nāve, neletāls MI, neletāls insults vai atkārtota stacionēšana kardiālas išēmijas dēļ līdz pētījuma beigām (11,7 % salīdzinājumā ar 13,8 %; BK 0,838; TI 0,762; 0,921). Visu cēloņu izraisītas nāves gadījumu analīze neparādīja nozīmīgu atšķirību starp prazugreli un klopidogreli visā AKS populācijā (2,76% salīdzinājumā ar 2,90%), UA/NSTEMI populācijā (2,58% salīdzinājumā ar 2,41%) un STEMI populācijā (3,28% salīdzinājumā ar 4,31%).

15 mēnešu novērošanas periodā prazugreļs bija saistīts ar stenta trombozes gadījumu skaita samazinājumu par 50 %. Stenta trombozes gadījumu skaita samazinājums ar Efient tika novērots gan agrīnā fāzē, gan pēc 30 dienām, turklāt gan ar metāla, gan zāles izdalošajiem stentiem.

Analīzē, kurā iekļāva datus par pacientiem, kuri bija izdzīvojuši pēc išēmiska gadījuma, prazugreļs bija saistīts ar sekojošo primāro vērtēto raksturlielumu biežuma samazinājumu (7,8 % prazugreļa grupā salīdzinājumā ar 11,9 % klopidogreļa grupā).

Lai gan ar prazugreli bija saistīts lielāks skaits asiņošanas gadījumu, kombinētu vērtēto raksturlielumu analīzē, vērtējot nāvi jebkāda cēloņa dēļ, neletālu miokarda infarktu, neletālu insultu un ar KAŠ nesaistītu masīvu asiņošanu (pēc TIMI), Efient uzrādīja labākus rezultātus nekā klopidogreļs (bīstamības koeficients 0,87; 95 % TI 0,79–0,95; $p = 0,004$). TRITON pētījumā uz katriem 1000 ar Efient ārstētiem pacientiem bija par 22 pacientiem ar miokarda infarktu mazāk un par 5 pacientiem ar masīvu asiņošanu (pēc TIMI), kas nebija saistīta ar KAŠ, vairāk, salīdzinot ar pacientiem, kurus ārstēja ar klopidogreli.

Farmakodinamiskā/ farmakogenomā pētījuma rezultāti ar 720 AKS PKI pacientiem no Āzijas pierādīja, ka augstāks trombocītu inhibīcijas līmenis ir sasniegts ar prazugrelu salīdzinājumā ar klopidogrelu un, ka prazugrela 60 mg - piesātinošā deva/ 10 mg - balstdeva ir piemērota dozēšanas shēma pacientiem no Āzijas ar ķermeņa masu vismaz 60 kg un vecumā mazāk par 75 gadiem (skatīt 4.2 apakšpunktu).

30 mēnešu pētījumā (TRILOGY–ACS), kurā 9326 pacientiem ar UA/NSTEMI AKS tika medicīniski kontrolēti bez revaskularizācijas (neregistrēta indikācija), prazugrels, salīdzinot ar klopidogrelu, nozīmīgi nemazināja saliktā vērtētā raksturlieluma (KV nāves, MI vai insulta) biežumu. Masīvas asiņošanas pēc TIMI (ietverot dzīvību apdraudošu, letālu un IKA) biežums bija līdzīgs ar prazugrelu un klopidogrelu ārstētiem pacientiem. Pacienti, kas ir ≥ 75 gadus veci, vai kuru ķermeņa masa ir mazāka par 60 kg (N=3022), tika randomizēti 5 mg prazugrela saņemšanai. Tāpat kā < 75 gadus veciem pacientiem ar ķermeņa masu ≥ 60 kg, kas tika ārstēti ar 10 mg prazugrela, KV iznākums 5 mg prazugrela un 75 mg klopidogrela lietotājiem neatšķīrās. Masīvas asiņošanas biežums bija līdzīgs pacientiem, kas ārstēti ar 5 mg prazugrela, un tiem, kas saņēma 75 mg klopidogrela. 5 mg prazugrela nodrošināja lielāku antitrombotisko efektu nekā 75 mg klopidogrela. Pacientiem, kas ir ≥ 75 gadus veci, un pacientiem, kuru ķermeņa masa ir < 60 kg, prazugrels jālieto piesardzīgi (skatīt 4.2, 4.4 un 4.8 apakšpunktu).

30 dienas ilgā pētījumā (ACCOAST pētījums), kurā piedalījās 4033 pacienti ar NSTEMI ar paaugstinātu troponīna koncentrāciju, kuriem 2 līdz 48 stundu laikā pēc nejausināšanas bija paredzēta koronārā angiogrāfija ar sekojošu PKI, pētāmajām personām, kurām tika lietota 30 mg prazugrela piesātinošā deva vidēji 4 stundas pirms koronārās angiogrāfijas, kurai sekoja 30 mg piesātinošās devas lietošana PKI laikā (n=2037), bija palielināts ar KAŠ nesaistīts periprocedurālais asiņošanas risks un nebija konstatējams papildu ieguvums salīdzinājumā ar pacientiem, kuriem tika lietota 60 mg piesātinošā deva PKI laikā (n=1996). Konkrēti, prazugrels būtiski nesamazināja kombinētā mērķa kritērija, kas ietvēra kardiovaskulāru (KV) nāvi, miokarda infarktu (MI), insultu, neatliekamu revaskularizāciju (NR) un neatliekamu glikoproteīna (GP) IIb/IIIa inhibitora lietošanu 7 dienu laikā pēc nejausināšanas, biežumu pētāmajām personām, kuras saņēma prazugrelu pirms koronārās angiogrāfijas, salīdzinājumā ar pacientiem, kuri saņēma pilnu prazugrela sākumdevu PKI laikā, un visām pētāmajām personām, kurām prazugrels tika lietots pirms koronārās angiogrāfijas, salīdzinājumā ar pacientiem, kuriem tika lietota pilna prazugrela piesātinošā deva PKI laikā, 7 dienu laikā pēc nejausināšanas būtiski biežāk konstatēja galveno drošuma vērtēšanas kritēriju, proti, masīvu asiņošanu pēc TIMI (notikumi, kas ir vai nav saistīti ar KAŠ) visiem ārstētajiem pacientiem. Tādēļ pacientiem ar UA/NSTEMI, kuriem 48 stundu laikā pēc uzņemšanas stacionārā veic koronāro angiogrāfiju, piesātinošā deva jālieto PKI laikā (skatīt 4.2., 4.4. un 4.8. apakšpunktu).

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Prazugrels ir prekursors, un *in vivo* tas strauji metabolizējas aktīvajā metabolītā un neaktīvajos metabolītos. Aktīvā metabolīta iedarbības (AUC) atšķirības starp indivīdiem un vienam indivīdam ir nelielas (attiecīgi 27 % un 19 %). Prazugrela farmakokinētika veseliem indivīdiem, pacientiem ar stabilu aterosklerozi un pacientiem, kam veic perkutānu koronāro iejaukšanos, ir līdzīga.

Uzsūkšanās

Prazugrela uzsūkšanās un metabolisms norit strauji, un aktīvā metabolīta maksimālā koncentrācija plazmā (C_{max}) tiek sasniegta aptuveni 30 minūtēs. Aktīvā metabolīta iedarbība (AUC) terapeitisko devu robežās pastiprinās proporcionāli. Pētījumā, kurā piedalījās veseli cilvēki, trekna maltīte ar lielu kaloriju daudzumu aktīvā metabolīta AUC neietekmēja, bet C_{max} samazinājās par 49 %, un laiks līdz C_{max} sasniegšanai (T_{max}) palielinājās no 0,5 līdz 1,5 stundām. TRITON pētījumā Efient lietoja neatkarīgi no ēdienreizēm. Tādēļ Efient var lietot neatkarīgi no ēdiena uzņemšanas, tomēr visstraujāko darbības sākumu var panākt, lietojot prazugrela piesātinošo devu tukšā dūšā (skatīt 4.2 apakšpunktu).

Izkliede

Aktīvā metabolītā saistīšanās ar cilvēka seruma albumīniem (4 % buferšķīdums) bija 98 %.

Biotransformācija

Pēc iekšķīgas lietošanas prazugrels plazmā nav konstatējams. Zarnās tas strauji hidrolizējas un pārvēršas tiolaktonā, kas vienā citohroma P450 metabolisma etapā tiek pārveidots aktīvajā metabolītā; šajā procesā iesaistīti galvenokārt CYP3A4 un CYP2B6 un — mazākā mērā — CYP2C9 un CYP2C19. Pēc tam aktīvais metabolīts S-metilācijas vai konjugācijas ar cisteīnu ceļā tiek metabolizēts divos neaktīvos savienojumos.

Veseliem indivīdiem, pacientiem ar stabilu aterosklerozi un pacientiem ar AKS, kuri saņem Efient, CYP3A5, CYP2B6, CYP2C9 un CYP2C19 ģenētiskās variācijas neatstāja būtisku ietekmi uz prazugrela farmakokinētiku vai tā spēju kavēt trombocītu agregāciju.

Eliminācija

Aptuveni 68 % no prazugrela devas izdalās ar urīnu, bet 27 % — ar izkārnījumiem neaktīvu metabolītu veidā. Aktīvā metabolīta eliminācijas pusperiods ir aptuveni 7,4 stundas (2 – 15 stundas).

Īpašas pacientu grupas

Gados vecāki pacienti: pētījumā, kurā piedalījās veseli cilvēki 20 – 80 gadu vecumā, vecums būtiski neietekmēja prazugrela farmakokinētiku vai tā spēju inhibēt trombocītu agregāciju. Lielā 3. fāzes klīniskajā pētījumā aktīvā metabolīta vidējais prognozētais efekts (AUC) ļoti veciem pacientiem (≥ 75 gadi) bija par 19 % lielāks nekā pacientiem, kuru vecums bija < 75 gadi. Ņemot vērā iespējamo asiņošanas risku šajā populācijā, prazugrels piesardzīgi jālieto pacientiem, kuru vecums ir ≥ 75 gadi (skatīt 4.2 un 4.4 apakšpunktus). Pētījumā stabilas aterosklerozes gadījumā vidējais AUC aktīvam metabolītam pacientiem vecumā ≥ 75 gadiem, kuri lietoja 5 mg prazugrela bija apmēram puse no AUC, ko novēroja pacientiem pēc 10 mg prazugrela lietošanas vecumā < 65 gadiem, un 5 mg prazugrela antitrombotiskā aktivitāte bija samazināta bet ne vājāka salīdzinot ar 10 mg prazugrela.

Aknu darbības traucējumi: pacientiem ar viegli vai mēreni pavājinātu aknu darbību (*Child-Pugh A* vai *B* kategorija) devas pielāgošana nav nepieciešama. Pacientiem ar viegliem līdz mēreniem aknu darbības traucējumiem prazugrela farmakokinētika un tā spēja inhibēt trombocītu agregāciju bija tāda pati kā veseliem indivīdiem. Prazugrela farmakodinamika pacientiem ar izteikti pavājinātu aknu darbību nav pētīta. Prazugrelu nedrīkst lietot pacientiem ar izteiktiem aknu darbības traucējumiem (skatīt 4.3 apakšpunktu).

Nieru darbības traucējumi: pacientiem ar nieru darbības traucējumiem, tostarp pacientiem ar nieru slimību terminālā stadijā (NSTS), devas pielāgošana nav nepieciešama. Pacientiem ar mēreniem nieru darbības traucējumiem (GFĀ $30 - < 50$ ml/min/1,73 m²) prazugrela farmakokinētika un tā spēja inhibēt trombocītu agregāciju bija tāda pati kā veseliem indivīdiem. Arī pacientiem ar NSTS, kam bija nepieciešama hemodialīze, prazugrela izraisītā trombocītu agregācijas inhibīcija bija tāda pati kā veseliem indivīdiem, lai gan pacientiem ar NSTS bija attiecīgi par 51 % un 42 % zemāka aktīvā metabolīta C_{\max} un AUC.

Ķermeņa masa: prazugrela aktīvā metabolīta vidējais efekts (AUC) veseliem cilvēkiem un pacientiem ar ķermeņa masu < 60 kg ir aptuveni par 30 – 40 % lielāks nekā pacientiem ar ķermeņa masu ≥ 60 kg. Iespējamā asiņošanas riska dēļ šajā populācijā prazugrels pacientiem ar ķermeņa masu < 60 kg jālieto piesardzīgi (skatīt 4.4 apakšpunktu). Pētījumā ar stabilu aterosklerozi vidējais AUC aktīvajam metabolītam pacientiem ar ķermeņa masu < 60 kg un lietojot 5 mg prazugrela, bija par 38% zemāks,

salīdzinot ar pacientiem, kuru ķermeņa masa ≥ 60 kg un lietojot 10 mg prazugrela, un 5mg antitrombotiskā aktivitāte bija līdzvērtīga 10 mg antitrombotiskajai aktivitātei.

Etniskā piederība: klīniskās farmakoloģijas pētījumos pēc korekcijām attiecībā uz ķermeņa masu aktīvā metabolīta AUC indivīdiem no Ķīnas, Japānas un Korejas bija par 19 % lielāks nekā baltās rases pārstāvjiem, un šī parādība dominējoši bija saistīta ar lielāku efektu pacientiem no Āzijas, kuru ķermeņa masa bija <60 kg. Iedarbība starp indivīdiem no Ķīnas, Japānas un Korejas neatšķīrās. Afrikāņu un spāņu rases pārstāvjiem šo zāļu efekts bija mazāks nekā baltās rases pārstāvjiem. Devas pielāgošana, pamatojoties tikai uz etnisko piederību, netiek ieteikta.

Dzimums: runājot par veseliem indivīdiem, prazugrela farmakokinētika vīriešiem un sievietēm ir vienāda.

Pediātriskā populācija: prazugrela farmakokinētika un farmakodinamika pediātriskajā populācijā nav novērtēta (skatīt 4.2 apakšpunktu).

5.3. Preklīniskie dati par drošumu

Neklīniskajos standartpētījumos iegūtie dati par farmakoloģisko drošumu, atkārtotu devu toksicitāti, genotoksicitāti, iespējamu kancerogenitāti un toksisku ietekmi uz reproduktivitāti neliecina par īpašu risku cilvēkam. Neklīniskos pētījumos ietekmi novēroja vienīgi ar tādu vielas daudzumu, kas ievērojami pārsniedza maksimālo iedarbību cilvēkiem; tas norādīja uz datu maznozīmīgumu attiecībā uz klīnisku lietošanu.

Embriofetālās attīstības toksikoloģijas pētījumos ar žurkām un trušiem netika konstatēta koplību veidošanās prazugrela dēļ. Ar ļoti lielu devu (>240 reižu pārsniedzot cilvēkiem ieteikto balstdevu dienā, rēķinot mg/m^2), kas ietekmēja mātītes ķermeņa masu un/vai barības uzņemšanu, novēroja nedaudz samazinātu mazuļu svaru (salīdzinājumā ar kontroles grupu). Pre- un postnatālajos pētījumos ar žurkām mātītes ārstēšana neietekmēja atvašu reproduktīvo attīstību, lietojot devas, kas līdz pat 240 reižu pārsniedza cilvēkam ieteikto dienas balstdevu (rēķinot mg/m^2).

2 gadu pētījumā ar žurkām, kurā lietoja prazugrelu devās, kas vairāk nekā 75 reizes pārsniedza cilvēkam ieteikto terapeitisko iedarbību (pamatojoties uz aktīvā un svarīgāko cilvēka organismā cirkulējošo metabolītu koncentrāciju plazmā), netika novēroti ar šo savienojumu saistīti audzēji. Pelēm, kas 2 gadus saņēma lielas zāļu devas (>75 reizes pārsniedzot iedarbību cilvēkiem), biežāk novēroja audzējus (hepatocelulāras adenomas), taču tos uzskatīja par prazugrela izraisīto enzīmu inducēšanas sekām. Grauzējiem specifiskā aknu audzēju veidošanās un zāļu izraisītā enzīmu indukcija ir labi dokumentēta literatūrā. Aknu audzēju biežuma palielināšanos pelēm, lietojot prazugrelu, neuzskata par vērā ņemamu risku cilvēkiem.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

Tabletes kodols:

Mikrokristāliskā celuloze

Mannīts (E421)

Kroskarmelozes nātrija sāls

Hipromeloze (E464)

Magnija stearāts

Apvalks:
Laktozes monohidrāts
Hipromeloze (E464)
Titāna dioksīds (E171)
Triacetīns (E1518)
Dzeltenais dzelzs oksīds (E172)
Talks

6.2. Nesaderība

Nav piemērojama.

6.3. Uzglabāšanas laiks

2 gadi.

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Zālēm nav nepieciešami īpaši temperatūras uzglabāšanas apstākļi. Uzglabāt oriģinālajā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas un mitruma.

6.5. Iepakojuma veids un saturs

Alumīnijas folijas blisteri kastītēs, kurās ir 14, 28, 30, 30 (x 1), 56, 84, 90 (x 1) vai 98 tabletes.
Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai

Nav īpašu prasību.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

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

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/08/503/001
EU/1/08/503/002
EU/1/08/503/003
EU/1/08/503/004
EU/1/08/503/005
EU/1/08/503/006
EU/1/08/503/007
EU/1/08/503/015

9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS / PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums : 2009. 25. februāris

Pēdējās pārreģistrācijas datums: 2013. 13. novembris

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē

<http://www.ema.europa.eu/>.

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Efient 10 mg apvalkotās tabletes.

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Katra tablete satur 10 mg prazugrela (*prasugrel*) (hidrohlorīda veidā).
Palīgviela ar zināmu iedarbību: katra tablete satur 2,1 mg laktozes.

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Apvalkotā tablete (tablete).

Gaiši brūnas, uz abām pusēm vērstas bultas formā veidotas tabletes ar iespaidumu “10 MG” vienā pusē un “4759” otrā pusē.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

Efient, lietojot kopā ar acetilsalicilskābi (ASS), ir indicēts aterotrombotisku notikumu profilaksei pieaugušiem pacientiem ar akūtu koronāru sindromu (t.i., nestabilu stenokardiju, miokarda infarktu bez ST segmenta pacēluma [UA/NSTEMI (*unstable angina, non-ST segment elevation myocardial infarction*)] vai miokarda infarktu ar ST segmenta pacēlumu [STEMI (*ST segment elevation myocardial infarction*)]), kam veic primāru vai aizkavētu perkutānu koronāru iejaukšanos (PKI).

Sīkāku informāciju skatīt 5.1 apakšpunktā.

4.2. Devas un lietošanas veids

Devas

Pieaugušie

Efient jāsāk lietot ar vienreizēju 60 mg piesātinošo devu, pēc tam lietojot 10 mg vienreiz dienā.

Pacientiem ar UA/NSTEMI, kuriem 48 stundu laikā pēc uzņemšanas stacionārā veic koronāro angiogrāfiju, piesātinošā deva jālieto tikai PKI laikā (skatīt 4.4., 4.8. un 5.1. apakšpunktu). Pacientiem, kuri lieto Efient, katru dienu jālieto arī ASS (75 – 325 mg).

Pacientiem ar akūtu koronāru sindromu (AKS), kuru aprūpē izmanto PKI, jebkura antiagreganta, tostarp Efient, lietošanas priekšlaicīga pārtraukšana rada palielinātu trombozes, miokarda infarkta vai pamatslimības izraisītas nāves risku. Ieteicama līdz 12 mēnešus ilga ārstēšana, ja vien nav klīnisku indikāciju Efient lietošanas pārtraukšanai (skatīt 4.4 un 5.1 apakšpunktu).

Pacienti, vecāki par ≥ 75 gadiem

Efient parasti neiesaka lietot pacientiem pēc ≥ 75 gadu vecuma. Ja pēc tam, kad ārstējošais ārsts ir rūpīgi

izvērtējis individuālo ieguvuma un riska attiecību (skatīt 4.4 apakšpunktu) un, ārstēšana ≥ 75 gadus vecu pacientu grupā tiek uzskatīta par nepieciešamu, pēc 60 mg piesātinošās devas ir jāparaksta samazināta 5 mg balstdeva. Pacienti ≥ 75 gadu vecumā ir lielāka jutība pret asiņošanu un lielāka prazugrela aktīvā metabolīta kopējā iedarbība (skatīt 4.4, 4.8, 5.1 un 5.2 apakšpunktu).

Pacienti ar ķermeņa masu <60 kg

Efient jāsaņem lietot ar vienreizēju 60 mg piesātinošo devu, pēc tam lietojot 5 mg vienreiz dienā. 10 mg balstdeva nav ieteicama. Iemesls tam ir prazugrela aktīvā metabolīta pastiprinātā iedarbība un palielinātais asiņošanas risks pacientiem ar ķermeņa masu <60 kg, lietojot 10 mg devu vienreiz dienā, salīdzinājumā ar pacientiem, kuru ķermeņa masa ir ≥ 60 kg (skat. 4.4, 4.8 un 5.2 apakšpunktu).

Nieru darbības traucējumi

Pacientiem ar nieru darbības traucējumiem, tostarp pacientiem ar nieru slimību terminālā stadijā, devas pielāgošana nav nepieciešama (skatīt 5.2 apakšpunktu). Terapeitiskā pieredze pacientiem, kam ir nieru darbības traucējumi, ir ierobežota (skatīt 4.4 apakšpunktu).

Aknu darbības traucējumi

Pacientiem ar viegliem līdz vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem (*Child Pugh A* un *B* kategorija) (skatīt 5.2 apakšpunktu) devas pielāgošana nav nepieciešama. Terapeitiskā pieredze pacientiem, kam ir viegla līdz vidēji smaga aknu disfunkcija, ir ierobežota (skatīt 4.4 apakšpunktu). Efient ir kontrindicēts pacientiem ar smagiem aknu darbības traucējumiem (*Child Pugh C* kategorija).

Pediatriskā populācija

Efient drošums un efektivitāte, lietojot bērniem vecumā līdz 18 gadiem nav pierādīta. Dati nav pieejami.

Lietošanas veids

Iekšķīgai lietošanai. Efient var lietot ēšanas laikā vai neatkarīgi no tās. Lietojot prazugrela 60 mg piesātinošo devu tukšā dūšā, var būt straujš darbības sākums (skatīt 5.2 apakšpunktu). Nesasmalciniet un nesadaliet tableti.

4.3. Kontrindikācijas

Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu un/vai jebkuru no 6.1 apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām.

Aktīva, neparasta asiņošana.

Insults vai transitīva išēmiska lēkme (TIL) anamnēzē.

Smagi aknu darbības traucējumi (*Child Pugh C* kategorija).

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Asiņošanas risks

3. fāzes klīniskajā pētījumā (**TRITON**) galvenie izslēgšanas kritēriji bija palielināts asiņošanas risks, anēmija, trombocitopēnija, patoloģiskas intrakraniālas atrades anamnēzē. Pacientiem ar akūtu koronāru sindromu, kam veica PKI un ko ārstēja ar Efient un ASS, konstatēja palielinātu masīvas un nelielas asiņošanas risku saskaņā ar TIMI klasifikācijas sistēmu. Tādēļ Efient lietošana pacientiem ar palielinātu asiņošanas risku jāapsver vienīgi tad, ja tiek uzskatīts, ka ieguvumi no išēmisku notikumu profilakses ir lielāki par nopietnas asiņošanas risku. Īpaši tas attiecas uz šādiem pacientiem:

- vecums ≥ 75 gadi (skat. tālāk);
- nosliece uz asiņošanu (piem., nesen gūtas traumas, nesen veiktas ķirurģiskas operācijas, nesen bijušas vai atkārtotošās kuņģa-zarnu trakta asiņošanas vai aktīvas peptiskās čūlas slimības dēļ);
- ķermeņa masa <60 kg (skatīt 4.2 un 4.8 apakšpunktu). Šādiem pacientiem 10 mg balstdeva nav

ieteicama. Jālieto 5 mg balstdeva;

- vienlaicīga tādu zāļu lietošana, kuras var palielināt asiņošanas risku, tostarp iekšķīgi lietojamie antikoagulanti, klopidogrels, nesteroīdie pretiekaisuma līdzekļi (NPL) un fibrinolītiski līdzekļi.

Pacienti ar aktīvu asiņošanu, kuriem ir jānovērš Efient farmakoloģiskā iedarbība, var būt nepieciešama trombocītu pārliešana.

Efient parasti neiesaka lietot pacientiem pēc 75 gadu vecuma, un to var darīt vienīgi, ievērojot piesardzību un tad, ja pēc individuālā ieguvuma un riska rūpīgas izvērtēšanas ārstējošais ārsts konstatē, ka išēmisku notikumu profilakses ieguvums atsvēr nopietnas asiņošanas risku. 3. fāzes klīniskajā pētījumā šiem pacientiem bija lielāks asiņošanas, tostarp asiņošanas ar letālu iznākumu, risks, salīdzinot ar pacientiem, kas jaunāki par 75 gadiem. Ja zāles tiek parakstītas, jālieto mazākā balstdeva, proti, 5 mg; 10 mg balstdeva nav ieteicama (skatīt 4.2 un 4.8 apakšpunktu).

Terapeitiskā pieredze, lietojot prazugrelu pacientiem ar nieru darbības traucējumiem (tostarp pacientiem ar nieru slimību terminālā stadijā) un pacientiem ar mēreniem aknu darbības traucējumiem, ir ierobežota. Šiem pacientiem var būt palielināts asiņošanas risks. Tādēļ prazugrels šādiem pacientiem jālieto piesardzīgi.

Pacienti jāinformē, ka prazugrela (kombinācijā ar ASS) lietošanas laikā asiņošanas apturēšana var prasīt ilgāku laiku nekā parasti un ka viņiem jāziņo ārstam par jebkuru (vietas vai ilguma ziņā) neparastu asiņošanu.

Ar piesātinošās devas lietošanas laiku saistītais asiņošanas risks NSTEMI gadījumā

Klīniskajā pētījumā ar pacientiem, kuriem bija NSTEMI (ACCOAST pētījums), kurā pacientiem bija paredzēta koronārā angiogrāfija 2 līdz 48 stundu laikā pēc nejausināšanas, prazugrela piesātinošā deva, ko lietoja vidēji 4 stundas pirms koronārās angiogrāfijas, palielināja masīvas un nelielas periprocedurālas asiņošanas risku, salīdzinot ar prazugrela piesātinošās devas lietošanu PKI laikā. Tādēļ pacientiem ar UA/NSTEMI, kuriem 48 stundu laikā pēc uzņemšanas stacionārā veic koronāro angiogrāfiju, piesātinošā deva jālieto PKI laikā (skatīt 4.2., 4.8. un 5.1. apakšpunktu).

Ķirurģiskas operācijas

Pacienti jālūdz pirms jebkuras plānotas ķirurģiskas procedūras un pirms jebkuras jaunu zāļu lietošanas informēt ārstus un zobārstus par to, ka viņi lieto prazugrelu. Ja pacientam paredzēta plānveida operācija un antiagreganta darbība nav vēlama, Efient jāpārtrauc lietot vismaz 7 dienas pirms operācijas.

Pacientiem, kam 7 dienu laikā pēc prazugrela lietošanas pārtraukšanas veic koronāro artēriju šuntēšanas (KAŠ) operāciju, var būt biežāka (3 reizes) un stiprāka asiņošana (skatīt 4.8 apakšpunktu). Prazugrela radītais ieguvums un risks rūpīgi jāizvērtē pacientiem, kam nav noteikts koronāro artēriju stāvoklis un viens no risinājumiem ir neatliekama KAŠ.

Paaugstināta jutība, ieskaitot angioneirotisko tūsku

Ir ziņots par paaugstinātas jutības reakcijām ieskaitot, angioneirotisko tūsku, pacientiem, kuri saņem prazugrelu, tostarp pacientiem, kuriem anamnēzē ir paaugstinātas jutības reakcija pret klopidogrelu. Pacientiem, par kuriem ir zināms, ka viņiem ir alerģija pret tiēnpiridīniem, ieteicams kontrolēt paaugstinātas jutības pazīmes (skatīt 4.8 apakšpunktu).

Trombotiska trombocitopēniskā purpura (TTP)

Saistībā ar prazugrela lietošanu ir ziņots par TTP. TTP ir nopietns stāvoklis, kas prasa steidzamu ārstēšanu.

Laktoze

Efient nedrīkst lietot pacientiem ar retu iedzimtu galaktozes nepanesību, *Lapp* laktāzes deficītu vai glikozes-galaktozes malabsorbciju.

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Varfarīns: nav veikti pētījumi par Efient vienlaicīgu lietošanu ar kumarīna atvasinājumiem, izņemot varfarīnu. Ņemot vērā iespējamo palielināto asiņošanas risku, varfarīns (vai citi kumarīna atvasinājumi) un prazugrels vienlaikus jālieto piesardzīgi (skatīt 4.4 apakšpunktu).

Nesteroīdie pretiekaisuma līdzekļi (NPL): vienlaicīga lietošana ar ilgstoši lietotiem NPL nav pētīta. Ņemot vērā iespējamo palielināto asiņošanas risku, ilgstoši lietojami NPL (tostarp COX-2 inhibitori) un Efient vienlaikus jālieto piesardzīgi (skatīt 4.4 apakšpunktu).

Efient var lietot vienlaikus ar zālēm, ko metabolizē citohroma P450 enzīmi (tostarp statīni), vai zālēm, kas ir citohroma P450 enzīmu induktori vai inhibitori. Efient var arī lietot vienlaikus ar ASS, heparīnu, digoksīnu un zālēm, kas paaugstina kuņģa pH, tostarp protonu sūkņa inhibitoriem un H₂ blokatoriem. Lai gan īpaši mijiedarbības pētījumi nav veikti, Efient 3. fāzes klīniskajā pētījumā ir lietots kopā ar mazmolekulāru heparīnu, bivalirudīnu un GP IIb/IIIa inhibitoriem (informācija par lietotā GP IIb/IIIa inhibitora veidu nav pieejama), un klīniski nozīmīgas nevēlamas mijiedarbības pazīmes nav konstatētas.

Citu zāļu ietekme uz Efient

Acetilsalicilskābe: Efient jālieto vienlaikus ar acetilsalicilskābi (ASS). Lai gan ir iespējama farmakodinamiska mijiedarbība ar ASS, kuras rezultātā rodas palielināts asiņošanas risks, prazugrela efektivitāte un drošība ir pierādīta, lietojot to pacientiem, ko vienlaikus ārstēja ar ASS.

Heparīns: nefrakcionēts heparīns (100 V/kg) vienreizējas intravenozas *bolus* devas veidā prazugrela izraisīto trombocītu agregācijas inhibīciju būtiski neietekmēja. Tāpat prazugrels būtiski neizmainīja heparīna ietekmi uz koagulācijas raksturlielumiem. Tādēļ abas zāles var lietot vienlaicīgi. Lietojot Efient vienlaikus ar heparīnu, iespējams palielināts asiņošanas risks.

Statīni: atorvastatīns (80 mg dienā) prazugrela farmakokinētiku un tā inhibējošo iedarbību uz trombocītu agregāciju neietekmēja. Tādēļ statīniem, kas ir CYP3A substrāti, nav paredzama ietekme uz prazugrela farmakokinētiku vai tā izraisīto trombocītu agregācijas inhibīciju.

Zāles, kas paaugstina kuņģa pH: vienlaikus ikdienā lietojot ranitidīnu (H₂ blokators) vai lansoprazolu (protonu sūkņa inhibitori), prazugrela aktīvā metabolīta AUC un T_{max} nemainījās, taču C_{max} samazinājās attiecīgi par 14 % un 29 %. 3. fāzes klīniskajā pētījumā Efient lietoja, neņemot vērā protonu sūkņa inhibitora vai H₂ blokatora vienlaicīgu lietošanu. Visātrāko darbības sākumu var panākt, lietojot 60 mg prazugrela piesātinošo devu bez vienlaicīgas protonu sūkņa inhibitoru lietošanas.

CYP3A inhibitori: ketokonazols (400 mg dienā), selektīvs un spēcīgs CYP3A4 un CYP3A5 inhibitors, neietekmēja prazugrela mediēto trombocītu agregācijas inhibīciju vai prazugrela aktīvā metabolīta AUC un T_{max}, bet par 34 - 46 % samazināja C_{max}. Šī iemesla dēļ CYP3A inhibitoriem, piemēram, azolu pretsēnīšu līdzekļiem, HIV proteāzes inhibitoriem, klaritromicīnam, telitromicīnam, verapamilam, diltiazemam, indinavīram, ciprofloksacīnam un greipfrūtu sulai nav paredzama būtiska ietekme uz aktīvā metabolīta farmakokinētiku.

Citohroma P450 induktori: rifampicīns (600 mg dienā), spēcīgs CYP3A un CYP2B6 induktors, kā arī CYP2C9, CYP2C19 un CYP2C8 induktors, prazugrela farmakokinētiku būtiski nemainīja. Tādēļ

zināmajiem CYP3A induktoriem, piemēram, rifampicīnam, karbamazepīnam un citiem citohromu P450 induktoriem būtiska ietekme uz aktīvā metabolīta farmakokinētiku nav paredzama.

Efient ietekme uz citām zālēm

Digoksīns: prazugrelam nepiemīt klīniski nozīmīga ietekme uz digoksīna farmakokinētiku.

Zāles, ko metabolizē CYP2C9: prazugrels neinhibēja CYP2C9 un neietekmēja S-varfarīna farmakokinētiku. Ņemot vērā iespējamo palielināto asiņošanas risku, varfarīns un Efient vienlaikus jālieto piesardzīgi (skatīt 4.4 apakšpunktu).

Zāles, ko metabolizē CYP2B6: prazugrels ir vājš CYP2B6 inhibitors. Veseliem cilvēkiem prazugrels par 23 % pavājināja hidroksibupropiona, CYP2B6 mediētā bupropiona metabolīta, iedarbību. Domājams, ka klīniski nozīmīga šī ietekme varētu būt vienīgi tad, ja prazugrelu lieto vienlaikus ar zālēm, kam CYP2B6 ir vienīgais metabolisma ceļš un kam ir šaurs terapeitiskās darbības platums (piem., ciklofosfamīds, efavirens).

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Klīniskie pētījumi ar grūtniecēm vai sievietēm, kas baro bērnu ar krūti, nav veikti.

Grūtniecība

Pētījumi ar dzīvniekiem tiešu kaitīgu ietekmi uz grūtniecību, embrionālo/augļa attīstību, dzemdībām vai pēcdzemdību attīstību neuzrāda (skatīt 5.3 apakšpunktu). Tā kā dzīvnieku reprodukcijas pētījumi ne vienmēr ļauj prognozēt atbildes reakciju cilvēkiem, Efient grūtniecības laikā drīkst lietot vienīgi tad, ja paredzamais ieguvums mātei atsver iespējamo risku auglim.

Barošana ar krūti

Nav zināms, vai prazugrels cilvēkiem izdalās mātes pienā. Pētījumos ar dzīvniekiem ir pierādīts, ka prazugrels izdalās pienā. Prazugrelu nav ieteicams lietot laikā, kad sieviete baro bērnu ar krūti.

Fertilitāte

Prazugrels neietekmēja žurku tēviņu un mātišu auglību, iekšķīgi lietojot devās, kas 240 reižu pārsniedza ieteicamo dienas balstdevu cilvēkiem (rēķinot mg/m²).

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Prazugrels neietekmē vai nedaudz ietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus.

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Drošības īpašību apkopojums

Drošība pacientiem ar akūtu koronāro sindromu, kam veic PKI, tika novērtēta vienā ar klopogrelu kontrolētā pētījumā (TRITON), kurā 6741 pacients tika ārstēts ar prazugrelu (60 mg piesātinošā deva un 10 mg vienreiz dienā balstdeva) vidēji 14,5 mēnešus (5802 pacienti tika ārstēti vairāk nekā 6 mēnešus, 4136 pacienti — vairāk nekā 1 gadu). Nevēlamo blakusparādību dēļ pētāmo zāļu lietošana prazugrela grupā tika pārtraukta 7,2 %, bet klopidozela grupā — 6,3 % gadījumu. Abiem medikamentiem visbiežāk

novērotā nevēlamā blakusparādība, kuras dēļ tika pārtraukta pētāmo zāļu lietošana, bija asiņošana, (2,5 % prazugrela grupā un 1,4 % klopidogrela grupā).

Asiņošana

Ar koronāro artēriju šuntēšanu (KAŠ) nesaistīta asiņošana

1. tabulā ir attēloti dati par pacientiem, kam pētījumā TRITON radās ar KAŠ nesaistīta asiņošana. UA/NSTEMI un visās AKS populācijās ar KAŠ nesaistītas masīvas asiņošanas (pēc TIMI), tostarp dzīvībai bīstamas un letālas asiņošanas, kā arī neliela apjoma asiņošanas (pēc TIMI) biežums ar prazugrelu ārstētu pacientu vidū bija statistiski nozīmīgi lielāks nekā ar klopidogrelu ārstētu pacientu grupā. STEMI populācijā būtiskas atšķirības nenovēroja. Visbiežākā spontānas asiņošanas vieta bija kuņģa-zarnu trakts (1,7 % biežums ar prazugrelu un 1,3 % biežums ar klopidogrelu); visbiežākā provocētas asiņošanas vieta bija dūriena vieta artērijā (1,3 % biežums ar prazugrelu un 1,2 % biežums ar klopidogrelu).

1. tabula. Ar KAŠ nesaistītas asiņošanas biežums^a (% pacientu)

Notikums	Visa AKS populācija		UA/NSTEMI		STEMI	
	Prazugrels ^b +ASS (N = 6741)	Klopidogrel s ^b +ASS (N = 6716)	Prazugrels ^b +ASS (N = 5001)	Klopidogrel s ^b +ASS (N = 4980)	Prazugrels ^b +ASS (N = 1740)	Klopidogrel s ^b +ASS (N = 1736)
Masīva asiņošana (pēc TIMI) ^c	2,2	1,7	2,2	1,6	2,2	2,0
Dzīvībai bīstama ^d	1,3	0,8	1,3	0,8	1,2	1,0
Ar letālu iznākumu	0,3	0,1	0,3	0,1	0,4	0,1
Simptomātiska IKA ^e	0,3	0,3	0,3	0,3	0,2	0,2
Nepieciešami inotropie līdzekļi	0,3	0,1	0,3	0,1	0,3	0,2
Nepieciešama ķirurģiska iejaukšanās	0,3	0,3	0,3	0,3	0,1	0,2
Nepieciešama asins pārlišana (≥4 vienības)	0,7	0,5	0,6	0,3	0,8	0,8
Neliela asiņošana (pēc TIMI) ^f	2,4	1,9	2,3	1,6	2,7	2,6

a Centrāli izskatīti gadījumi, kas definēti atbilstoši Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) pētījumu grupas kritērijiem.

b Ja nepieciešams, tika pielietotas citas standarta terapijas.

c Jebkura intrakraniāla asiņošana vai jebkura klīniski atklāta asiņošana, kas saistīta ar hemoglobīna līmeņa pazemināšanos par ≥5 g/dl.

d Dzīvībai bīstama asiņošana ir masīvas asiņošanas (pēc TIMI) apakškopa un ietver tālāk minētos asiņošanas veidus. Pacientus var ieskaitīt vairāk nekā vienā rindā.

e IKA = intrakraniāla asiņošana.

f Klīniski atklāta asiņošana, kas saistīta ar hemoglobīna koncentrācijas pazemināšanos par ≥3 g/dl, bet <5 g/dl.

Pacienti, vecāki par ≥ 75 gadiem

Ar KAŠ nesaistītas masīvas vai nelielas asiņošanas (pēc TIMI) biežums.

Vecums	Prazugrels 10 mg	Klopidogrels 75 mg
≥75 gadi (N=1785)*	9,0 % (1,0 % ar letālu iznākumu)	6,9 % (0,1 % ar letālu iznākumu)
<75 gadi (N=11672)*	3,8 % (0,2 % ar letālu iznākumu)	2,9 % (0,1 % ar letālu iznākumu)
<75 gadi (N=7180)**	2,0 % (0,1 % ar letālu iznākumu) ^a	1,3 % (0,1 % ar letālu iznākumu)
	Prazugrels 5 mg	Klopidogrels 75 mg
≥75 gadi (N=2060)**	2,6 % (0,3 % ar letālu iznākumu)	3,0 % (0,5 % ar letālu iznākumu)

*TRITON pētījums ar AKS slimniekiem, kam veic PKI

**TRILOGY-ACS pētījums pacientiem, kam neveic PKI (skatīt 5.1 apakšpunktu):

^a 10 mg prazugrela; 5 mg prazugrela, ja ķermeņa masa ir <60 kg

Pacienti ar ķermeņa masu < 60 kg

Ar KAŠ nesaistītas masīvas vai nelielas (pēc TIMI) asiņošanas biežums.

Ķermeņa masa	Prazugrels 10 mg	Klopidogrels 75 mg
<60 kg (N=664)*	10,1 % (0 % ar letālu iznākumu)	6,5 % (0,3 % ar letālu iznākumu)
≥60 kg (N=12672)*	4,2 % (0,3 % ar letālu iznākumu)	3,3 % (0,1 % ar letālu iznākumu)
≥60 kg (N=7845)**	2,2 % (0,2 % ar letālu iznākumu) ^a	1,6 % (0,2 % ar letālu iznākumu)
	Prazugrels 5 mg	Klopidogrels 75 mg
<60 kg (N=1391)**	1,4 % (0,1 % ar letālu iznākumu)	2,2 % (0,3 % ar letālu iznākumu)

*TRITON pētījums ar AKS slimniekiem, kam veic PKI

**TRILOGY-ACS pētījums pacientiem, kam neveic PKI (skatīt 5.1 apakšpunktu):

^a 10 mg prazugrela; 5 mg prazugrela, ja ≥75 gadus veci

Pacientiem, kuru ķermeņa masa bija ≥60 kg un vecums <75 gadi

Pacientiem, kuru ķermeņa masa bija ≥60 kg un vecums <75 gadi, ar KAŠ nesaistītas masīvas vai nelielas asiņošanas (pēc TIMI) biežums prazugrela grupā bija 3,6 %, bet klopidogrela grupā — 2,8 %; asiņošanas ar letālu iznākumu biežums prazugrela grupā bija 0,2 %, bet klopidogrela grupā — 0,1 %.

Ar KAŠ saistīta asiņošana

3. fāzes klīniskajā pētījumā tā laikā KAŠ veica 437 pacientiem. Starp tiem ar KAŠ saistītas masīvas vai neliela apjoma asiņošanas (pēc TIMI) biežums bija 14,1 % prazugrela grupā un 4,5 % klopidogrela grupā. Lielāks asiņošanas risks ar prazugrelu ārstētajiem pacientiem saglabājās līdz 7 dienām ilgi pēc pēdējās pētāmo zāļu devas. Pacientiem, kuri 3 dienu laikā pirms KAŠ saņēma tienopiridīnu, masīvas vai neliela apjoma asiņošanas biežums (pēc TIMI) bija 26,7 % (12 no 45 pacientiem) prazugrela grupā un 5,0 % (3 no 60 pacientiem) klopidogrela grupā. Pacientiem, kuri pēdējo tienopiridīna devu saņēma 4 – 7 dienas pirms KAŠ, šis biežums samazinājās līdz 11,3 % (9 no 80 pacientiem) prazugrela grupā un 3,4 % (3 no 89 pacientiem) klopidogrela grupā. Vairāk nekā 7 dienas pēc zāļu lietošanas pārtraukšanas ar KAŠ saistītas asiņošanas biežums abās ārstēšanas grupās bija vienāds (skatīt 4.4 apakšpunktu).

Ar piesātinošās devas lietošanas laiku saistītais asiņošanas risks NSTEMI gadījumā

Klīniskajā pētījumā ar pacientiem, kuriem bija NSTEMI (ACCOAST pētījums), kurā pacientiem bija

paredzēta koronārā angiogrāfija 2 līdz 48 stundu laikā pēc nejausināšanas, pacientiem, kuriem lietoja 30 mg piesātinošo devu vidēji 4 stundas pirms koronārās angiogrāfijas, kurai sekoja 30 mg piesātinošā deva PKI laikā, bija palielināts ar KAŠ nesaistīts periprocedurālais asiņošanas risks un nebija konstatējams papildu ieguvums salīdzinājumā ar pacientiem, kuriem lietoja 60 mg piesātinošo devu PKI laikā (skatīt 4.2. un 4.4. apakšpunktu). Ar KAŠ nesaistītais TIMI asiņošanas biežums pacientiem 7 dienu laikā bija šāds:

Blakusparādība	Prazugrels pirms koronārās angiogrāfijas^a (N=2037) %	Prazugrels PKI laikā^a (N=1996) %
Masīva asiņošana (pēc TIMI) ^b	1,3	0,5
Dzīvībai bīstama ^c	0,8	0,2
Ar letālu iznākumu	0,1	0,0
Simptomātiska IKA ^d	0,0	0,0
Nepieciešami inotropie līdzekļi	0,3	0,2
Nepieciešama ķirurģiska iejaukšanās	0,4	0,1
Nepieciešama asins pārliešana (≥4 vienības)	0,3	0,1
Neliela asiņošana (pēc TIMI) ^e	1,7	0,6

^aJa nepieciešams, tika pielietotas citas standarta terapijas. Klīniskā pētījuma protokols paredzēja, ka visiem pacientiem jāsaņem aspirīns un prazugrela balstdeva katru dienu.

^bJekura intrakraniāla asiņošana vai jebkura klīniski atklāta asiņošana, kas saistīta ar hemoglobīna līmeņa pazemināšanos par ≥5 g/dl.

^cDzīvībai bīstama asiņošana ir masīvas asiņošanas (pēc TIMI) apakškopa un ietver tālāk minētos asiņošanas veidus. Pacientus var ieskaitīt vairāk nekā vienā rindā.

^dIKA = intrakraniāla asiņošana.

^eKlīniski atklāta asiņošana, kas saistīta ar hemoglobīna koncentrācijas pazemināšanos par ≥3 g/dl, bet <5 g/dl.

Nevēlamo blakusparādību kopsavilkums tabulas veidā

2. tabulā ir dots kopsavilkums par ar asiņošanu saistītajām un citām nevēlamajām blakusparādībām pētījumā TRITON, kā arī par brīvpaprātīgi ziņotajām blakusparādībām, kas klasificētas pēc to biežuma un orgānu sistēmas grupas. Biežuma kategorijas ir šādas:

ļoti bieži (≥1/10); bieži (≥1/100 līdz <1/10); retāk (≥1/1 000 līdz <1/100);

reti (≥ 1/10 000 līdz <1/1 000); ļoti reti (< 1/10 000); nav zināmi (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem).

2. tabula. Ar asiņošanu saistītas un citas nevēlamās blakusparādības

Orgānu sistēmu klasifikācija	Bieži	Retāk	Reti	Biežums nav zināms
<i>Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi</i>	Anēmija		Trombocitopēnija	Trombotiska trombocitopēniskā purpura (TTP), skatīt 4.4 apakšpunktu
<i>Imūnās sistēmas traucējumi</i>		Paaugstināta jutība, ieskaitot angioneirotisko tūsku		
<i>Acu bojājumi</i>		Asiņošana acī		

<i>Asinsvadu sistēmas traucējumi</i>	Hematoma			
<i>Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un vidēnes slimības</i>	Deguna asiņošana	Hemoptīze		
<i>Kuņģa-zarnu trakta traucējumi</i>	Asiņošana kuņģa-zarnu traktā	Retroperitoneāla asiņošana Rektāla asiņošana Hematohezijs Smaganu asiņošana		
<i>Ādas un zemādas audu bojājumi</i>	Izsitumi Ekhimozes			
<i>Nieru un urīnizvades sistēmas traucējumi</i>	Hematūrija			
<i>Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā</i>	Hematoma asinsvada pārduršanas vietā Asiņošana dūriena vietā			
<i>Traumas, saindēšanās un ar manipulācijām saistītas komplikācijas</i>	Kontūzija	Asiņošana pēc procedūras	Zemādas hematoma	

3. fāzes pētījumā insulta biežums pacientiem, kam anamnēzē bija ĪIL vai insults, un pacientiem, kam šādu traucējumu anamnēzē nebija, bija šāds (skatīt 4.4 apakšpunktu).

ĪIL vai insults anamnēzē	Prazugrels	Klopidogrels
Jā (N=518)	6,5 % (2,3 % IKA*)	1,2 % (0 % IKA*)
Nē (N=13090)	0,9 % (0,2 % IKA*)	1,0 % (0,3 % IKA*)

* IKA = intrakraniāla asiņošana.

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvumu/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju*.

4.9. Pārdozēšana

Efient pārdozēšana var izraisīt paildzinātu asiņošanu un sekojošas ar asiņošanu saistītas komplikācijas. Dati par prazugrela farmakoloģiskās darbības atgriezeniskumu nav pieejami, tomēr, ja nepieciešams steidzami koriģēt ilgstošu asiņošanu, var apsvērt trombocītu un/vai citu asins preparātu pārlišanu.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: Trombocītu agregācijas inhibitori, izņemot heparīnu, ATĶ kods: B01AC22

Farmakodinamiskās īpašības

Prazugrels inhibē trombocītu aktivāciju un agregāciju, tā aktīvajam metabolītam neatgriezeniski saistoties pie P2Y₁₂ tipa ADF receptoriem uz trombocītiem. Tā kā trombocīti ir iesaistīti aterosklerozes trombotisko

komplikāciju izraisīšanā un/vai attīstībā, trombocītu funkcijas kavēšana var samazināt kardiovaskulāru gadījumu, piemēram, nāves, miokarda infarkta vai insulta biežumu.

Pēc prazugrela 60 mg piesātinošās devas lietošanas ADF inducētās trombocītu agregācijas inhibīcija sākas pēc 15 minūtēm (5 μM ADF) un 30 minūtēm (20 μM ADF). Prazugrela maksimālā spēja inhibēt ADF inducēto trombocītu agregāciju ir 83 % attiecībā uz 5 μM ADF un 79 % attiecībā uz 20 μM ADF; abos gadījumos 89 % veselo indivīdu un pacientu ar stabilu aterosklerozi 1 stundas laikā tiek panākta trombocītu agregācijas inhibīcija vismaz 50 % apjomā. Prazugrela mediētā trombocītu agregācijas inhibīcijas atšķirības starp indivīdiem un vienam cilvēkam ir nelielas (attiecīgi 12 % un 9 %), turklāt tas attiecas gan uz 5 μM, gan 20 μM ADF. Līdzsvara fāzē trombocītu agregācijas inhibīcijas vidējais apjoms attiecībā uz 5 μM ADF un 20 μM ADF bija attiecīgi 74 % un 69 %, un tas tika sasniegts pēc prazugrela 60 mg piesātinošās devas lietošanas un tai sekojošas 10 mg balstdevas lietošanas 3 – 5 dienu garumā. Vairāk nekā 98 % indivīdu balstdevas lietošanas laikā trombocītu agregācija bija inhibēta par ≥ 20 %.

Trombocītu agregācija pakāpeniski atgriezās sākotnējā līmenī 7 – 9 dienu laikā pēc vienreizējas 60 mg prazugrela piesātinošās devas lietošanas un 5 dienu laikā pēc tam, kad bija pārtraukta balstdevas lietošana līdzsvara fāzē.

Pārejas dati: pēc 75 mg klopidogrela lietošanas vienreiz dienā 10 dienu garumā 40 veseli indivīdi pārgāja uz 10 mg prazugrela lietošanu vienreiz dienā ar piesātinošo devu 60 mg vai bez tās. Ar prazugrelu novēroja identisku vai izteiktāku trombocītu agregācijas inhibīciju. Tieša pāreja uz 60 mg piesātinošo devu radīja visstraujāko izteiktākas trombocītu agregācijas inhibīcijas sākumu. Pēc klopidogrela 900 mg piesātinošās devas lietošanas (kopā ar ASS), 56 indivīdi ar AKS tika 14 dienas ārstēti vai nu ar 10 mg prazugrela vienreiz dienā vai 150 mg klopidogrela vienreiz dienā, pēc tam nākamajās 14 dienās pārejot attiecīgi uz 150 mg klopidogrela vai 10 mg prazugrela. Izteiktāka trombocītu agregācijas inhibīcija tika novērota pacientiem, kuri pārgāja uz 10 mg prazugrela, salīdzinot ar pacientiem, kuri tika ārstēti ar 150 mg klopidogrela. Pētījumā 276 AKS slimniekiem, kam tika veikta PKI, pārejot no 600 mg klopidogrela vai placebo piesātinošās sākumdevas, ko lieto slimnīcā pirms koronāras angiogrāfijas, uz 60 mg prazugrela piesātinošo devu, ko lietoja perkutānas koronāras iejaukšanās laikā, konstatēja līdzīgu trombocītu agregācijas inhibīcijas pieaugumu pētījuma 72 stundās.

Efektivitāte un drošība akūta koronārā sindroma (AKS) gadījumā

3. fāzes TRITON pētījumā Efient (prazugrels) tika salīdzināts ar klopidogrelu, abas zāles lietojot kopā ar ASS un citu standarta terapiju. TRITON bija starptautisks, nejaušināts, dubultmaskēts, vairākc centru paralēlu grupu pētījums, kurā piedalījās 13 608 pacienti. Pacientiem bija AKS ar mērenu līdz augstu risku, UA, NSTEMI vai STEMI, un viņu aprūpe bija saistīta ar PKI.

Pacienti ar UA/NSTEMI tika pakļauti nejaušināšanai 72 stundu laikā, bet pacienti ar STEMI — 12 stundu līdz 14 dienu laikā no simptomu parādīšanās un pēc koronārās anatomijas noskaidrošanas. Pacientus ar STEMI 12 stundu laikā no simptomu parādīšanās, kam bija plānota primāra PKI, varēja pakļaut nejaušināšanai, nenoskaidrojot koronāro anatomiju. Visiem pacientiem piesātinošo devu varēja lietot jebkurā brīdī pēc nejaušināšanas un 1 stundu pēc tam, kad pacientam bija veikta katetrizācija.

Pacienti, kas pēc nejaušināšanas saņēma prazugrelu (60 mg piesātinošo devu, kam sekoja 10 mg vienreiz dienā) vai klopidogrelu (300 mg piesātinošā deva, kam sekoja 75 mg vienreiz dienā), tika ārstēti vidēji 14,5 mēnešus (maksimāli 15 mēneši kopā ar minimālo 6 mēnešu novērošanas laiku). Pacienti saņēma arī ASS (75 – 325 mg vienreiz dienā). Tienopiridīna lietošana 5 dienu laikā pirms iestāšanās pētījumā bija izslēgšanas kritērijs. Cita veida terapija, piemēram, heparīns un GPIIb/IIIa inhibitori, tika lietota pēc ārsta ieskatiem. Aptuveni 40 % pacientu (katrā ārstēšanas grupā) kā atbalstu PKI procedūrai saņēma GPIIb/IIIa inhibitorus (informācija par lietoto GP IIb/IIIa inhibitoru veidu nav pieejama). Aptuveni 98 % pacientu (katrā ārstēšanas grupā) tieša PKI atbalsta veidā saņēma antitrombīnus (heparīnu, mazmolekulāro

heparīnu, bivalirudīnu vai citus līdzekļus).

Pētījuma primārais iznākuma parametrs bija laiks līdz kardiovaskulāras (KV) nāves, neletāla miokarda infarkta (MI) vai neletāla insulta pirmajai izpausmes reizei. Visas AKS populācijas (kombinējot UA/NSTEMI un STEMI grupas) kombinētā kritērija analīze bija veidota tā, lai noteiktu prazugrela statistisku pārkāpumu salīdzinājumā ar klopidogrelu UA/NSTEMI grupā ($p < 0,05$).

Visa AKS populācija: Efient uzrādīja labāku iedarbību nekā klopidogrels, samazinot primārā kombinētā iznākuma gadījumu skaitu, kā arī iepriekš noteiktu sekundāro kritēriju gadījumu, tostarp stenta trombozes, gadījumu skaitu (skatīt 3. tabulu). Prazugrela radītā labvēlīgā ietekme bija vērojama jau pirmajās 3 dienās un saglabājās līdz pētījuma beigām. Labāko efektivitāti pavadīja lielāks masīvas asiņošanas gadījumu skaits (skatīt 4.4 un 4.8 apakšpunktu). Pacientu populācijā ietilpa 92 % baltās rases cilvēku, 26 % sieviešu un 39 % cilvēku, kuru vecums bija ≥ 65 gadi. Ar prazugrelu saistītais ieguvums nebija atkarīgs no citiem akūtas un ilgstošas kardiovaskulāras terapijas veidiem, tostarp heparīna/mazmolekulārā heparīna, bivalirudīna, intravenozi ievadītiem GPIIb/IIIa inhibitoriem, lipīdu koncentrāciju pazeminošiem medikamentiem, bēta blokatoriem un angiotensīnu konvertējošā enzīma inhibitoriem. Prazugrela efektivitāte nebija atkarīga no ASS devas (75 – 325 mg vienreiz dienā). Iekšķīgi lietojamo antikoagulantu, citu antiagregantu un ilgstoši lietojamu NPL lietošana TRITON pētījumā nebija atļauta. Salīdzinot ar klopidogrelu, prazugrels visā AKS populācijā bija saistīts ar retākiem KV nāves, neletāla MI un neletāla insulta gadījumiem, turklāt neatkarīgi no sākotnējiem rādītājiem, piemēram, vecuma, dzimuma, ķermeņa masas, ģeogrāfiskā reģiona, GPIIb/IIIa inhibitoru lietošanas un stenta tipa. Labākus rezultātus pirmām kārtām noteica ievērojami mazāks neletāla MI gadījumu skaits (skatīt 3. tabulu). Pacientiem ar diabētu bija būtiski samazināts primārā un visu sekundāro kombinēto vērtēto raksturlielumu biežums.

Pacientiem, kuru vecums bija ≥ 75 gadi, novērotais prazugrela pārkāpums bija mazāk izteikts nekā pacientiem, kuru vecums bija < 75 gadi. ≥ 75 gadus veciem pacientiem bija palielināts asiņošanas, arī letālas, risks (skatīt 4.2, 4.4 un 4.8 apakšpunktu). ≥ 75 gadus veci pacienti, kuriem prazugrela sniegtais guvums bija izteiktāks, bija pacienti ar cukura diabētu, STEMI, lielāku stenta trombozes risku vai recidivējošiem notikumiem.

Primārā kombinētā vērtētā raksturlieluma gadījumu biežums nebija mazāks pacientiem, kam anamnēzē bija TIA vai išēmisks insults vairāk nekā 3 mēnešus pirms terapijas ar prazugrelu.

3. tabula. Pacienti ar iznākuma gadījumiem TRITON primārajā analizē

	Prazugrels + ASS	Klopidogrel s +ASS	Bīstamības koeficients (BK) (95 % TI)	p- vērtība
Iznākuma gadījumi				
Visa AKS populācija	(N=6813) %	(N=6795) %		
Primārie kombinētie iznākuma gadījumi Kardiovaskulāra (KV) nāve, neletāls MI vai neletāls insults	9,4	11,5	0,812 (0,732, 0,902)	<0,001
Primārie atsevišķie iznākuma gadījumi				
KV nāve	2,0	2,2	0,886 (0,701; 1,118)	0,307
Neletāls MI	7,0	9,1	0,757 (0,672; 0,853)	<0,001
Neletāls insults	0,9	0,9	1,016 (0,712; 1,451)	0,930
UA/NSTEMI	(N= 5044)	(N=5030)		
Primārie kombinētie iznākuma gadījumi	%	%		
KV nāve, neletāls MI vai neletāls insults	9,3	11,2	0,820 (0,726; 0,927)	0,002
KV nāve	1,8	1,8	0,979 (0,732; 1,309)	0,885
Neletāls MI	7,1	9,2	0,761 (0,663; 0,873)	<0,001
Neletāls insults	0,8	0,8	0,979 (0,633; 1,513)	0,922
STEMI	(N= 1769)	(N=1765)		
Primārie kombinētie iznākuma gadījumi	%	%		
KV nāve, neletāls MI vai neletāls insults	9,8	12,2	0,793 (0,649; 0,968)	0,019
KV nāve	2,4	3,3	0,738 (0,497; 1,094)	0,129
Neletāls MI	6,7	8,8	0,746 (0,588; 0,948)	0,016
Neletāls insults	1,2	1,1	1,097 (0,590; 2,040)	0,770

Visā AKS populācijā katra sekundārā kritērija analīze liecināja par prazugrela ievērojamu pārākumu ($p < 0,001$), salīdzinot ar klopidogrelu. Pie šiem kritērijiem piederēja iespējama stenta tromboze pētījuma beigās (0,9 % salīdzinājumā ar 1,8 %; BK 0,498; TI 0,364; 0,683); KV nāve, neletāls MI vai steidzama mērķa asinsvadu revaskularizācija 30 dienu laikā (5,9 % salīdzinājumā ar 7,4 %; BK 0,784; TI 0,688; 0,894); nāve jebkāda iemesla dēļ, neletāls MI vai neletāls insults līdz pētījuma beigām (10,2 % salīdzinājumā ar 12,1 %; BK 0,831; TI 0,751; 0,919); KV nāve, neletāls MI, neletāls insults vai atkārtota stacionēšana kardiālas išēmijas dēļ līdz pētījuma beigām (11,7 % salīdzinājumā ar 13,8 %; BK 0,838; TI 0,762; 0,921). Visu cēloņu izraisītas nāves gadījumu analīze neparādīja nozīmīgu atšķirību starp prazugrelu un klopidogrelu visā AKS populācijā (2,76% salīdzinājumā ar 2,90%), UA/NSTEMI populācijā (2,58% salīdzinājumā ar 2,41%) un STEMI populācijā (3,28% salīdzinājumā ar 4,31%).

15 mēnešu novērošanas periodā prazugrels bija saistīts ar stenta trombozes gadījumu skaita samazinājumu par 50 %. Stenta trombozes gadījumu skaita samazinājums ar Efient tika novērots gan agrīnā fāzē, gan pēc 30 dienām, turklāt gan ar metāla, gan zāles izdalošajiem stentiem.

Analīzē, kurā iekļāva datus par pacientiem, kuri bija izdzīvojuši pēc išēmiska gadījuma, prazugrels bija saistīts ar sekojošo primāro vērtēto raksturlielumu biežuma samazinājumu (7,8 % prazugrela grupā salīdzinājumā ar 11,9 % klopidogrela grupā).

Lai gan ar prazugrelu bija saistīts lielāks skaits asiņošanas gadījumu, kombinētu vērtēto raksturlielumu analīzē, vērtējot nāvi jebkāda cēloņa dēļ, neletālu miokarda infarktu, neletālu insultu un ar KAŠ nesaisītu masīvu asiņošanu (pēc TIMI), Efient uzrādīja labākus rezultātus nekā klopidogrels (bīstamības koeficients 0,87; 95 % TI 0,79–0,95; $p = 0,004$). TRITON pētījumā uz katriem 1000 ar Efient ārstētiem pacientiem

bija par 22 pacientiem ar miokarda infarktu mazāk un par 5 pacientiem ar masīvu asiņošanu (pēc TIMI), kas nebija saistīta ar KAŠ, vairāk, salīdzinot ar pacientiem, kurus ārstēja ar klopidogrelu. Farmakodinamiskā/ farmakogenomā pētījuma rezultāti ar 720 AKS PKI pacientiem no Āzijas pierādīja, ka augstāks trombocītu inhibīcijas līmenis ir sasniegts ar prazugrelu salīdzinājumā ar klopidogrelu un, ka prazugrela 60 mg - piesātinošā deva/ 10 mg - balstdeva ir piemērota dozēšanas shēma pacientiem no Āzijas ar ķermeņa masu vismaz 60 kg un vecumā mazāk par 75 gadiem (skatīt 4.2 apakšpunktu).

30 mēnešu pētījumā (TRILOGY–ACS), kurā 9326 pacientiem ar UA/NSTEMI AKS tika medicīniski kontrolēti bez revaskularizācijas (neregistrēta indikācija), prazugrels, salīdzinot ar klopidogrelu, nozīmīgi nemazināja saliktā vērtētā raksturlieluma (KV nāves, MI vai insulta) biežumu. Masīvas asiņošanas pēc TIMI (ietverot dzīvību apdraudošu, letālu un IKA) biežums bija līdzīgs ar prazugrelu un klopidogrelu ārstētiem pacientiem. Pacienti, kas ir ≥ 75 gadus veci, vai kuru ķermeņa masa ir mazāka par 60 kg (N=3022), tika randomizēti 5 mg prazugrela saņemšanai. Tāpat kā < 75 gadus veciem pacientiem ar ķermeņa masu ≥ 60 kg, kas tika ārstēti ar 10 mg prazugrela, KV iznākums 5 mg prazugrela un 75 mg klopidogrela lietotājiem neatšķīrās. Masīvas asiņošanas biežums bija līdzīgs pacientiem, kas ārstēti ar 5 mg prazugrela, un tiem, kas saņēma 75 mg klopidogrela. 5 mg prazugrela nodrošināja lielāku antitrombotisko efektu nekā 75 mg klopidogrela. Pacientiem, kas ir ≥ 75 gadus veci, un pacientiem, kuru ķermeņa masa ir < 60 kg, prazugrels jālieto piesardzīgi (skatīt 4.2, 4.4 un 4.8 apakšpunktu).

30 dienas ilgā pētījumā (ACCOAST pētījums), kurā piedalījās 4033 pacienti ar NSTEMI ar paaugstinātu troponīna koncentrāciju, kuriem 2 līdz 48 stundu laikā pēc nejausināšanas bija paredzēta koronārā angiogrāfija ar sekojošu PKI, pētāmajām personām, kurām tika lietota 30 mg prazugrela piesātinošā deva vidēji 4 stundas pirms koronārās angiogrāfijas, kurai sekoja 30 mg piesātinošās devas lietošana PKI laikā (n=2037), bija palielināts ar KAŠ nesaistīts periprocedurālais asiņošanas risks un nebija konstatējams papildu ieguvums salīdzinājumā ar pacientiem, kuriem tika lietota 60 mg piesātinošā deva PKI laikā (n=1996). Konkrēti, prazugrels būtiski nesamazināja kombinētā mērķa kritēriju, kas ietvēra kardiovaskulāru (KV) nāvi, miokarda infarktu (MI), insultu, neatliekamā revaskularizāciju (NR) un neatliekamā glikoproteīna (GP) IIb/IIIa inhibitora lietošanu 7 dienu laikā pēc nejausināšanas, biežumu pētāmajām personām, kuras saņēma prazugrelu pirms koronārās angiogrāfijas, salīdzinājumā ar pacientiem, kuri saņēma pilnu prazugrela sākumdevu PKI laikā, un visām pētāmajām personām, kurām prazugrels tika lietots pirms koronārās angiogrāfijas, salīdzinājumā ar pacientiem, kuriem tika lietota pilna prazugrela piesātinošā deva PKI laikā, 7 dienu laikā pēc nejausināšanas būtiski biežāk konstatēja galveno drošuma vērtēšanas kritēriju, proti, masīvu asiņošanu pēc TIMI (notikumi, kas ir vai nav saistīti ar KAŠ) visiem ārstētajiem pacientiem. Tādēļ pacientiem ar UA/NSTEMI, kuriem 48 stundu laikā pēc uzņemšanas stacionārā veic koronāro angiogrāfiju, piesātinošā deva jālieto PKI laikā (skatīt 4.2., 4.4. un 4.8. apakšpunktu).

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Prazugrels ir prekursors, un *in vivo* tas strauji metabolizējas aktīvajā metabolītā un neaktīvajos metabolītos. Aktīvā metabolīta iedarbības (AUC) atšķirības starp indivīdiem un vienam indivīdam ir nelielas (attiecīgi 27 % un 19 %). Prazugrela farmakokinētika veseliem indivīdiem, pacientiem ar stabilu aterosklerozi un pacientiem, kam veic perkutānu koronāro iejaukšanos, ir līdzīga.

Uzsūkšanās

Prazugrela uzsūkšanās un metabolisms norit strauji, un aktīvā metabolīta maksimālā koncentrācija plazmā (C_{max}) tiek sasniegta aptuveni 30 minūtēs. Aktīvā metabolīta iedarbība (AUC) terapeitisko devu robežās pastiprinās proporcionāli. Pētījumā, kurā piedalījās veseli cilvēki, trekna maltīte ar lielu kaloriju daudzumu aktīvā metabolīta AUC neietekmēja, bet C_{max} samazinājās par 49 %, un laiks līdz C_{max} sasniegšanai (T_{max}) palielinājās no 0,5 līdz 1,5 stundām. TRITON pētījumā Efient lietoja neatkarīgi

no ēdienreizēm. Tādēļ Efient var lietot neatkarīgi no ēdiena uzņemšanas, tomēr visstraujāko darbības sākumu var panākt, lietojot prazugrela piesātināto devu tukšā dūšā (skatīt 4.2 apakšpunktu).

Izkliede

Aktīvā metabolītā saistīšanās ar cilvēka seruma albumīniem (4 % buferšķīdums) bija 98 %.

Biotransformācija

Pēc iekšķīgas lietošanas prazugrels plazmā nav konstatējams. Zarnās tas strauji hidrolizējas un pārvēršas tiolaktonā, kas vienā citohroma P450 metabolisma etapā tiek pārveidots aktīvajā metabolītā; šajā procesā iesaistīti galvenokārt CYP3A4 un CYP2B6 un — mazākā mērā — CYP2C9 un CYP2C19. Pēc tam aktīvais metabolīts S-metilācijas vai konjugācijas ar cisteīnu ceļā tiek metabolizēts divos neaktīvos savienojumos.

Veseliem indivīdiem, pacientiem ar stabilu aterosklerozi un pacientiem ar AKS, kuri saņem Efient, CYP3A5, CYP2B6, CYP2C9 un CYP2C19 ģenētiskās variācijas neatstāja būtisku ietekmi uz prazugrela farmakokinētiku vai tā spēju kavēt trombocītu agregāciju.

Eliminācija

Aptuveni 68 % no prazugrela devas izdalās ar urīnu, bet 27 % — ar izkārnījumiem neaktīvu metabolītu veidā. Aktīvā metabolīta eliminācijas pusperiods ir aptuveni 7,4 stundas (2 – 15 stundas).

Īpašas pacientu grupas

Gados vecāki pacienti: pētījumā, kurā piedalījās veseli cilvēki 20 – 80 gadu vecumā, vecums būtiski neietekmēja prazugrela farmakokinētiku vai tā spēju inhibēt trombocītu agregāciju. Lielā 3. fāzes klīniskajā pētījumā aktīvā metabolīta vidējais prognozētais efekts (AUC) ļoti veciem pacientiem (≥ 75 gadi) bija par 19 % lielāks nekā pacientiem, kuru vecums bija < 75 gadi. Ņemot vērā iespējamo asiņošanas risku šajā populācijā, prazugrels piesardzīgi jālieto pacientiem, kuru vecums ir ≥ 75 gadi (skatīt 4.2 un 4.4 apakšpunktu). Pētījumā stabilas aterosklerozes gadījumā vidējais AUC aktīvam metabolītam pacientiem vecumā ≥ 75 gadiem, kuri lietoja 5 mg prazugrela bija apmēram puse no AUC, ko novēroja pacientiem pēc 10 mg prazugrela lietošanas vecumā < 65 gadiem, un 5 mg prazugrela antitrombotiskā aktivitāte bija samazināta bet ne vājāka salīdzinot ar 10 mg prazugrela.

Aknu darbības traucējumi: pacientiem ar viegli vai mēreni pavājinātu aknu darbību (*Child-Pugh A* vai *B* kategorija) devas pielāgošana nav nepieciešama. Pacientiem ar viegliem līdz mēreniem aknu darbības traucējumiem prazugrela farmakokinētika un tā spēja inhibēt trombocītu agregāciju bija tāda pati kā veseliem indivīdiem. Prazugrela farmakodinamika pacientiem ar izteikti pavājinātu aknu darbību nav pētīta. Prazugrelu nedrīkst lietot pacientiem ar izteiktiem aknu darbības traucējumiem (skatīt 4.3 apakšpunktu).

Nieru darbības traucējumi: pacientiem ar nieru darbības traucējumiem, tostarp pacientiem ar nieru slimību terminālā stadijā (NSTS), devas pielāgošana nav nepieciešama. Pacientiem ar mēreniem nieru darbības traucējumiem (GFĀ $30 - < 50$ ml/min/1,73 m²) prazugrela farmakokinētika un tā spēja inhibēt trombocītu agregāciju bija tāda pati kā veseliem indivīdiem. Arī pacientiem ar NSTS, kam bija nepieciešama hemodialīze, prazugrela izraisītā trombocītu agregācijas inhibīcija bija tāda pati kā veseliem indivīdiem, lai gan pacientiem ar NSTS bija attiecīgi par 51 % un 42 % zemāka aktīvā metabolīta C_{max} un AUC.

Ķermeņa masa: prazugrela aktīvā metabolīta vidējais efekts (AUC) veseliem cilvēkiem un pacientiem ar ķermeņa masu < 60 kg ir aptuveni par 30 – 40 % lielāks nekā pacientiem ar ķermeņa masu ≥ 60 kg.

Iespējamā asiņošanas riska dēļ šajā populācijā prazugrels pacientiem ar ķermeņa masu <60 kg jālieto piesardzīgi (skatīt 4.4 apakšpunktu). Pētījumā ar stabilu aterosklerozi vidējais AUC aktīvajam metabolītam pacientiem ar ķermeņa masu <60 kg un lietojot 5 mg prazugrela, bija par 38% zemāks, salīdzinot ar pacientiem, kuru ķermeņa masa \geq 60 kg un lietojot 10 mg prazugrela, un 5mg antitrombotiskā aktivitāte bija līdzvērtīga 10 mg antitrombotiskajai aktivitātei.

Etniskā piederība: klīniskās farmakoloģijas pētījumos pēc korekcijām attiecībā uz ķermeņa masu aktīvā metabolīta AUC indivīdiem no Ķīnas, Japānas un Korejas bija par 19 % lielāks nekā baltās rases pārstāvjiem, un šī parādība dominējoši bija saistīta ar lielāku efektu pacientiem no Āzijas, kuru ķermeņa masa bija <60 kg. Iedarbība starp indivīdiem no Ķīnas, Japānas un Korejas neatšķīrās. Āfrikāņu un spāņu rases pārstāvjiem šo zāļu efekts bija mazāks nekā baltās rases pārstāvjiem. Devas pielāgošana, pamatojoties tikai uz etnisko piederību, netiek ieteikta.

Dzimums: runājot par veseliem indivīdiem, prazugrela farmakokinētika vīriešiem un sievietēm ir vienāda.

Pediātriskā populācija: prazugrela farmakokinētika un farmakodinamika pediātriskajā populācijā nav novērtēta (skatīt 4.2 apakšpunktu).

5.3. Preklīniskie dati par drošumu

Neklīniskajos standartpētījumos iegūtie dati par farmakoloģisko drošumu, atkārtotu devu toksicitāti, genotoksicitāti, iespējamu kancerogenitāti un toksisku ietekmi uz reproduktivitāti neliecina par īpašu risku cilvēkam. Neklīniskos pētījumos ietekmi novēroja vienīgi ar tādu vielas daudzumu, kas ievērojami pārsniedza maksimālo iedarbību cilvēkiem; tas norādīja uz datu maznozīmīgumu attiecībā uz klīnisku lietošanu.

Embriofetālās attīstības toksikoloģijas pētījumos ar žurkām un trušiem netika konstatēta kropļību veidošanās prazugrela dēļ. Ar ļoti lielu devu (>240 reizu pārsniedzot cilvēkiem ieteikto balstdevu dienā, rēķinot mg/m²), kas ietekmēja mātiķes ķermeņa masu un/vai barības uzņemšanu, novēroja neredz samazinātu mazuļu svaru (salīdzinājumā ar kontroles grupu). Pre- un postnatālajos pētījumos ar žurkām mātiķes ārstēšana neietekmēja atvašu reproduktīvo attīstību, lietojot devas, kas līdz pat 240 reizu pārsniedza cilvēkam ieteikto dienas balstdevu (rēķinot mg/m²).

2 gadu pētījumā ar žurkām, kurā lietoja prazugrelu devās, kas vairāk nekā 75 reizes pārsniedza cilvēkam ieteikto terapeitisko iedarbību (pamatojoties uz aktīvā un svarīgāko cilvēka organismā cirkulējošo metabolītu koncentrāciju plazmā), netika novēroti ar šo savienojumu saistīti audzēji. Pelēm, kas 2 gadus saņēma lielas zāļu devas (>75 reizes pārsniedzot iedarbību cilvēkiem), biežāk novēroja audzējus (hepatocelulāras adenomas), taču tos uzskatīja par prazugrela izraisīto enzīmu inducēšanas sekām. Grauzējiem specifiskā aknu audzēju veidošanās un zāļu izraisītā enzīmu indukcija ir labi dokumentēta literatūrā. Aknu audzēju biežuma palielināšanos pelēm, lietojot prazugrelu, neuzskata par vērā ņemamu risku cilvēkiem.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

Tabletes kodols:
Mikrokristāliskā celuloze
Mannīts (E421)

Kroskarmelozes nātrija sāls
Hipromeloze (E464)
Magnija stearāts
Apvalks:
Laktozes monohidrāts
Hipromeloze (E464)
Titāna dioksīds (E171)
Triacetīns (E1518)
Sarkanais dzelzs oksīds (E172)
Dzeltenais dzelzs oksīds (E172)
Talks

6.2. Nesaderība

Nav piemērojama.

6.3. Uzglabāšanas laiks

2 gadi.

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Zālēm nav nepieciešami īpaši temperatūras uzglabāšanas apstākļi. Uzglabāt oriģinālajā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas un mitruma.

6.5. Iepakojuma veids un saturs

Alumīnijas folijas blisteri kastītēs, kurās ir 14, 28, 30, 30 (x 1), 56, 84, 90 (x 1) vai 98 tabletes.
Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai

Nav īpašu prasību.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

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

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

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

9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS / PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums : 2009. 25. februāris
Pēdējās pārreģistrācijas datums: 2013. 13. novembris

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē
<http://www.ema.europa.eu/>.