

BILAG I
PRODUKTRESUME

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Efient 5 mg filmovertrukne tabletter.

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Hver tablet indeholder 5 mg prasugrel (som hydrochlorid).

Hjælpestof: Hver tablet indeholder 2,7 mg lactose.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Filmovertrukne tabletter (tabletter).

Gule tabletter med form som en aflang sekskant, præget med "5 MG" på den ene side og "4760" på den anden.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Efient er i kombination med acetylsalicylsyre (ASA) indiceret til forebyggelse af aterosklerotiske hændelser hos patienter med akut koronarsyndrom (dvs. ustabil angina, myokardieinfarkt uden elevation af ST-segment [UA/NSTEMI] eller myokardieinfarkt [STEMI] med ST-segment elevation, som gennemgår primær eller forsinket perkutan koronarintervention (PCI).

For yderligere information henvises til pkt. 5.1.

4.2 Dosering og indgivelsesmåde

Dosering

Voksne

Behandling med Efient bør initieres med en enkelt 60 mg loading dosis og derpå fortsættes med 10 mg én gang daglig. De patienter, som tager Efient, bør også tage ASA daglig (75 mg til 325 mg).

Hos patienter med akut koronarsyndrom (AKS), som gennemgår PCI, kan for tidlig seponering af enhver trombocytfunctions hæmmer inklusive Efient, resultere i en øget risiko for trombose, myokardieinfarkt eller død som følge af patientens tilgrundliggende sygdom. En behandling i op til 12 måneder tilrådes, medmindre seponering af Efient er klinisk indiceret (se pkt. 4.4 og 5.1).

Patienter ≥ 75 år Efient bør normalt ikke anvendes til patienter ≥ 75 år. Hvis behandling skønnes nødvendig til patienter i aldersgruppen ≥ 75 år, efter at den ordinerende læge har foretaget en omhyggelig individuel vurdering af fordele/risici (se pkt. 4.4), , bør det ordineres som en loading dosis på 60 mg efterfulgt af en lavere vedligeholdelsesdosis på 5 mg. Patienter ≥ 75 år har større følsomhed overfor blødning og højere eksponering for den aktive metabolit af prasugrel (se pkt. 4.4, 4.8, 5.1 og 5.2). Evidensen for en dosis på 5 mg er kun baseret på farmakodynamiske/farmakokinetiske analyser, og der er ingen tilgængelige kliniske data vedrørende sikkerheden for denne dosis i patientgrupper ≥ 75 år.

Patienter med vægt < 60 kg

Efient bør gives som en enkelt 60 mg loading dosis og derpå fortsættes med en dosis på 5 mg én gang daglig. 10 mg som vedligeholdelsesdosis bør ikke anvendes. Dette skyldes en forøget eksponering for den aktive metabolit af prasugrel og en øget blødningsrisiko hos patienter med legemsvægt < 60 kg,

når der gives en dosis på 10 mg én gang daglig sammenlignet med patienter ≥ 60 kg. Virkning og sikkerhed af en dosis på 5 mg er ikke endeligt fastslået (se pkt. 4.4, 4.8 og 5.2).

Nedsat nyrefunktion

Det er ikke nødvendigt at justere dosis hos patienter med nedsat nyrefunktion, herunder patienter med nyresygdom i slutstadiet (se pkt. 5.2). Der er begrænset terapeutisk erfaring hos patienter med nedsat nyrefunktion (se pkt. 4.4).

Nedsat leverfunktion

Der er ikke nødvendigt at justere dosis hos patienter med mild til moderat nedsat leverfunktion (Child Pugh-klasse A og B) (se pkt. 5.2). Der er begrænset terapeutisk erfaring hos patienter med mild til moderat hepatisk leverinsufficiens (se pkt. 4.4).

Børn og unge

Efient bør ikke anvendes til børn under 18 år p.g.a. manglende data for sikkerhed og virkning.

Administrationsmåde

Til oral anvendelse. Efient kan administreres med eller uden føde. Administration af 60 mg prasugrel loading dosis ved faste kan give den hurtigst indsættende virkning (se pkt. 5.2). Undgå at knuse eller knække tabletten.

4.3 Kontraindikationer

Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne.

Aktiv patologisk blødning.

Tidligere tilfælde af slagtilfælde eller transitorisk iskæmisk attack (TIA).

Svært nedsat leverfunktion (Child Pugh-klasse C).

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Blødningsrisiko

I det kliniske fase 3-forsøg omfattede hovedeksklusionskriterierne en øget risiko for blødning, anæmi, trombocytopeni og tidligere patologiske intrakranielle fund. De patienter med akut koronarsyndrom, som gennemgik PCI og blev behandlet med Efient og ASA, viste en øget risiko for større og mindre blødning i henhold til TIMI-klassifikationssystemet. Brugen af Efient til patienter med øget risiko for blødning bør derfor kun overvejes, når fordelene i form af forebyggelse af iskæmiske tilfælde vurderes at opveje risikoen for alvorlige blødninger. Denne overvejelse vedrører især følgende patienter:

- ≥ 75 år (se nedenunder).
- med en tendens til at bløde (f.eks. på grund af nyligt traume, nylig kirurgi, nylig eller tilbagevendende gastrointestinal blødning eller aktiv mavesårssygdom).
- med legemsvægt < 60 kg (se pkt. 4.2 og 4.8). 10 mg vedligeholdelsesdosis frarådes til disse patienter. Der bør anvendes en 5 mg vedligeholdelsesdosis.
- ved samtidig administration af lægemidler, som kan øge blødningsrisikoen, herunder orale antikoagulantia, clopidogrel, non-steroide antiinflammatoriske lægemidler (NSAIDs) og fibrinolytika.

Det kan blive nødvendigt med transfusion af blodplader til patienter med aktiv blødning.

Brugen af Efient til patienter ≥ 75 år frarådes i almindelighed og bør kun foretages med forsigtighed, efter at en omhyggelig individuel fordel/risiko-vurdering af den ordinerende læge indikerer, at fordelene ved forebyggelse af iskæmiske tilfælde opvejer risikoen for alvorlige blødninger. I det kliniske fase 3-forsøg havde disse patienter større risiko for blødning, herunder letal blødning, sammenlignet med patienter < 75 år. Hvis det ordineres, bør der anvendes en mindre vedligeholdelsesdosis på 5 mg. 10 mg vedligeholdelsesdosis frarådes (se pkt. 4.2 og 4.8).

Den terapeutiske erfaring med prasugrel til patienter med nedsat nyrefunktion (herunder ERSD/terminal nyreinsufficiens) og til patienter med moderat nedsat leverfunktion er begrænset. Disse

patienter har muligvis øget blødningsrisiko. Prasugrel bør derfor anvendes med forsigtighed til disse patienter.

Patienter i behandling med prasugrel (i kombination med ASA) bør informeres om, at det kan tage længere tid end normalt at standse blødninger, og at de bør kontakte deres læge ved enhver usædvanlig blødning (sted og varighed).

Kirurgi

Patienterne bør rådes til at informere læger og tandlæger om, at de tager prasugrel, før nogen form for kirurgi planlægges, og før noget nyt lægemiddel tages. Hvis en patient skal have foretaget elektiv kirurgi, og antitrombotisk virkning ikke er ønskelig, bør Efient seponeres mindst 7 dage forud for indgrebet. Hos de patienter, som gennemgår CABG-kirurgi indenfor 7 dage efter seponering af prasugrel (se pkt. 4.8), kan der forekomme øget hyppighed og sværhed af blødning. Fordele og risici ved prasugrel bør overvejes omhyggeligt for de patienter, hvor den koronare anatomi ikke er defineret, og akut CABG er en mulighed.

Overfølsomhed, herunder angioødem

Der er indberettet overfølsomhedsreaktioner, herunder angioødem, hos patienter i behandling med prasugrel, inklusive patienter med overfølsomhedsreaktioner over for clopidogrel i anamnesen. Det anbefales at monitorere for tegn på overfølsomhed hos patienter med allergi over for thienopyridiner (se pkt. 4.8).

Trombotisk trombocytopenisk purpura (TTP)

Der er indberettet TTP ved brug af prasugrel. TTP er en kritisk tilstand og kræver øjeblikkelig behandling.

Lactose

Efient bør ikke anvendes til patienter med arvelig galactoseintolerans, en særlig form af hereditær lactasemangel (Lapp Lactase deficiency) eller glucose/galactose malabsorption.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Warfarin: Administration af Efient samtidig med andre kumarinderivater end warfarin er ikke blevet undersøgt. På grund af muligheden for øget blødningsrisiko bør kombinationen warfarin (eller andre kumarinderivater) og prasugrel administreres med forsigtighed (se pkt 4.4).

Non-steroide antiinflammatoriske midler (NSAIDs): Administration af Efient samtidig med vedvarende behandling med NSAIDs er ikke undersøgt. På grund af muligheden for øget blødningsrisiko bør kombinationen af vedvarende behandling med NSAIDs (inklusive COX-2 hæmmere) og Efient administreres med forsigtighed (se pkt. 4.4).

Efient kan administreres samtidigt med lægemidler, som metaboliseres af cytokrom P450-enzymet (inklusive statiner), eller lægemidler, som inducerer eller inhiberer cytokrom P450-enzymet. Efient kan ligeledes administreres samtidigt med ASA, heparin, digoxin og lægemidler, som øger mavens pH, inklusive protonpump hæmmere og H₂-blokkere. Selv om der ikke er udført specifikke interaktionsforsøg, har Efient været administreret samtidig i det kliniske fase 3-forsøg med lavmolekylært heparin, bivalirudin og GP IIb/IIIa-inhibitorer (der foreligger ingen information om den anvendte type GP IIb/IIIa-inhibitor) uden tegn på klinisk signifikante uønskede interaktioner.

Virksomheder af andre lægemidler på Efient:

Acetylsalicylsyre: Efient er beregnet til at blive administreret samtidig med acetylsalicylsyre (ASA). Demonstrationen af prasugrels effekt og sikkerhed stammer fra patienter i samtidig behandling med ASA, selv om der er mulighed for en farmakodynamisk interaktion med ASA, som kan medføre en øget blødningsrisiko.

Heparin: En enkelt intravenøs bolusdosis af ufraktioneret heparin (100 U/kg) forandrede ikke signifikant den prasugrelmedierede hæmning af blodpladeaggregering. Ligeledes ændrede prasugrel ikke signifikant virkningen af heparin på koagulationsmålinger. Begge lægemidler kan derfor administreres samtidig. Der er en mulig øget blødningsrisiko, når Efient administreres i kombination med heparin.

Statiner: Atorvastatin (80 mg daglig) ændrede ikke prasugrels farmakokinetik og dets hæmning af blodpladeaggregering. Statiner, som er substrater af CYP3A, forventes derfor ikke at have en virkning på prasugrels farmakokinetik eller dets hæmning af blodpladeaggregering.

Lægemidler, som øger mavens pH: Daglig samtidig administration af ranitidin (en H₂-blokker) eller lansoprazol (en protonpumpehæmmer) ændrede ikke AUC og T_{max} for prasugrels aktive metabolit, men formindskede C_{max} med henholdsvis 14 % og 29 %. I det kliniske fase 3-forsøg blev Efient administreret uden hensyn til samtidig administration af en protonpumpehæmmer eller H₂-blokker. Administration af 60 mg prasugrel loading dosis uden samtidig brug af protonpumpehæmmere kan give den hurtigt indsættende virkning.

Hæmmere af CYP3A: Ketoconazol (400 mg daglig), en selektiv og potent hæmmer af CYP3A4 og CYP3A5, påvirkede ikke den prasugrelmedierede hæmning af trombocyttaggregering eller AUC og T_{max} for prasugrels aktive metabolit, men formindskede C_{max} med 34 % til 46 %. CYP3A-hæmmere såsom azolsvampemidler, HIV-proteasehæmmere, clarithromycin, telithromycin, verapamil, diltiazem, indinavir, ciprofloxacin og grapefrugtjuice forventes ikke at have en signifikant virkning på den aktive metabolits farmakokinetik.

Induktorer af P450 cytokromer: Rifampicin (600 mg daglig), en potent induktor af CYP3A og CYP2B6 samt en induktor af CYP2C9, CYP2C19 og CYP2C8, ændrede ikke signifikant prasugrels farmakokinetik. Kendte CYP3A induktorer såsom rifampicin, carbamazepin og andre induktorer af P450 cytokromer forventes derfor ikke at have signifikant virkning på den aktive metabolits farmakokinetik.

Efients virkning på andre lægemidler:

Digoxin: Prasugrel har ingen klinisk signifikant virkning på digoxins farmakokinetik.

Lægemidler, som metaboliseres af CYP2C9: Prasugrel hæmmer ikke CYP2C9, eftersom det ikke påvirker S-warfarins farmakokinetik. På grund af muligheden for øget blødningsrisiko bør der udvises forsigtighed ved samtidig administration af warfarin og Efient (se pkt. 4.4).

Lægemidler, som metaboliseres af CYP2B6: Prasugrel er en svag inhibitor af CYP2B6. Prasugrel formindskede eksponeringen for hydroxybupropion, en CYP2B6-medieret metabolit af bupropion, med 23 % hos raske forsøgspersoner. Denne virkning er sandsynligvis kun af klinisk interesse, når prasugrel administreres samtidig med lægemidler, hvor CYP2B6 er den eneste metaboliske vej, og hvor det terapeutiske vindue er smalt (f.eks. cyclophosphamid, efavirenz).

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Der er ikke udført kliniske forsøg med gravide eller ammende kvinder.

Dyreforsøg indikerer ikke direkte skadelige virkninger på drægtighed, embryoets/fostrets udvikling, fødslen eller den postnatale udvikling (se pkt. 5.3). Eftersom reproduktionsforsøg hos dyr ikke altid kan forudsige det humane respons, bør Efient kun anvendes under graviditet, hvis den potentielle fordel for moderen opvejer den potentielle risiko for fostret.

Det vides ikke, om prasugrel udskilles i modermælk hos mennesker. Dyreforsøg har vist udskillelse af prasugrel i modermælk. Brugen af prasugrel under amning frarådes.

Prasugrel har ingen virkning på fertilitet hos han- og hunrotter ved orale doser op til en eksponering på 240 gange den anbefalede daglige vedligeholdelsesdosis hos mennesker (baseret på mg/m²).

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner

Der er ikke foretaget undersøgelser af virkningen på evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner. Prasugrel forventes ikke at have nogen eller ubetydelig indflydelse på evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner.

4.8 Bivirkninger

a. Resumé af sikkerhedsprofilen

Sikkerheden hos patienter med akut koronarsyndrom, som gennemgik PCI, blev evalueret i et clopidogrelkontrolleret forsøg (TRITON). I forsøget blev 6741 patienter behandlet med prasugrel (60 mg loading dosis og 10 mg én gang daglig som vedligeholdelsesdosis) i gennemsnitlig 14,5 måneder (5802 patienter blev behandlet i mere end 6 måneder, 4136 patienter blev behandlet i mere end 1 år). Procenten for seponering af forsøgslægemidler på grund af bivirkninger var 7,2 % for prasugrel og 6,3 % for clopidogrel. Af disse var blødning den mest almindelige bivirkning for begge lægemidler, som førte til seponering af forsøgsmedicinen (2,5 % for prasugrel og 1,4 % for clopidogrel).

Blødning

Ikke-CABG (koronar bypass kirurgi) relateret blødning Blødninger uden relation til en bypassoperation

Frekvensen af patienter, som i TRITON fik en ikke-CABG-relateret blødning, er vist i tabel 1. Incidensen af ikke-CABG-relateret TIMI større blødning, inklusive livstruende og letale blødninger, samt TIMI mindre blødning var statistisk signifikant højere hos de forsøgspersoner, der blev behandlet med prasugrel sammenlignet med clopidogrel hos UA/NSTEMI- og Total AKS-populationerne. Der blev ikke set nogen signifikant forskel i STEMI-populationen. Det mest almindelige sted for spontan blødning var mavetarmkanalen (1,7 % med prasugrel og 1,3 % med clopidogrel). Det mest hyppige sted for provokeret blødning var det arterielle indstikssted (1,3% med prasugrel og 1,2% med clopidogrel).

Tabel 1: Incidensen af ikke CABG-relateret blødning^a (% patienter)

Hændelser	Alle AKS		UA/NSTEMI		STEMI	
	Prasugrel ^b +ASA (N = 6741)	Clopidogrel ^b +ASA (N = 6716)	Prasugrel ^b +ASA (N = 5001)	Clopidogrel ^b +ASA (N = 4980)	Prasugrel ^b +ASA (N = 1740)	Clopidogrel ^b +ASA (N = 1736)
TIMI større blødning ^c	2,2	1,7	2,2	1,6	2,2	2,0
Livstruende ^d	1,3	0,8	1,3	0,8	1,2	1,0
Letale	0,3	0,1	0,3	0,1	0,4	0,1
Symptomatisk ICH ^e	0,3	0,3	0,3	0,3	0,2	0,2
Behov for behandling med inotrope midler	0,3	0,1	0,3	0,1	0,3	0,2
Behov for kirurgisk indgreb	0,3	0,3	0,3	0,3	0,1	0,2
Behov for transfusion (≥4 enheder)	0,7	0,5	0,6	0,3	0,8	0,8
TIMI mindre blødning ^f	2,4	1,9	2,3	1,6	2,7	2,6

a Hændelser, der er bedømt centralt og defineret efter Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) Study Group-kriterierne.

b Andre standardbehandlinger blev anvendt efter relevans.

c Enhver intrakraniell blødning eller enhver klinisk tydelig blødning, der er forbundet med et fald i hæmoglobin ≥ 5 g/dl.

d Livstruende blødning hører under TIMI større blødning og inkluderer de typer, der er anført nedenfor. Patienterne kan tælles i mere end en række.

e ICH=intrakraniell blødning.

f Klinisk tydelig blødning, der er forbundet med et fald i hæmoglobin ≥3 g/dl men <5 g/dl.

Patienter > 75 år

I det kliniske fase 3-forsøg var andelen af ikke-CABG-relaterede TIMI større eller mindre blødning hos patienter i to aldersgrupper følgende:

Alder	Prasugrel	Clopidogrel
≥75 år (N=1785)	9,0% (1,0% letal)	6,9% (0,1% fatal)
<75år (N=11672)	3,8% (0,2% letal)	2,9% (0,1% fatal)

Patienter < 60 kg

I det kliniske fase 3-forsøg var andelen af ikke-CABG-relaterede TIMI større eller mindre blødning hos patienter i to vægtgrupper følgende:

Vægt	Prasugrel	Clopidogrel
<60 kg (N=664)	10,1% (0% letal)	6,5% (0,3% letal)
≥60 kg (N=12672)	4,2% (0,3% letal)	3,3% (0,1% letal)

Hos patienter ≥ 60 kg og < 75 år var andelen af ikke-CABG-relaterede TIMI større eller mindre blødning 3,6 % for prasugrel og 2,8 % for clopidogrel. Procenterne for letal blødning var 0,2 % for prasugrel og 0,1 % for clopidogrel.

CABG-relateret blødning

I det kliniske fase 3-forsøg gennemgik 437 patienter CABG i løbet af forsøget. Af disse patienter var andelen af CABG-relaterede TIMI større eller mindre blødninger 14,1 % for prasugrelgruppen og 4,5 % i clopidogrelgruppen. Hos de forsøgspersoner, der blev behandlet med prasugrel, varede den højere risiko for blødningstilfælde i op til 7 dage efter den seneste dosis af forsøgsmedicin. For de patienter, som fik deres thienopyridin indenfor 3 dage før CABG, var hyppighederne af TIMI større eller mindre blødninger 26,7 % (12 af 45 patienter) i prasugrelgruppen sammenlignet med 5,0 % (3 af 60 patienter) i clopidogrelgruppen. For de patienter, som fik deres sidste dosis af thienopyridin indenfor 4 til 7 dage før CABG, faldt hyppighederne til 11,3 % (9 af 80 patienter) i prasugrelgruppen og 3,4 % (3 af 89 patienter) i clopidogrelgruppen. Ved CABG senere end 7 dage efter seponering var de observerede hyppigheder af CABG-relateret blødning ens mellem behandlingsgrupperne (se pkt. 4.4).

b. Resumé af bivirkninger i tabelform

Tabel 2 opsummerer hæmoragiske og non-hæmoragiske bivirkninger i TRITON samt spontane indberetninger, klassificeret efter hyppighed og organklasse. Hyppigheder er defineret som følger: Meget almindelig (≥ 1/10), almindelig (≥ 1/100 til < 1/10), ikke almindelig (≥ 1/1.000 til < 1/100), sjælden (≥ 1/10.000 til < 1/1.000), meget sjælden (< 1/10.000), ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data).

Tabel 2: Hæmoragiske og non-hæmoragiske bivirkninger

Organklasse	Almindelig	Ikke almindelig	Sjælden	Ikke kendt
Blod og lymfesystem	Anæmi		Trombocytopeni	Trombotisk trombocytopenisk purpura (TTP) – se pkt. 4.4
Immunsystemet		Overfølsomhed herunder angioødem		
Øjne		Øjenblødning		
Vaskulære sygdomme	Blodansamling			
Luftveje, thorax og mediastinum	Næseblod	Pulmonal blødning		
Mave-tarmkanalen	Gastrointestinal blødning	Retroperitoneal blødning Rektalblødning Frisk rødt blod i afføring		

		Tandkødsblødning		
<i>Hud og subkutane væv</i>	Udslæt Ekkymose			
<i>Nyrer og urinveje</i>	Blod i urinen			
<i>Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet</i>	Blødning i kar ved injektionssted Blødning ved injektionssted			
<i>Traumer, forgiftninger og behandlingskomplikationer</i>	Kontusion	Blødning efter behandling	Subkutan hæmatom	

Hos patienter med eller uden tidligere tilfælde af TIA eller slagtilfælde var incidensen af slagtilfælde i det kliniske fase 3-forsøg som følger (se pkt. 4.4):

Tidligere tilfælde af TIA eller slagtilfælde	Prasugrel	Clopidogrel
Ja (N=518)	6,5% (2,3% ICH*)	1,2% (0% ICH*)
Nej (N=13090)	0,9% (0,2% ICH*)	1,0% (0,3% ICH*)

*ICH=intrakraniell blødning.

4.9 Overdosering

Overdosering af Efient kan medføre forlænget blødningstid og efterfølgende blødningskomplikationer. Der er ingen tilgængelige data om en antidot til den farmakologiske effekt af prasugrel. Hvis der er behov for hurtig korrektion af forlænget blødningstid, kan transfusion med blodplader og/eller andre blodprodukter dog overvejes.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: Trombocytfunctions-hæmmende midler eksklusive heparin, ATC-kode: B01AC22

Farmakodynamik

Prasugrel er en inhibitor af trombocytaktivering og aggregering gennem den irreversible binding af dets aktive metabolit til P2Y₁₂-klassen af ADP-receptorer på trombocytter. Eftersom trombocytter deltager i initieringen og/eller udviklingen af trombotiske komplikationer ved aterosklerotisk sygdom, kan hæmning af trombocytfunktionen medføre reduktion i antallet af kardiovaskulære tilfælde såsom død, myokardieinfarkt eller slagtilfælde.

Efter en loading dosis på 60 mg prasugrel forekommer en hæmning af ADP-induceret trombocyttaggregering efter 15 minutter med 5 µM ADP og efter 30 minutter med 20 µM. Prasugrels maksimale hæmning af ADP-induceret trombocyttaggregering er 83 % med 5 µM ADP og 79 % med 20 µM ADP. I begge tilfælde blev der for 89 % af de raske forsøgspersoner og patienter med stabil aterosklerose opnået mindst 50 % hæmning af trombocyttaggregering efter 1 time. Prasugrelmedieret hæmning af trombocyttaggregering viser lav varians imellem forsøgspersonerne (9 %) og hos forsøgspersonerne (12 %) med både 5 µM og 20 µM ADP. Den gennemsnitlige steady state-hæmning af trombocyttaggregeringen var henholdsvis 74 % og 69 % for 5 µM og 20 µM ADP og blev nået efter 3 til 5 dages administration af en vedligeholdelsesdosis på 10 mg prasugrel med en forudgående loading dosis på 60 mg. Mere end 98 % af forsøgspersonerne havde ≥ 20 % hæmning af trombocyttaggregering under vedligeholdelsesdosering.

I løbet af 7 til 9 dage efter administration af en enkelt loading dosis på 60 mg prasugrel og i løbet af 5 dage efter seponering af vedligeholdelsesdosis ved steady state vendte trombocyttaggregeringen gradvist tilbage til baselineværdierne.

Clopidogrel: Efter administration af 75 mg clopidogrel én gang daglig i 10 dage, blev 40 raske forsøgspersoner skiftet til prasugrel 10 mg én gang daglig med eller uden en loading dosis på 60 mg. Der blev observeret den samme eller højere hæmning af trombocyttaggregeringen med prasugrel. Skiftet direkte til prasugrel 60 mg loading dosis gav den hurtigste indtræden af højere trombocythæmning. Efter administration af en 900 mg loading dosis af clopidogrel (med ASA), blev 56 forsøgspersoner med AKS behandlet i 14 dage med enten 10 mg prasugrel én gang daglig eller 150 mg clopidogrel én gang daglig og derpå skiftet til enten 150 mg clopidogrel eller 10 mg prasugrel i yderligere 14 dage. Der blev observeret højere hæmning af trombocyttaggregering hos de patienter, som blev skiftet til 10 mg prasugrel, sammenlignet med dem, som blev behandlet med 150 mg clopidogrel. Der er ingen kendte data om skifte fra en loading dosis clopidogrel direkte til en loading dosis prasugrel.

Effekt og sikkerhed ved akut koronarsyndrom (AKS)

Fase 3 TRITON-undersøgelsen sammenlignede Efiect (prasugrel) med clopidogrel, både administreret i kombination med ASA og anden standardterapi. TRITON var et internationalt multicenter, randomiseret, dobbeltblindt, parallelgruppeforsøg med 13.608 patienter. Patienterne havde AKS med moderat til høj risiko UA, NSTEMI eller STEMI og blev behandlet med PCI.

De patienter, som havde UA/NSTEMI med symptomer indenfor 72 timer eller STEMI med symptomer mellem 12 timer til 14 dage, blev randomiseret efter kendskab til koronar anatomi. Patienter med STEMI med symptomer indenfor 12 timer og planlagt til primær PCI kunne randomiseres uden der var kendskab til koronar anatomi. For alle patienterne kunne loading dosis administreres til enhver tid mellem randomisering og 1 time efter, at patienten forlod kateeterisationslaboratoriet.

De patienter, som var randomiseret til at få prasugrel (60 mg loading dosis efterfulgt af 10 mg én gang daglig) eller clopidogrel (300 mg loading dosis efterfulgt af 75 mg én gang daglig), blev behandlet i 14,5 måneder i gennemsnit (maksimum på 15 måneder med et minimum på 6 måneders opfølgning). Patienterne fik også ASA (75 mg til 325 mg én gang daglig). Enhver brug af thienopyridin indenfor 5 dage før inkludering var et eksklusionskriterie. Andre behandlinger såsom heparin og GPIIb/IIIa-inhibitorer blev administreret som skønnet af lægen. Omkring 40 % af patienterne (i hver behandlingsgruppe) fik GPIIb/IIIa-inhibitorer til støtte for PCI (der er ingen tilgængelig information om den anvendte type af GPIIb/IIIa-inhibitor). Omkring 98 % af patienterne (i hver af behandlingsgrupperne) fik antitrombiner (heparin, lavmolekylært heparin, bivalirudin eller andet stof) direkte til støtte for PCI.

Forsøgets primære endepunkt var tiden til første tilfælde af kardiovaskulær (CV) død, ikke-letalt myokardieinfarkt (MI) eller ikke-letalt slagtilfælde. Analysen af det sammensatte endepunkt i den totale AKS-population (kombinerede UA/NSTEMI- og STEMI-kohorter) var betinget af en påvist statistisk forskel til fordel for prasugrel versus clopidogrel i UA/STEMI-kohorten ($p < 0.05$).

Total AKS population: Sammenlignet med clopidogrel viste Efiect større effekt i reduktion af det primære sammensatte endepunkt såvel som det præspecificerede sekundære endepunkt, inklusive stenttrombose (se tabel 3). Fordelen ved prasugrel viste sig indenfor de første 3 dage og varede ved til slutningen af forsøget. Den større effekt var ledsaget af en stigning i større blødninger (se pkt.4.4 og 4.8). Patientpopulationen bestod af 92 % kaukasiere, 26 % kvinder og 39 % ≥ 65 år. De fordele, som var forbundet med prasugrel, var uafhængige af brugen af andre akutte og langtidsvirkende kardiovaskulære terapier, herunder heparin/lavmolekylært heparin, bivalirudin, intravenøs brug af GPIIb/IIIa-inhibitorer, lipidsænkende lægemidler, betablokkere og angiotensinkonverterende enzymhæmmere. Virkningen af prasugrel var uafhængig af den indgivne ASA dosis (75 mg til 325 mg én gang daglig). Brug af orale antikoagulantia, antitrombosemidler uden for forsøget og vedvarende NSAIDs var ikke tilladt i TRITON. I den totale AKS-population var prasugrel forbundet med en lavere incidens af CV død, ikke-letale MI eller ikke-letale slagtilfælde sammenlignet med clopidogrel,

uafhængigt af baseline-karakteristika såsom alder, køn, legemsvægt, geografisk region, brug af GPIIb/IIIa-inhibitorer og stenttype. Fordelen skyldtes primært et signifikant fald i ikke-letale MI (se tabel 3). Forsøgspersoner med diabetes havde signifikant reduktion i det primære og alle sekundære sammensatte endepunkter.

Den observerede fordel ved prasugrel hos patienter ≥ 75 år var mindre end den, som blev observeret hos patienter < 75 år. Patienter ≥ 75 år havde øget risiko for blødning, inklusive letale risici (se pkt. 4.2, 4.4 og 4.8). De patienter ≥ 75 år, hos hvem fordelene ved prasugrel var mest tydelige, omfattede dem med diabetes, STEMI, højere risiko for stenttromboser eller tilbagevendende hændelser.

Der var ingen reduktion i primære sammensatte endepunkthændelser for de patienter, som havde en sygehistorie med TIA eller en sygehistorie med iskæmisk slagtilfælde mere end 3 måneder før prasugrelbehandling.

Tabel 3: Patienter med endepunkthændelser i TRITON primæranalysen

Endepunkthændelser	Prasugrel + ASA	Clopidogrel + ASA	Risikoforhold (HR) (95% CI)	p-værdi
Total AKS	(N = 6813) %	(N = 6795) %	0,812 (0,732, 0,902)	<0,001
Primære sammensatte endepunkthændelser Kardiovaskulær (CV) død, ikke-letal MI eller ikke letalt slagtilfælde	9,4	11,5		
Individuelle primære endepunkthændelser				
CV død	2,0	2,2	0,886 (0,701, 1,118)	0,307
Ikke-letalt MI	7,0	9,1	0,757 (0,672, 0,853)	<0,001
Ikke-letalt slagtilfælde	0,9	0,9	1,016 (0,712, 1,451)	0,930
UA/NSTEMI Hændelser i det primære sammensatte endepunkt	(N = 5044) %	(N = 5030) %		
CV død, ikke-letalt MI eller ikke-letalt slagtilfælde	9,3	11,2	0,820 (0,726, 0,927)	0,002
CV død	1,8	1,8	0,979 (0,732, 1,309)	0,885
Ikke-letalt MI	7,1	9,2	0,761 (0,663, 0,873)	<0,001
Ikke-letalt slagtilfælde	0,8	0,8	0,979 (0,633, 1,513)	0,922
STEMI Hændelser i det primære sammensatte endepunkt	(N = 1769) %	(N = 1765) %		
CV død, ikke-letalt MI eller ikke-letalt slagtilfælde	9,8	12,2	0,793 (0,649, 0,968)	0,019
CV død	2,4	3,3	0,738 (0,497, 1,094)	0,129
Ikke-letalt MI	6,7	8,8	0,746 (0,588, 0,948)	0,016
Ikke-letalt slagtilfælde	1,2	1,1	1,097 (0,590, 2,040)	0,770

I den totale AKS-population viste en analyse af hvert af de sekundære endepunkter en signifikant fordel ($p < 0.001$) ved prasugrel sammenlignet med clopidogrel. Disse inkluderede endelig eller mulig stenttrombose ved forsøgets slutning (0,9 % mod 1,8 %, HR 0,498, CI 0,364, 0,683), CV død, ikke-letalt MI eller akut revaskularisering (urgent target vessel revascularisation) i løbet af 30 dage (5,9% mod 7,4%, HR 0,784, CI 0,688, 0,894), alle dødsfald, ikke-fatalt MI eller ikke-fatalt slagtilfælde til forsøgets afslutning (10,2% mod 12,1%, HR 0,831, CI 0,751, 0,919), CV død, ikke-letalt MI, ikke-letalt slagtilfælde eller genindlæggelse med iskæmisk hjertesygdom ved studiets afslutning (11,7% mod 13,8%, HR 0,831, CI 0,762, 0,921). Analyse af alle dødsårsager viste ingen signifikant forskel mellem prasugrel og clopidogrel i den totale AKS-population (2,76% mod 2,90%), i UA/NSTEMI-populationen (2,58% mod 2,41%) og i STEMI-populationen (3,28% vs 4,31%).

Prasugrel var forbundet med en reduktion på 50 % i stenttrombose i løbet af opfølgingsperiodens 15 måneder. Reduktionen af stenttrombose med Efluent blev observeret både tidligt og efter 30 dage for både rene metalstents og medicingivende stents.

I en analyse af de patienter, som overlevede et iskæmisk tilfælde, blev prasugrel forbundet med en reduktion i incidensen af efterfølgende primære endepunktshændelser (7,8 % for prasugrel mod 11,9 % for clopidogrel).

I en analyse af det endepunkt, der kombinerer død uanset årsag, ikke-letalt myokardieinfarkt, ikke-letalt slagtilfælde og ikke-CABG-relateret TIMI større blødning gav Efient bedre resultater end clopidogrel (risikoforhold 0,87, 95%, CI 0,79 til 0,95, $p = 0.004$), selvom der var øget blødning med prasugrel. For hver 1000 patienter, som blev behandlet med Efient, var der i TRITON 22 færre patienter med myokardieinfarkt og 5 flere med ikke-CABG-relateret TIMI større blødninger sammenlignet med patienter i behandling med clopidogrel.

Resultater fra et farmakodynamisk/farmakogenetisk studie med 720 asiatiske patienter med AKS PCI viste, at der blev opnået en bedre hæmning af trombocytfunktionen med prasugrel sammenlignet med clopidogrel. Studiet viste endvidere, at 60 mg prasugrel loading dosis/10 mg vedligeholdelsesdosis er en passende dosering til asiatiske patienter, som vejer mindst 60 kg, og som er yngre end 75 år (se pkt. 4.2).

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Prasugrel er et prodrug og er hurtigt metaboliseret *in vivo* til en aktiv metabolit og inaktive metabolitter. Den aktive metabolits eksponering (AUC) har moderat til lav varians imellem forsøgspersoner (27%) og hos forsøgspersoner (19%). Prasugrels farmakokinetik er ens hos raske forsøgspersoner, patienter med stabil aterosklerose og patienter, som gennemgår perkutant koronarindgreb.

Absorption

Absorptionen og metabolismen af prasugrel er hurtig, og maksimal plasmakoncentration (C_{max}) af den aktive metabolit nås på ca. 30 minutter. Den aktive metabolits eksponering (AUC) øges proportionalt over det terapeutiske dosisområde. I et forsøg med raske forsøgspersoner var AUC af den aktive metabolit upåvirket af et måltid med højt fedt- og kalorieindhold, men C_{max} blev sænket med 49 %, og tiden for at nå C_{max} (T_{max}) blev øget fra ½ time til 1½ time. Efient blev administreret uden hensyn til føde i TRITON. Efient kan derfor administreres uden hensyn til føde. Det er dog muligt, at administration af prasugrel loading dosis under faste kan give den hurtigst indsættende virkning (se pkt. 4.2).

Distribution

Den aktive metabolits binding til humant serumalbumin (4% bufferopløsning) var 98%.

Metabolisme

Prasugrel er ikke påvist i plasma efter oral administration. Det hydrolyseres hurtigt i tarmen til en thiolacton, som et enkelt trin af cytokrom P450-metabolismen derpå omdanner til den aktive metabolit. CYP3A4 og CYP2B6 er de primære enzymer, CYP2C9 og CYP2C19 medvirker i mindre udstrækning. Den aktive metabolit metaboliseres yderligere i to inaktive forbindelser ved S-methylering eller konjugering med cystein.

Hos raske forsøgspersoner, patienter med stabil aterosklerose og patienter med AKS, som fik Efient, gav genetisk variation i CYP3A5, CYP2B6, CYP2C9 eller CYP2C19 ingen relevant virkning på prasugrels farmakokinetik eller dets hæmning af trombocyttaggregeringen.

Elimination

Ca. 68 % af prasugreldosis udskilles som inaktive metabolitter i urinen og 27 % i fæces. Den aktive metabolit har en eliminationshalveringstid på omkring 7,4 timer (fra 2 til 15 timer).

Særlige grupper

Ældre: I et forsøg med raske forsøgspersoner mellem 20 og 80 år havde alder ingen signifikant virkning på prasugrels farmakokinetik eller dets hæmning af trombocyttaggregeringen. I det store

kliniske fase 3-forsøg var den estimerede gennemsnitlige eksponering (AUC) af den aktive metabolit 19 % højere hos meget gamle patienter (≥ 75 år) sammenlignet med forsøgspersoner < 75 år. Prasugrel bør anvendes med forsigtighed til patienter ≥ 75 år på grund af den potentielle blødningsrisiko hos denne befolkningsgruppe (se pkt. 4.4).

Nedsat leverfunktion: Det er ikke nødvendigt at justere dosis hos patienter med mild til moderat nedsat leverfunktion (Child Pugh-klasse A og B). Prasugrels farmakokinetik og dets hæmning af trombocyttaggregering var ens hos forsøgspersoner med mild til moderat nedsat leverfunktion sammenlignet med raske forsøgspersoner. Prasugrels farmakokinetik og farmakodynamik hos patienter med svært nedsat leverfunktion er ikke undersøgt. Prasugrel må ikke anvendes til patienter med svært nedsat leverfunktion (se pkt. 4.3).

Nedsat nyrefunktion: Det er ikke nødvendigt at justere dosis hos patienter med nedsat nyrefunktion, herunder patienter med nyresygdom i slutstadiet (ESRD). Prasugrels farmakokinetik og dets hæmning af trombocyttaggregering er den samme hos patienter med moderat nedsat nyrefunktion (GFR $30 < 50$ ml/min/1.73m²) som hos raske forsøgspersoner. Prasugrelmedieret hæmning af trombocyttaggregeringen var ligeledes den samme hos patienter med ESRD, som havde behov for hæmodialyse, sammenlignet med raske forsøgspersoner, på trods af at C_{\max} og AUC af den aktive metabolit faldt henholdsvis 51% og 42% hos ESRD patienter.

Legemsvægt: Den gennemsnitlige eksponering (AUC) af prasugrels aktive metabolit er ca. 30 til 40 % højere hos raske forsøgspersoner og patienter med en legemsvægt på < 60 kg sammenlignet med dem, som vejer ≥ 60 kg. Prasugrel bør anvendes med forsigtighed til patienter med legemsvægt < 60 kg på grund af den potentielle blødningsrisiko hos denne gruppe (se pkt. 4.4).

Etnicitet: I klinisk farmakologiske forsøg var AUC af den aktive metabolit efter justering for legemsvægt ca. 19 % højere hos kinesiske, japanske og koreanske forsøgspersoner sammenlignet med kaukasiere. Dette skyldtes især højere eksponering hos asiater < 60 kg. Der er ingen forskel i eksponering blandt kinesiske, japanske og koreanske forsøgspersoner. Eksponering hos forsøgspersoner af afrikansk og latin-amerikansk afstamning er sammenlignelig med den for kaukasiere. Der tilrådes ingen dosisjustering baseret på etnicitet alene.

Køn: Hos raske forsøgspersoner og patienter er prasugrels farmakokinetik ens hos mænd og kvinder.

Børn og unge: Prasugrels farmakokinetik og farmakodynamik er ikke evalueret hos en pædiatrisk gruppe.

5.3 Prækliniske sikkerhedsdata

De prækliniske data viser ingen særlig risiko for mennesker vurderet ud fra konventionelle undersøgelser af sikkerhedsfarmakologi, toksicitet efter gentagne doser, genotoksicitet, karcinogenicitet og reproduktionstoksicitet. I de prækliniske forsøg blev der kun set virkninger efter doser, der i væsentlig grad overstiger den maksimale humane eksponering. Disse virkninger vurderes derfor til at være af ringe relevans ved klinisk brug.

Toksikologiforsøg på embryo-fosterudvikling hos rotter og kaniner viste ingen tegn på misdannelser på grund af prasugrel. Ved en meget høj dosis (> 240 gange den anbefalede daglige humane vedligeholdelsesdosis på basis af mg/m²), som påvirkede moderens kropsvægt og/eller fødeindtagelse, var der et let fald i afkommets legemsvægt (i forhold til kontroller). I præ- og postnatale rotteforsøg havde den materielle behandling ingen virkning på adfærden eller reproduktiv udvikling af afkommet ved doser op til en eksponering 240 gange den anbefalede daglige humane vedligeholdelsesdosis (baseret på mg/m²).

Der blev ikke observeret nogen stofrelaterede tumorer i et 2-årigt rotteforsøg med eksponeringer af prasugrel, der rækker til mere end 75 gange den anbefalede terapeutiske eksponering hos mennesker (baseret på plasmaeksponeringer for den aktive og de vigtigste metabolitter i det humane kredsløb). Der var en øget incidens af tumorer (hepatocellulære adenomer) hos mus eksponeret gennem 2 år med

høje doser (< 75 gange human eksponering), men dette blev betragtet sekundært til prasugrelinduceret enzyminduktion. Den gnaverspecifikke association af levertumorer og stofinduceret enzyminduktion er veldokumenteret i litteraturen. Stigningen i levertumorer ved administration af prasugrel til mus betragtes ikke som en relevant human risiko.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpemidler

Tabletkerne:

Mikrokrystallinsk cellulose

Mannitol (E421)

Croscarmellosenatrium

Hypromellose (E464)

Magnesiumstearat

Filmovertræk:

Lactosemonohydrat

Hypromellose (E464)

Titandioxid (E171)

Triacetin (E1518)

Gul jernoxid (E172)

Talcum

6.2 Uforlideligheder

Ikke relevant.

6.3 Opbevaringstid

2 år.

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.

Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod luft og fugt.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

Blisterpakninger af aluminiumsfolie i æske med 14, 28, 30, 30 (x1), 56, 84, 90 (x1) og 98 tabletter

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

6.6 Regler for destruktion

Ingen særlige forholdsregler.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)

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. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF
TILLADELSEN**

25 Februar 2009

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

10/2009

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Efient 10 mg filmovertrukne tabletter.

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Hver tablet indeholder 10 mg prasugrel (som hydrochlorid).

Hjælpestof: Hver tablet indeholder 2,1 mg lactose.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Filmovertrukne tabletter (tabletter).

Beige tabletter med form som en aflang sekskant, præget med "10 MG" på den ene side og "4759" på den anden.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Efient er i kombination med acetylsalicylsyre (ASA) indiceret til forebyggelse af aterosklerotiske hændelser hos patienter med akut koronarsyndrom (dvs. ustabil angina, myokardieinfarkt uden elevation af ST-segment [UA/NSTEMI] eller myokardieinfarkt [STEMI] med ST-segment elevation, som gennemgår primær eller forsinket perkutan koronarintervention (PCI).

For yderligere information henvises til pkt. 5.1.

4.2 Dosering og indgivelsesmåde

Dosering

Voksne

Behandling med Efient bør initieres med en enkelt 60 mg loading dosis og derpå fortsættes med 10 mg én gang daglig. De patienter, som tager Efient, bør også tage ASA daglig (75 mg til 325 mg).

Hos patienter med akut koronarsyndrom (AKS), som gennemgår PCI, kan for tidlig seponering af enhver trombocytfunctions hæmmer inklusive Efient, resultere i en øget risiko for trombose, myokardieinfarkt eller død som følge af patientens tilgrundliggende sygdom. En behandling i op til 12 måneder tilrådes, medmindre seponering af Efient er klinisk indiceret (se pkt. 4.4 og 5.1).

Patienter \geq 75 år Efient bør normalt ikke anvendes til patienter \geq 75 år. Hvis behandling skønnes nødvendig til patienter i aldersgruppen \geq 75 år, efter at den ordinerende læge har foretaget en omhyggelig individuel vurdering af fordele/risici (se pkt. 4.4), bør det ordineres som en loading dosis på 60 mg efterfulgt af en lavere vedligeholdelsesdosis på 5 mg. Patienter \geq 75 år har større følsomhed overfor blødning og højere eksponering for den aktive metabolit af prasugrel (se pkt. 4.4, 4.8, 5.1 og 5.2). Evidensen for en dosis på 5 mg er kun baseret på farmakodynamiske/farmakokinetiske analyser, og der er ingen tilgængelige kliniske data vedrørende sikkerheden for denne dosis i patientgrupper \geq 75 år.

Patienter med vægt $<$ 60 kg

Efient bør gives som en enkelt 60 mg loading dosis og derpå fortsættes med en dosis på 5 mg én gang daglig. 10 mg som vedligeholdelsesdosis bør ikke anvendes. Dette skyldes en forøget eksponering for den aktive metabolit af prasugrel og en øget blødningsrisiko hos patienter med legemsvægt $<$ 60 kg,

når der gives en dosis på 10 mg én gang daglig sammenlignet med patienter ≥ 60 kg. Virkning og sikkerhed af en dosis på 5 mg er ikke endeligt fastslået (se pkt. 4.4, 4.8 og 5.2).

Nedsat nyrefunktion

Det er ikke nødvendigt at justere dosis hos patienter med nedsat nyrefunktion, herunder patienter med nyresygdom i slutstadiet (se pkt. 5.2). Der er begrænset terapeutisk erfaring hos patienter med nedsat nyrefunktion (se pkt. 4.4).

Nedsat leverfunktion

Der er ikke nødvendigt at justere dosis hos patienter med mild til moderat nedsat leverfunktion (Child Pugh-klasse A og B) (se pkt. 5.2). Der er begrænset terapeutisk erfaring hos patienter med mild til moderat hepatisk dysfunktion (se pkt. 4.4).

Børn og unge

Efient bør ikke anvendes til børn under 18 år p.g.a. manglende data for sikkerhed og virkning.

Administrationsmåde

Til oral anvendelse. Efient kan administreres med eller uden føde. Administration af 60 mg prasugrel loading dosis ved faste kan give den hurtigst indsættende virkning (se pkt. 5.2). Undgå at knuse eller knække tableten.

4.3 Kontraindikationer

Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne.

Aktiv patologisk blødning.

Tidligere tilfælde af slagtilfælde eller transitorisk iskæmisk attack (TIA).

Svært nedsat leverfunktion (Child Pugh-klasse C).

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Blødningsrisiko

I det kliniske fase 3-forsøg omfattede hovedeksklusionskriterierne en øget risiko for blødning, anæmi, trombocytopeni og tidligere patologiske intrakranielle fund. De patienter med akut koronarsyndrom, som gennemgik PCI og blev behandlet med Efient og ASA, viste en øget risiko for større og mindre blødning i henhold til TIMI-klassifikationssystemet. Brugen af Efient til patienter med øget risiko for blødning bør derfor kun overvejes, når fordelene i form af forebyggelse af iskæmiske tilfælde vurderes at opveje risikoen for alvorlige blødninger. Denne overvejelse vedrører især følgende patienter:

- ≥ 75 år (se nedenunder).
- med en tendens til at bløde (f.eks. på grund af nyligt traume, nylig kirurgi, nylig eller tilbagevendende gastrointestinal blødning eller aktiv mavesårssygdom).
- med legemsvægt < 60 kg (se pkt. 4.2 og 4.8). 10 mg vedligeholdelsesdosis frarådes til disse patienter. Der bør anvendes en 5 mg vedligeholdelsesdosis.
- ved samtidig administration af lægemidler, som kan øge blødningsrisikoen, herunder orale antikoagulantia, clopidogrel, non-steroid antiinflammatoriske lægemidler (NSAIDs) og fibrinolytika.

Det kan blive nødvendigt med transfusion af blodplader til de patienter med aktiv blødning..

Brugen af Efient til patienter ≥ 75 år frarådes i almindelighed og bør kun foretages med forsigtighed, efter at en omhyggelig individuel fordel/risiko-vurdering af den ordinerende læge indikerer, at fordelene ved forebyggelse af iskæmiske tilfælde opvejer risikoen for alvorlige blødninger. I det kliniske fase 3-forsøg havde disse patienter større risiko for blødning, herunder letal blødning, sammenlignet med patienter < 75 år. Hvis det ordineres, bør der anvendes en mindre vedligeholdelsesdosis på 5 mg. 10 mg vedligeholdelsesdosis frarådes (se pkt. 4.2 og 4.8).

Den terapeutiske erfaring med prasugrel til patienter med nedsat nyrefunktion (herunder ESRD/terminal nyreinsufficiens) og til patienter med moderat nedsat leverfunktion er begrænset.

Disse patienter har muligvis øget blødningsrisiko. Prasugrel bør derfor anvendes med forsigtighed til disse patienter.

Patienter i behandling med prasugrel (i kombination med ASA) bør informeres om, at det kan tage længere tid end normalt at standse blødninger, og at de bør kontakte deres læge ved enhver usædvanlig blødning (sted og varighed).

Kirurgi

Patienterne bør rådes til at informere læger og tandlæger om, at de tager prasugrel, før nogen form for kirurgi planlægges, og før noget nyt lægemiddel tages. Hvis en patient skal have foretaget elektiv kirurgi, og antitrombotisk virkning ikke er ønskelig, bør Efiend seponeres mindst 7 dage forud for indgrebet. Hos de patienter, som gennemgår CABG-kirurgi indenfor 7 dage efter seponering af prasugrel (se pkt. 4.8), kan der forekomme øget hyppighed og sværhed af blødning. Fordele og risici ved prasugrel bør overvejes omhyggeligt for de patienter, hvor den koronare anatomi ikke er defineret, og akut CABG er en mulighed.

Overfølsomhed, herunder angioødem

Der er indberettet overfølsomhedsreaktioner, herunder angioødem, hos patienter i behandling med prasugrel, inklusive patienter med overfølsomhedsreaktioner over for clopidogrel i anamnesen. Det anbefales at monitorere for tegn på overfølsomhed hos patienter med allergi overfor thienopyridiner (se pkt. 4.8).

Trombotisk trombocytopenisk purpura (TTP)

Der er indberettet TTP ved brug af prasugrel. TTP er en kritisk tilstand og kræver øjeblikkelig behandling.

Lactose

Efiend bør ikke anvendes til patienter med arvelig galactoseintolerans, en særlig form af hereditær lactasemangel (Lapp Lactase deficiency) eller glucose/galactose malabsorption.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Warfarin: Administration af Efiend samtidig med andre kumarinderivater end warfarin er ikke blevet undersøgt. På grund af muligheden for øget blødningsrisiko bør kombinationen warfarin (eller andre kumarinderivater) og prasugrel administreres med forsigtighed (se pkt 4.4).

Non-steroide antiinflammatoriske midler (NSAIDs): Administration af Efiend samtidig med vedvarende behandling med NSAIDs givet vedvarende er ikke undersøgt. På grund af muligheden for øget blødningsrisiko bør kombinationen af vedvarende behandling med NSAIDs (inklusive COX-2 hæmmere) og Efiend administreres med forsigtighed (se pkt. 4.4).

Efiend kan administreres samtidigt med lægemidler, som metaboliseres af cytokrom P450-enzymet (inklusive statiner), eller lægemidler, som inducerer eller inhiberer cytokrom P450-enzymet. Efiend kan ligeledes administreres samtidigt med ASA, heparin, digoxin og lægemidler, som øger mavens pH, inklusive protonpump hæmmere og H₂-blokkere. Selv om der ikke er udført specifikke interaktionsforsøg, har Efiend været administreret samtidig i det kliniske fase 3-forsøg med lavmolekylært heparin, bivalirudin og GP IIb/IIIa-inhibitorer (der foreligger ingen information om den anvendte type GP IIb/IIIa-inhibitor) uden tegn på klinisk signifikante uønskede interaktioner.

Virksomheder af andre lægemidler på Efiend:

Acetylsalicylsyre: Efiend er beregnet til at blive administreret samtidig med acetylsalicylsyre (ASA). Demonstrationen af prasugrels effekt og sikkerhed stammer fra patienter i samtidig behandling med ASA, selv om der er mulighed for en farmakodynamisk interaktion med ASA, som kan medføre en øget blødningsrisiko.

Heparin: En enkelt intravenøs bolusdosis af ufraktioneret heparin (100 U/kg) forandrede ikke signifikant den prasugrelmedierede hæmning af blodpladeaggregering. Ligeledes ændrede prasugrel ikke signifikant virkningen af heparin på koagulationsmålinger. Begge lægemidler kan derfor administreres samtidig. Der er en mulig øget blødningsrisiko, når Efient administreres i kombination med heparin.

Statiner: Atorvastatin (80 mg daglig) ændrede ikke prasugrels farmakokinetik og dets hæmning af blodpladeaggregering. Statiner, som er substrater af CYP3A, forventes derfor ikke at have en virkning på prasugrels farmakokinetik eller dets hæmning af blodpladeaggregering.

Lægemidler, som øger mavens pH: Daglig samtidig administration af ranitidin (en H₂-blokker) eller lansoprazol (en protonpumpehæmmer) ændrede ikke AUC og T_{max} for prasugrels aktive metabolit, men formindskede C_{max} med henholdsvis 14 % og 29 %. I det kliniske fase 3-forsøg blev Efient administreret uden hensyn til samtidig administration af en protonpumpehæmmer eller H₂-blokker. Administration af 60 mg prasugrel loading dosis uden samtidig brug af protonpumpehæmmere kan give den hurtigt indsættende virkning.

Hæmmere af CYP3A: Ketoconazol (400 mg daglig), en selektiv og potent hæmmer af CYP3A4 og CYP3A5, påvirkede ikke den prasugrelmedierede hæmning af trombocyttaggregering eller AUC og T_{max} for prasugrels aktive metabolit, men formindskede C_{max} med 34 % til 46 %. CYP3A-hæmmere såsom azolsvampemidler, HIV-proteasehæmmere, clarithromycin, telithromycin, verapamil, diltiazem, indinavir, ciprofloxacin og grapefrugtjuice forventes ikke at have en signifikant virkning på den aktive metabolits farmakokinetik.

Induktorer af P450 cytokromer: Rifampicin (600 mg daglig), en potent induktor af CYP3A og CYP2B6 samt en induktor af CYP2C9, CYP2C19 og CYP2C8, ændrede ikke signifikant prasugrels farmakokinetik. Kendte CYP3A induktorer såsom rifampicin, carbamazepin og andre induktorer af P450 cytokromer forventes derfor ikke at have signifikant virkning på den aktive metabolits farmakokinetik.

Efients virkning på andre lægemidler:

Digoxin: Prasugrel har ingen klinisk signifikant virkning på digoxins farmakokinetik.

Lægemidler, som metaboliseres af CYP2C9: Prasugrel hæmmer ikke CYP2C9, eftersom det ikke påvirker S-warfarins farmakokinetik. På grund af muligheden for øget blødningsrisiko bør der udvises forsigtighed ved samtidig administration af warfarin og Efient (se pkt. 4.4).

Lægemidler, som metaboliseres af CYP2B6: Prasugrel er en svag inhibitor af CYP2B6. Prasugrel formindskede eksponeringen for hydroxybupropion, en CYP2B6-medieret metabolit af bupropion, hos raske forsøgspersoner med 23 %. Denne virkning er sandsynligvis kun af klinisk interesse, når prasugrel administreres samtidig med lægemidler, hvor CYP2B6 er den eneste metaboliske vej, og hvor det terapeutiske vindue er smalt (f.eks. cyclophosphamid, efavirenz).

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Der er ikke udført kliniske forsøg med gravide eller ammende kvinder.

Dyreforsøg indikerer ikke direkte skadelige virkninger på drægtighed, embryoets/fostrets udvikling, fødslen eller den postnatale udvikling (se pkt. 5.3). Eftersom reproduktionsforsøg hos dyr ikke altid kan forudsige det humane respons, bør Efient kun anvendes under graviditet, hvis den potentielle fordel for moderen opvejer den potentielle risiko for fostret.

Det vides ikke, om prasugrel udskilles i modermælk hos mennesker. Dyreforsøg har vist udskillelse af prasugrel i modermælk. Brugen af prasugrel under amning frarådes.

Prasugrel har ingen virkning på fertilitet hos han- og hunrotter ved orale doser op til en eksponering på 240 gange den anbefalede daglige vedligeholdelsesdosis hos mennesker (baseret på mg/m²).

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner

Der er ikke foretaget undersøgelser af virkningen på evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner. Prasugrel forventes ikke at have nogen eller ubetydelig indflydelse på evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner.

4.8 Bivirkninger

a. Resumé af sikkerhedsprofilen

Sikkerheden hos patienter med akut koronarsyndrom, som gennemgik PCI, blev evalueret i et clopidogrelkontrolleret forsøg (TRITON). I forsøget blev 6741 patienter behandlet med prasugrel (60 mg loading dosis og 10 mg én gang daglig som vedligeholdelsesdosis) i gennemsnitlig 14,5 måneder (5802 patienter blev behandlet i mere end 6 måneder, 4136 patienter blev behandlet i mere end 1 år). Procenten for seponering af forsøgslægemidler på grund af bivirkninger var 7,2 % for prasugrel og 6,3 % for clopidogrel. Af disse var blødning den mest almindelige bivirkning for begge lægemidler, som førte til seponering af forsøgsmedicinen (2,5 % for prasugrel og 1,4 % for clopidogrel).

Blødning

Ikke-CABG (koronar bypass kirurgi) relateret blødning

Frekvensen af patienter, som i TRITON fik en ikke-CABG-relateret blødning, er vist i tabel 1. Incidensen af ikke-CABG-relateret TIMI større blødning, inklusive livstruende og letale blødninger, samt TIMI mindre blødning var statistisk signifikant højere hos de forsøgspersoner, der blev behandlet med prasugrel sammenlignet med clopidogrel hos UA/NSTEMI- og Total AKS-populationerne. Der blev ikke set nogen signifikant forskel i STEMI-populationen. Det mest almindelige sted for spontan blødning var mavetarmkanalen (1,7 % med prasugrel og 1,3 % med clopidogrel). Det mest hyppige sted for provokeret blødning var det arterielle indstikssted (1,3% med prasugrel og 1,2% med clopidogrel).

Tabel 1: Incidensen af ikke-CABG relateret blødning^a (% patienter)

Hændelser	Alle AKS		UA/NSTEMI		STEMI	
	Prasugrel ^b +ASA (N = 6741)	Clopidogrel ^b +ASA (N = 6716)	Prasugrel ^b +ASA (N = 5001)	Clopidogrel ^b +ASA (N = 4980)	Prasugrel ^b +ASA (N = 1740)	Clopidogrel ^b +ASA (N = 1736)
TIMI større blødning ^c	2,2	1,7	2,2	1,6	2,2	2,0
Livstruende ^d	1,3	0,8	1,3	0,8	1,2	1,0
Letale	0,3	0,1	0,3	0,1	0,4	0,1
Symptomatisk ICH ^e	0,3	0,3	0,3	0,3	0,2	0,2
Behov for behandling med inotrope midler	0,3	0,1	0,3	0,1	0,3	0,2
Behov for kirurgisk indgreb	0,3	0,3	0,3	0,3	0,1	0,2
Behov for transfusion (≥4 enheder)	0,7	0,5	0,6	0,3	0,8	0,8
TIMI mindre blødning ^f	2,4	1,9	2,3	1,6	2,7	2,6

a Hændelser, der er bedømt centralt og defineret efter Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) Study Group kriterierne.

b Andre standardbehandlinger blev anvendt efter relevans.

c Enhver intrakraniell blødning eller enhver klinisk tydelig blødning, der er forbundet med et fald i hæmoglobin ≥ 5 g/dl.

d Livstruende blødning hører under TIMI større blødning og inkluderer de typer, der er anført nedenfor. Patienterne kan tælles i mere end en række.

e ICH=intrakraniell blødning.

f Klinisk tydelig blødning forbundet med et fald i hæmoglobin ≥ 3 g/dl men < 5 g/dl.

Patienter > 75 år

I det kliniske fase 3-forsøg var andelen af ikke-CABG-relaterede TIMI større eller mindre blødning hos patienter i to aldersgrupper følgende:

Alder	Prasugrel	Clopidogrel
≥75 år (N=1785)	9,0% (1,0% letal)	6,9% (0,1% letal)
<75år (N=11672)	3,8% (0,2% letal)	2,9% (0,1% letal)

Patienter < 60 kg

I det kliniske fase 3-forsøg var andelen af ikke-CABG-relaterede TIMI større eller mindre blødning hos patienter i to vægtgrupper følgende:

Vægt	Prasugrel	Clopidogrel
<60 kg (N=664)	10,1% (0% letal)	6,5% (0,3% letal)
≥60 kg (N=12672)	4,2% (0,3% letal)	3,3% (0,1% letal)

Hos patienter ≥ 60 kg og < 75 år var andelen af ikke-CABG relaterede TIMI større eller mindre blødning 3,6 % for prasugrel og 2,8 % for clopidogrel. Procenterne for letal blødning var 0,2 % for prasugrel og 0,1 % for clopidogrel.

CABG-relateret blødning

I det kliniske fase 3-forsøg gennemgik 437 patienter CABG i løbet af forsøget. Af disse patienter var andelen af CABG-relaterede TIMI større eller mindre blødninger 14,1 % for prasugrelgruppen og 4,5 % i clopidogrelgruppen. Hos de forsøgspersoner, der blev behandlet med prasugrel, varede den højere risiko for blødningstilfælde i op til 7 dage efter den seneste dosis af forsøgsmedicin. For de patienter, som fik deres thienopyridin indenfor 3 dage før CABG, var hyppighederne af TIMI større eller mindre blødninger 26,7 % (12 af 45 patienter) i prasugrelgruppen sammenlignet med 5,0 % (3 af 60 patienter) i clopidogrelgruppen. For de patienter, som fik deres sidste dosis af thienopyridin indenfor 4 til 7 dage før CABG, faldt hyppighederne til 11,3 % (9 af 80 patienter) i prasugrelgruppen og 3,4 % (3 af 89 patienter) i clopidogrelgruppen. Ved CABG senere end 7 dage efter seponering var de observerede hyppigheder af CABG-relateret blødning ens mellem behandlingsgrupperne (se pkt. 4.4).

b. Resumé af bivirkninger i tabelform

Tabel 2 opsummerer hæmoragiske og non-hæmoragiske bivirkninger i TRITON samt spontane indberetninger, klassificeret efter hyppighed og organklasse. Hyppigheder er defineret som følger: Meget almindelig (≥ 1/10), almindelig (≥ 1/100 til < 1/10), ikke almindelig (≥ 1/1.000 til < 1/100), sjælden (≥ 1/10.000 til < 1/1.000), meget sjælden (< 1/10.000), ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data).

Tabel 2: Hæmoragiske og non-hæmoragiske bivirkninger

Organklasse	Almindelig	Ikke almindelig	Sjælden	Ikke Kendt
Blod og lymfesystem	Anæmi		Trombocytopeni	Trombotisk trombocytopenisk purpura (TTP) – se pkt. 4.4
Immunsystemet		Overfølsomhed herunder angioødem		
Øjne		Øjenblødning		
Vaskulære sygdomme	Blodansamling			
Luftveje, thorax og mediastinum	Næseblod	Pulmonal blødning		
Mave-tarmkanalen	Gastrointestinal blødning	Retroperitoneal blødning Rektalblødning		

		Frisk rødt blod i afføring Tandkødsblødning		
<i>Hud og subkutane væv</i>	Udslæt Ekkymose			
<i>Nyrer og urinveje</i>	Blod i urinen			
<i>Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet</i>	Blødning i kar ved injektionssted Blødning ved injektionssted			
<i>Traumer, forgiftninger og behandlingskomplikationer</i>	Kontusion	Blødning efter behandling	Subkutan hæmatom	

Hos patienter med eller uden tidligere tilfælde af TIA eller slagtilfælde var incidensen af slagtilfælde i det kliniske fase 3-forsøg som følger (se pkt. 4.4):

Tidligere tilfælde af TIA eller slagtilfælde	Prasugrel	Clopidogrel
Ja (N=518)	6,5% (2,3% ICH*)	1,2% (0% ICH*)
Nej (N=13090)	0,9% (0,2% ICH*)	1,0% (0,3% ICH*)

*ICH=intrakraniel blødning.

4.9 Overdosering

Overdosering af Efient kan medføre forlænget blødningstid og efterfølgende blødningskomplikationer. Der er ingen tilgængelige data om en antidot til den farmakologiske effekt af prasugrel. Hvis der er behov for hurtig korrektion af forlænget blødningstid, kan transfusion med blodplader og/eller andre blodprodukter dog overvejes.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: Trombocytfunctions-hæmmende midler eksklusive heparin, ATC-kode: B01AC22

Farmakodynamik

Prasugrel er en inhibitor af trombocytaktivering og aggregering gennem den irreversibele binding af dets aktive metabolit til P2Y₁₂-klassen af ADP-receptorer på trombocytter. Eftersom trombocytter deltager i initieringen og/eller udviklingen af trombotiske komplikationer ved aterosklerotisk sygdom, kan hæmning af trombocytfunktionen medføre reduktion i antallet af kardiovaskulære tilfælde såsom død, myokardieinfarkt eller slagtilfælde.

Efter en loading dosis på 60 mg af prasugrel forekommer en hæmning af ADP-induceret trombocyttaggregering efter 15 minutter med 5 µM ADP og efter 30 minutter med 20 µM. Prasugrels maksimale hæmning af ADP-induceret trombocyttaggregering er 83 % med 5 µM ADP og 79 % med 20 µM ADP. I begge tilfælde blev der for 89 % af de raske forsøgspersoner og patienter med stabil aterosklerose opnået mindst 50 % hæmning af trombocyttaggregering efter 1 time. Prasugrelmedieret hæmning af trombocyttaggregering viser lav varians imellem forsøgspersonerne (9 %) og hos forsøgspersonerne (12 %) med både 5 µM og 20 µM ADP. Den gennemsnitlige steady state hæmning af trombocyttaggregering var henholdsvis 74 % og 69 % for 5 µM og 20 µM ADP og blev nået efter 3 til 5 dages administration af en vedligeholdelsesdosis på 10 mg prasugrel med en forudgående loading dosis på 60 mg. Mere end 98 % af forsøgspersonerne havde ≥ 20 % hæmning af trombocyttaggregering under vedligeholdelsesdosering.

I løbet af 7 til 9 dage efter administration af en enkelt loading dosis på 60 mg prasugrel og i løbet af 5 dage efter seponering af vedligeholdelsesdosis ved steady state vendte trombocyttaggregeringen gradvist tilbage til baselineværdierne.

Clopidogrel: Efter administration af 75 mg clopidogrel én gang daglig i 10 dage, blev 40 raske forsøgspersoner skiftet til prasugrel 10 mg én gang daglig med eller uden en loading dosis på 60 mg. Der blev observeret den samme eller højere hæmning af trombocyttaggregering med prasugrel. Skiftet direkte til prasugrel 60 mg loading dosis gav den hurtigste indtræden af højere trombocythæmning. Efter administration af en 900 mg loading dosis af clopidogrel (med ASA), blev 56 forsøgspersoner med AKS behandlet i 14 dage med enten 10 mg prasugrel én gang daglig eller 150 mg clopidogrel én gang daglig og derpå skiftet til enten 150 mg clopidogrel eller 10 mg prasugrel i yderligere 14 dage. Der blev observeret højere hæmning af trombocyttaggregering hos de patienter, som blev skiftet til 10 mg prasugrel sammenlignet med dem, som blev behandlet med 150 mg clopidogrel. Der er ingen kendte data om skifte fra en loading dosis clopidogrel direkte til en loading dosis prasugrel.

Effekt og sikkerhed ved akut koronarsyndrom (AKS)

Fase 3 TRITON-undersøgelsen sammenlignede Efiect (prasugrel) med clopidogrel, både administreret i kombination med ASA og anden standardterapi. TRITON var et internationalt multicenter, randomiseret, dobbeltblindt, parallelgruppeforsøg med 13.608 patienter. Patienterne havde AKS med moderat til høj risiko UA, NSTEMI eller STEMI og blev behandlet med PCI.

De patienter, som havde UA/NSTEMI med symptomer indenfor 72 timer eller STEMI med symptomer mellem 12 timer til 14 dage, blev randomiseret efter kendskab til koronar anatomi. Patienter med STEMI med symptomer indenfor 12 timer og planlagt til primær PCI kunne randomiseres der var kendskab til koronar anatomi. For alle patienterne kunne loading dosis administreres til enhver tid mellem randomisering og 1 time efter, at patienten forlod kateeterisationslaboratoriet.

De patienter, som var randomiseret til at få prasugrel (60 mg loading dosis efterfulgt af 10 mg én gang daglig) eller clopidogrel (300 mg loading dosis efterfulgt af 75 mg én gang daglig), blev behandlet i 14,5 måneder i gennemsnit (maksimum på 15 måneder med et minimum på 6 måneders opfølgning). Patienterne fik også ASA (75 mg til 325 mg én gang daglig). Enhver brug af thienopyridin indenfor 5 dage før inkludering var et eksklusionskriterie. Andre behandlinger såsom heparin og GPIIb/IIIa-inhibitorer blev administreret som skønnet af lægen. Omkring 40 % af patienterne (i hver behandlingsgruppe) fik GPIIb/IIIa-inhibitorer til støtte for PCI (der er ingen tilgængelig information om den anvendte type af GPIIb/IIIa-inhibitor). Omkring 98 % af patienterne (i hver af behandlingsgrupperne) fik antitrombiner (heparin, lavmolekylært heparin, bivalirudin eller andet stof) direkte til støtte for PCI.

Forsøgets primære endepunkt var tiden til første tilfælde af kardiovaskulær (CV) død, ikke-letal myokardieinfarkt (MI) eller ikke-letal slagtilfælde. Analysen af det sammensatte endepunkt i den totale AKS-population (kombinerede UA/NSTEMI- og STEMI-kohorter) var betinget af en påvist statistisk forskel til fordel for prasugrel versus clopidogrel i UA/STEMI-kohorten ($p < 0.05$).

Total AKS population: Sammenlignet med clopidogrel viste Efiect større effekt i reduktion af det primære sammensatte endepunkt såvel som det præspecificerede sekundære endepunkt, inklusive stenttrombose (se tabel 3). Fordelen ved prasugrel viste sig indenfor de første 3 dage og varede ved til slutningen af forsøget. Den større effekt var ledsaget af en stigning i større blødninger (se pkt.4.4 og 4.8). Patientpopulationen bestod af 92 % kaukasiere, 26 % kvinder og 39 % ≥ 65 år. De fordele, som var forbundet med prasugrel, var uafhængige af brugen af andre akutte og langtidsvirkende kardiovaskulære terapier, herunder heparin/lavmolekylært heparin, bivalirudin, intravenøs brug af GPIIb/IIIa-inhibitorer, lipidsænkende lægemidler, betablokkere og angiotensin-konverterende enzymhæmmere. Virkningen af prasugrel var uafhængig af den indgivne ASA dosis (75 mg til 325 mg én gang daglig). Brug af orale antikoagulantia, antitrombosemidler uden for forsøget og vedvarende NSAIDs var ikke tilladt i TRITON. I den totale AKS-population var prasugrel forbundet med en lavere incidens af CV død, ikke-letale MI eller ikke-letale slagtilfælde sammenlignet med clopidogrel,

uafhængigt af baseline-karakteristika såsom alder, køn, legemsvægt, geografisk region, brug af GPIIb/IIIa-inhibitorer og stenttype. Fordelen skyldtes primært et signifikant fald i ikke-letale MI (se tabel 3). Forsøgspersoner med diabetes havde signifikant reduktion i det primære og alle sekundære sammensatte endepunkter.

Den observerede fordel ved prasugrel hos patienter ≥ 75 år var mindre end den, som blev observeret hos patienter < 75 år. Patienter ≥ 75 år havde øget risiko for blødning, inklusive letale risici (se pkt. 4.2, 4.4 og 4.8). De patienter ≥ 75 år, hos hvem fordelene ved prasugrel var mest tydelig omfattede dem med diabetes, STEMI, højere risiko for stenttromboser eller tilbagevendende hændelser.

Der var ingen reduktion i primære sammensatte endepunkthændelser for de patienter, som havde en sygehistorie med TIA eller en sygehistorie med iskæmisk slagtilfælde mere end 3 måneder før prasugrelbehandling.

Tabel 3: Patienter med endepunkthændelser i TRITON primæranalysen

Endepunkthændelser	Prasugrel + ASA	Clopidogrel + ASA	Risikoforhold (HR) (95% CI)	p-værdi
Totale AKS	(N = 6813) %	(N = 6795) %		
Primære sammensatte endepunkthændelser Kardiovaskulær (CV) død, ikke-letal MI eller ikke-letal slagtilfælde	9,4	11,5	0,812 (0,732, 0,902)	<0,001
Individuelle primære endepunkthændelser				
CV død	2,0	2,2	0,886 (0,701, 1,118)	0,307
Ikke-letal MI	7,0	9,1	0,757 (0,672, 0,853)	<0,001
Ikke-letal slagtilfælde	0,9	0,9	1,016 (0,712, 1,451)	0,930
UA/NSTEMI	(N= 5044) %	(N=5030) %		
Hændelser i det primære sammensatte endepunkt				
CV død, ikke-letal MI eller ikke-letal slagtilfælde	9,3	11,2	0,820 (0,726, 0,927)	0,002
CV død	1,8	1,8	0,979 (0,732,1,309)	0,885
Ikke-letal MI	7,1	9,2	0,761 (0,663,0,873)	<0,001
Ikke-letal slagtilfælde	0,8	0,8	0,979 (0,633,1,513)	0,922
STEMI	(N= 1769) %	(N=1765) %		
Hændelser i det primære sammensatte endepunkt				
CV død, ikke-letal MI eller ikke-letal slagtilfælde	9,8	12,2	0,793 (0,649, 0,968)	0,019
CV død	2,4	3,3	0,738 (0,497,1,094)	0,129
Ikke-letal MI	6,7	8,8	0,746 (0,588,0,948)	0,016
Ikke-letal slagtilfælde	1,2	1,1	1,097 (0,590,2,040)	0,770

I den totale AKS-population viste en analyse af hvert af de sekundære endepunkter en signifikant fordel ($p < 0.001$) ved prasugrel sammenlignet med clopidogrel. Disse inkluderede endelig eller mulig stenttrombose ved forsøget slutning (0,9 % mod 1,8%, HR 0,498, CI 0,364, 0,683), CV død, ikke-letal MI eller akut, revaskularisering (urgent target vessel revascularisation) i løbet af 30 dage (5,9% mod 7,4%, HR 0,784, CI 0,688, 0,894), alle dødsfald, ikke-letal MI eller ikke-letal slagtilfælde til forsøgets afslutning (10,2% mod 12,1%, HR 0,831, CI 0,751, 0,919), CV død, ikke-letal MI, ikke-letal slagtilfælde eller genindlæggelse med iskæmisk hjertesygdom ved studiets afslutning (11,7% mod 13,8%, HR 0,831, CI 0,762, 0,921). Analyse af alle dødsårsager viste ingen signifikant forskel mellem prasugrel og clopidogrel i den totale AKS-population (2,76% mod 2,90%), i UA/NSTEMI-populationen (2.58% mod 2.41%) og i STEMI-populationen (3.28% vs 4.31%).

Prasugrel var forbundet med en reduktion på 50% i stenttrombose i løbet af opfølgingsperiodens 15 måneder. Reduktionen af stenttrombose med Efient blev observeret både tidligt og efter 30 dage for både rene metalstents og medicingivende stents.

I en analyse af de patienter, som overlevede et iskæmisk tilfælde, blev prasugrel forbundet med en reduktion i incidensen af efterfølgende primære endepunktshændelser (7,8 % for prasugrel mod 11,9 % for clopidogrel).

I en analyse af det endepunkt, der kombinerer død uanset årsag, ikke-letalt myokardieinfarkt, ikke-letalt slagtilfælde og ikke-CABG-relateret TIMI større blødning gav Efient bedre resultater end clopidogrel (risikoforhold 0,87, 95%, CI 0,79 til 0,95, $p = 0.004$), selvom der var øget blødning med prasugrel. For hver 1000 patienter, som blev behandlet med Efient, var der i TRITON 22 færre patienter med myokardieinfarkt og 5 flere med ikke-CABG-relateret TIMI større blødninger sammenlignet med patienter i behandling med clopidogrel.

Resultater fra et farmakodynamisk/farmakogenetisk studie med 720 asiatiske patienter med AKS PCI viste, at der blev opnået en bedre hæmning af trombocytfunktionen med prasugrel sammenlignet med clopidogrel. Studiet viste endvidere, at 60 mg prasugrel loading dosis/10 mg vedligeholdelsesdosis er en passende dosering til asiatiske patienter, som vejer mindst 60 kg, og som er yngre end 75 år (se pkt. 4.2).

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Prasugrel er et prodrug og er hurtigt metaboliseret *in vivo* til en aktiv metabolit og inaktive metabolitter. Den aktive metabolits eksponering (AUC) har moderat til lav varians imellem forsøgspersoner (27%) og hos forsøgspersoner (19%). Prasugrels farmakokinetik er ens hos raske forsøgspersoner, patienter med stabil aterosklerose og patienter, som gennemgår perkutant koronarindgreb.

Absorption

Absorptionen og metabolismen af prasugrel er hurtig, og maksimal plasmakoncentration (C_{max}) af den aktive metabolit nås på ca. 30 minutter. Den aktive metabolits eksponering (AUC) øges proportionalt over det terapeutiske dosisområde. I et forsøg med raske forsøgspersoner var AUC af den aktive metabolit upåvirket af et måltid med højt fedt- og kalorieindhold, men C_{max} blev sænket med 49 %, og tiden for at nå $C_{max}(T_{max})$ blev øget fra ½ time til 1½ time. Efient blev administreret uden hensyn til føde i TRITON. Efient kan derfor administreres uden hensyn til føde. Det er dog muligt, at administration af prasugrel loading dosis under faste kan give den hurtigst indsættende virkning (se pkt. 4.2).

Distribution

Den aktive metabolits binding til humant serumalbumin (4% bufferopløsning) var 98%.

Metabolisme

Prasugrel er ikke påvist i plasma efter oral administration. Det hydrolyseres hurtigt i tarmen til en thiolacton, som et enkelt trin af cytokrom P450-metabolismen derpå omdanner til den aktive metabolit. CYP3A4 og CYP2B6 er de primære enzymer. CYP2C9 og CYP2C19 medvirker i mindre udstrækning. Den aktive metabolit metaboliseres yderligere i to inaktive forbindelser ved S-methylering eller konjugering med cystein.

Hos raske forsøgspersoner, patienter med stabil aterosklerose og patienter med AKS, som fik Efient, gav genetisk variation i CYP3A5, CYP2B6, CYP2C9 eller CYP2C19 ingen relevant virkning på prasugrels farmakokinetik eller dets hæmning af trombocyttaggregeringen.

Elimination

Ca. 68 % af prasugreldosis udskilles som inaktive metabolitter i urinen og 27 % i fæces, Den aktive metabolit har en eliminationshalveringstid på omkring 7,4 timer (varierende mellem 2 til 15 timer).

Særlige grupper

Ældre: I et forsøg med raske forsøgspersoner mellem 20 og 80 år havde alder ingen signifikant virkning på prasugrels farmakokinetik eller dets hæmning af trombocyttaggregeringen. I det store kliniske fase 3-forsøg var den estimerede gennemsnitlige eksponering (AUC) af den aktive metabolit 19 % højere hos meget gamle patienter (≥ 75 år) sammenlignet med forsøgspersoner < 75 år. Prasugrel bør anvendes med forsigtighed til patienter ≥ 75 år på grund af den potentielle blødningsrisiko hos denne befolkningsgruppe (se pkt. 4.4).

Nedsat leverfunktion: Det er ikke nødvendigt at justere dosis hos patienter med mild til moderat nedsat leverfunktion (Child Pugh-klasse A og B). Prasugrels farmakokinetik og dets hæmning af trombocyttaggregering var ens hos forsøgspersoner med mild til moderat nedsat leverfunktion sammenlignet med raske forsøgspersoner. Prasugrels farmakokinetik og farmakodynamik hos patienter med svært nedsat leverfunktion er ikke undersøgt. Prasugrel må ikke anvendes til patienter med svært nedsat leverfunktion (se pkt. 4.3).

Nedsat nyrefunktion: Det er ikke nødvendigt at justere dosis hos patienter med nedsat nyrefunktion, herunder patienter med nyresygdom i slutstadiet (ESRD). Prasugrels farmakokinetik og dets hæmning af trombocyttaggregering er den samme hos patienter med moderat nedsat nyrefunktion ($\text{GFR } 30 < 50 \text{ ml/min/1.73m}^2$) som hos raske forsøgspersoner. Prasugrelmedieret hæmning af trombocyttaggregeringen var ligeledes den samme hos patienter med ESRD, som havde behov for hæmodialyse, sammenlignet med raske forsøgspersoner, på trods af at C_{max} og AUC af den aktive metabolit faldt henholdsvis 51% og 42% hos ESRD patienter.

Legemsvægt: Den gennemsnitlige eksponering (AUC) af prasugrels aktive metabolit er ca. 30 til 40 % højere hos raske forsøgspersoner og patienter med en legemsvægt på < 60 kg sammenlignet med dem, som vejer ≥ 60 kg. Prasugrel bør anvendes med forsigtighed til patienter med legemsvægt < 60 kg på grund af den potentielle blødningsrisiko hos denne gruppe (se pkt. 4.4).

Etnicitet: I klinisk farmakologiske forsøg var AUC af den aktive metabolit efter justering for legemsvægt ca. 19 % højere hos kinesiske, japanske og koreanske forsøgspersoner sammenlignet med kaukasiere. Dette skyldtes især højere eksponering hos asiater < 60 kg. Der er ingen forskel i eksponering blandt kinesiske, japanske og koreanske forsøgspersoner. Eksponering hos forsøgspersoner af afrikansk og latin-amerikansk afstamning er sammenlignelig med den for kaukasiere. Der tilrådes ingen dosisjustering baseret på etnicitet alene.

Køn: Hos raske forsøgspersoner og patienter er prasugrels farmakokinetik ens hos mænd og kvinder.

Børn og unge: Prasugrels farmakokinetik og farmakodynamik er ikke evalueret hos en pædiatrisk gruppe.

5.3 Prækliniske sikkerhedsdata

De prækliniske data viser ingen særlig risiko for mennesker vurderet ud fra konventionelle undersøgelser af sikkerhedsfarmakologi, toksicitet efter gentagne doser, genotoksicitet, karcinogenicitet og reproduktionstoksicitet. I de prækliniske forsøg blev der kun set virkninger efter doser, der i væsentlig grad overstiger den maksimale humane eksponering. Disse virkninger vurderes derfor til at være af ringe relevans ved klinisk brug.

Toksikologiforsøg på embryo-fosterudvikling hos rotter og kaniner viste ingen tegn på misdannelser på grund af prasugrel. Ved en meget høj dosis (> 240 gange den anbefalede daglige humane vedligeholdelsesdosis på basis af mg/m^2), som påvirkede moderens kropsvægt og/eller fødeindtagelse, var der et let fald i afkommets legemsvægt (i forhold til kontroller). I præ- og postnatale rotteforsøg havde den materielle behandling ingen virkning på adfærden eller reproduktiv udvikling af afkommet ved doser op til en eksponering 240 gange den anbefalede daglige humane vedligeholdelsesdosis (baseret på mg/m^2).

Der blev ikke observeret nogen stofrelaterede tumorer i et 2-årigt rotteforsøg med eksponeringer af prasugrel, der rækker til mere end 75 gange den anbefalede terapeutiske eksponering hos mennesker (baseret på plasmaeksponeringer for den aktive og de vigtigste metabolitter i det humane kredsløb). Der var en øget incidens af tumorer (hepatocellulære adenomer) hos mus eksponeret gennem 2 år med høje doser (< 75 gange human eksponering), men dette blev betragtet sekundært til prasugrelinduceret enzyminduktion. Den gnaverspecifikke association af levertumorer og stofinduceret enzyminduktion er veldokumenteret i litteraturen. Stigningen i levertumorer ved administration af prasugrel til mus betragtes ikke som en relevant human risiko.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpemidler

Tabletkerne:
Mikrokrystallinsk cellulose
Mannitol (E421)
Croscarmellose
Hypromellose (E464)
Magnesiumstearat

Filmovertræk:
Lactosemonohydrat
Hypromellose (E464)
Titandioxid (E171)
Triacetin (E1518)
Rød jernoxid (E172)
Gul jernoxid (E172)
Talcum

6.2 Uforlideligheder

Ikke relevant.

6.3 Opbevaringstid

2 år.

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.
Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod luft og fugt.

6.6 Emballagetype og pakningsstørrelser

Blisterpakninger af aluminiumsfolie i æske med 14, 28, 30, 30 (x1), 56, 84, 90 (x1) og 98 tabletter
Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

6.6 Regler for destruktion

Ingen særlige forholdsregler.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)

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. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF
TILLADELSEN**

25 Februar 2009

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

10/2010

BILAG II

- A. FREMSTILLER ANSVARLIG FOR BATCHFRIGIVELSE**
- B. BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

A. FREMSTILLER ANSVARLIG FOR BATCHFRIGIVELSE

Navn og adresse på fremstilleren ansvarlig for batchfrigivelse

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

B. BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

• **BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER PÅLAGT INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN VEDRØRENDE UDLEVERING OG BRUG**

Lægemidlet er receptpligtigt.

• **BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL EN SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET**

Indehaveren af markedsføringstilladelsen bør give undervisningsmateriale til alle de læger, som kan blive inddraget i behandling af patienter med prasugrel. Formatet og udbredelsesmåden af dette materiale bør diskuteres i passende videnskabelige fora. Resultaterne af diskussionen, og hvor det er relevant også materialet, bør være efter aftale med den nationale myndighed og være tilgængeligt forud for lancering i hver medlemsstat.

Undervisningsmaterialet:

- bør indeholde en kopi af produktresumeeet
- bør fremhæve at:
 - Alvorlige hæmoragiske hændelser er mere hyppige hos patienterne ≥ 75 år (inklusive letale hændelser) eller med vægt < 60 kg.
 - Patienter ≥ 75 år bør normalt ikke behandles med prasugrel.
 - Hvis behandling skønnes nødvendig til patienter i aldersgruppen ≥ 75 år, efter at den ordinerende læge har foretaget en omhyggelig individuel vurdering af fordele/risici (se pkt. 4.4), bør det ordineres som en 60 mg loading dosis efterfulgt af en lavere vedligeholdelsesdosis på 5 mg.
 - Patienter med en vægt < 60 kg bør have en reduceret vedligeholdelsesdosis på 5 mg.
 - Evidensen for en dosis på 5 mg er kun baseret på farmakodynamiske/farmakokinetiske analyser, og der er ingen tilgængelige kliniske data vedrørende sikkerheden for denne dosis for risikogrupperne.
- **ANDRE BETINGELSER**

Pharmacovigilance system

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal sikre, at pharmacovigilancesystemet, som er beskrevet i markedsføringstilladelsen (version 2.1, Modul 1.8.1), er på plads og fungerer, før og mens produktet markedsføres.

Risikostyringsprogram (RMP)

Indehaveren af markedsføringstilladelsen er forpligtet til at foretage de undersøgelser og supplerende pharmacovigilance-aktiviteter, som er beskrevet i pharmacovigilance-planen (ifølge aftalen i risikostyringsprogrammets (RMP) version 1.4, Modul 1.8.2. i markedsføringsansøgningen), og enhver efterfølgende opdatering af RMP, som er godkendt af CHMP.

I overensstemmelse CHMP-retningslinjerne for risikostyringsprogrammer for lægemidler til human brug, skal en opdateret RMP fremsendes samtidigt med den efterfølgende periodiske sikkerhedsopdateringsrapport (PSUR).

Desuden skal en opdateret RMP fremsendes

- Når der modtages ny information, der kan have indflydelse på den gældende sikkerhedsspecifikation, pharmacovigilance-plan eller på risikominimiseringsaktiviteter
- Senest 60 dage efter en vigtig milepæl er nået (pharmacovigilance eller risikominimering)
- På anmodning fra det Europæiske Lægemiddelagentur

BILAG III
ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL

A. ETIKETERING

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

ÆSKE TIL 5 mg FILMOVERTRUKNE TABLETTER

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Efient 5 mg filmovertrukne tabletter
prasugrel

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver tablet indeholder 5 mg prasugrel (som hydrochlorid)

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Indeholder lactose. Se indlægssedlen for yderligere oplysninger.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLDSMÆNGDE (PAKNINGSSTØRRELSE)

14 filmovertrukne tabletter
28 filmovertrukne tabletter
30x1 filmovertrukken tablet
56 filmovertrukne tabletter
84 filmovertrukne tabletter
90x1 filmovertrukken tablet
98 filmovertrukne tabletter
30 filmovertrukne tabletter

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.
Oral anvendelse

6. ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES UTILGÆNGELIGT FOR BØRN

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod luft og fugt.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF UBRUGTE LÆGEMIDLER ELLER AFFALD FRA SÅDANNE

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/08/503/001 14 filmovertukne tabletter
EU/1/08/503/002 28 filmovertukne tabletter
EU/1/08/503/003 30x1 filmovertukken tablet
EU/1/08/503/004 56 filmovertukne tabletter
EU/1/08/503/005 84 filmovertukne tabletter
EU/1/08/503/006 90x1 filmovertukken tablet
EU/1/08/503/007 98 filmovertukne tabletter
EU/1/08/503/015 30 filmovertukne tabletter

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

Receptpligtigt lægemiddel.

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLE-SKRIFT

Efient 5 mg

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTERKORT ELLER BLISTERSTRIPS
BLISTERKORT TIL 5 MG FILMOVERTRUKNE TABLETTER

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Efient 5 mg filmovertrukne tabletter
prasugrel

2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Lilly

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. ANDET

MAN, TIR, ONS, TOR, FRE, LØR, SØN

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

ÆSKE TIL 10 mg FILMOVERTRUKNE TABLETTER

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Efient 10 mg filmovertrukne tabletter
prasugrel

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver tablet indeholder 10 mg prasugrel (som hydrochlorid)

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Indeholder lactose. Se indlægssedlen for yderligere oplysninger.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLDSMÆNGDE (PAKNINGSSTØRRELSE)

14 filmovertrukne tabletter
28 filmovertrukne tabletter
30x1 filmovertrukken tablet
56 filmovertrukne tabletter
84 filmovertrukne tabletter
90x1 filmovertrukken tablet
98 filmovertrukne tabletter
30 filmovertrukne tabletter

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.
Oral anvendelse

6. ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES UTILGÆNGELIGT FOR BØRN

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod luft og fugt.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF UBRUGTE LÆGEMIDLER ELLER AFFALD FRA SÅDANNE

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/08/503/008 14 filmovertrukne tabletter
EU/1/08/503/009 28 filmovertrukne tabletter
EU/1/08/503/010 30x1 filmovertrukken tablet
EU/1/08/503/011 56 filmovertrukne tabletter
EU/1/08/503/012 84 filmovertrukne tabletter
EU/1/08/503/013 90x1 filmovertrukken tablet
EU/1/08/503/014 98 filmovertrukne tabletter
EU/1/08/503/016 30 filmovertrukne tabletter

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

Receptpligtigt lægemiddel.

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLE-SKRIFT

Efient 10 mg

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTERKORT ELLER BLISTERSTRIPS
BLISTERKORT TIL 10 MG FILMOVERTRUKNE TABLETTER

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Efient 10 mg filmovertrukne tabletter
prasugrel

2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Lilly

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. ANDET

MAN, TIR, ONS, TOR, FRE, LØR, SØN

B. INDLÆGSSEDDEL

INDLÆGSSEDDEL: INFORMATION TIL BRUGEREN

Efient 10 mg filmovertrukne tabletter **Efient 5 mg filmovertrukne tabletter** **Prasugrel**

Læs denne indlægsseddel grundigt inden du begynder at tage medicinen.

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen eller på apoteket, hvis der er mere, du vil vide.
- Lægen har ordineret Efient til dig personligt. Lad derfor være med at give det til andre. Det kan være skadeligt for andre, selvom de har de samme symptomer, som du har.
- Tal med lægen eller apoteket, hvis en bivirkning bliver værre, eller du får bivirkninger, som ikke er nævnt her.

Oversigt over indlægssedlen:

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du begynder at tage Efient
3. Sådan skal du tage Efient
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Yderligere oplysninger

1. VIRKNING OG ANVENDELSE

Efient tilhører en medicingruppe, som kaldes blodfortyndende medicin. Blodplader er meget små bestanddele, som cirkulerer i blodet. Når en blodåre bliver beskadiget, for eksempel hvis der skæres i den, klumper blodpladerne sammen for at hjælpe til med at danne en klump af blod, også kaldet en blodprop. Blodpladerne er derfor nødvendige som hjælp til at standse blødning. Hvis blodproppen dannes inden i en forkalket blodåre for eksempel en pulsåre, kan den være meget farlig, da den kan afskære blodforsyningen og forårsage et hjerteanfald (myokardieinfarkt), slagtilfælde eller død. Blodpropper i de blodårer, som fører blod til hjertet, kan også nedsætte blodtilførslen og forårsage ustabil hjertekrampe (angina pectoris, som er alvorlige smerter i brystet).

Efient hæmmer sammenklumpningen af blodpladerne, og dermed nedsættes muligheden for dannelse af en blodprop.

Efient er blevet ordineret til dig, fordi du allerede har haft et hjerteanfald eller ustabil hjertekrampe og fået en behandling for at åbne blokerede blodårer i hjertet. Du har måske også fået en eller flere stents indsat for at holde en blokeret eller forsnævret blodåre, som forsyner hjertet med blod, åben. Efient nedsætter risikoen for, at du får yderligere/hjerteanfald, et slagtilfælde eller dør af en af disse hændelser, som skyldes forkalkede blodårer. Din læge vil også give dig acetylsalicylsyre (f.eks. Aspirin), som er en anden blodfortyndende medicin.

2. DET SKAL DU VIDE, FØR DU BEGYNDER AT TAGE EFIENT

Tag ikke Efient

- Hvis du er overfølsom (allergisk) over for prasugrel eller et af de øvrige indholdsstoffer. En allergisk reaktion kan kendes på hududslæt, kløe, hævelse af ansigtet, hævede læber eller stakåndethed. Fortæl det **omgående** til din læge, hvis det sker for dig.
- Hvis du har en sygdom, som kan forårsage blødning, f.eks. blødning fra din mave eller tarm.
- Hvis du på et tidligere tidspunkt har haft et slagtilfælde eller et forbigående tilfælde af sammentrækning af blodårer (iskæmisk tilfælde/TIA).
- hvis du lider af en alvorlig leversygdom.

Vær ekstra forsigtig med at tage Efient

Du skal fortælle det til din læge, før du tager Efient, hvis nogen af nedennævnte situationer gælder for dig:

- Hvis du har en øget risiko for blødning, for eksempel fordi:
 - du er 75 år eller ældre. Din læge bør ordinere en daglig dosis på 5 mg, da der er en større risiko for blødning hos patienter, der er ældre end 75 år,
 - du for nylig har haft en alvorlig kvæstelse,
 - du for nylig har fået foretaget et kirurgisk indgreb (herunder visse tandoperationer).
 - du for nylig har haft eller har gentagen blødning fra maven eller tarmen (f.eks. mavesår eller polypper i tyktarmen),
 - du vejer mindre end 60 kg. Din læge bør ordinere en daglig dosis på 5 mg Efient, hvis din vægt er under 60 kg,
 - du har en nyresygdom eller moderate leverproblemer,
 - du tager visse typer medicin (se ”Brug af anden medicin” nedenunder),
 - der er planlagt et kirurgisk indgreb (herunder visse tandoperationer) inden for de næste 7 dage. Din læge vil bede dig stoppe med at tage Efient midlertidigt på grund af øget risiko for blødning.
- Hvis du har haft allergiske reaktioner (overfølsomhed) over for clopidogrel eller andre blodfortyndende midler, skal du fortælle det til din læge, inden du påbegynder behandling med Efient. Hvis du tager Efient og derefter får allergiske reaktioner, som kendetegnes ved udslæt, kløe, hævelser i ansigtet, opsvulmede læber eller stakåndethed, skal du **omgående** fortælle det til din læge.

Mens du tager Efient:

Du skal omgående fortælle din læge, hvis du udvikler en tilstand kaldet trombotisk trombocytopenisk purpura (TTP), som viser sig ved feber og blå mærker eller røde nålespidslignende pletter, og som kan være forbundet med uforklarlig, voldsom træthed, forvirring og gulfarvning af hud og øjne (gulsot) (se afsnit 4 ”Bivirkninger”).

Brug af anden medicin

Fortæl det altid til lægen eller på apoteket, hvis du bruger anden medicin eller har brugt det for nylig. Dette gælder også medicin, som ikke er købt på recept, kosttilskud og naturmedicin. Det er især vigtigt at fortælle din læge, hvis du behandles med clopidogrel (et blodfortyndende middel), warfarin (forhindrer blodet i at størkne) eller et ikke-steroidt antiinflammatorisk middel (såsom ibuprofen, naproxen og etoricoxib) mod smerte og feber. Hvis disse lægemidler tages sammen med Efient, kan de øge risikoen for blødning.

Tag kun anden medicin, mens du får Efient, hvis din læge siger, at du kan.

Brug af Efient sammen med mad og drikke

Efient kan tages sammen med eller uden mad.

Graviditet og amning

Spørg din læge eller apoteket til råds, før du bruger nogen form for medicin.

Fortæl det til din læge, hvis du bliver gravid eller prøver at blive gravid, medens du tager Efient. Du bør kun bruge Efient, efter at du har talt med din læge om de mulige fordele og enhver eventuel risiko for dit ufødte barn.

Hvis du ammer, skal du spørge din læge eller apoteket til råds, før du tager nogen medicin.

Trafik- og arbejdssikkerhed

Der er ikke foretaget undersøgelser af Efients virkning på evnen til at køre eller betjene maskiner. Det er usandsynligt, at Efient påvirker evnen til at køre eller betjene maskiner.

Vigtig information om nogle af de øvrige indholdsstoffer i Efient

Efient indeholder lactose. Kontakt lægen, før du tager denne medicin, hvis lægen har fortalt dig, at du ikke tåler visse sukkerarter.

3. SÅDAN SKAL DU TAGE EFIENT

Tag altid Efient nøjagtigt efter lægens anvisning. Er du i tvivl, så spørg lægen eller på apoteket.

Din læge vil fortælle dig, hvor mange Efienttabletter, du skal tage. Den sædvanlige dosis er 10 mg daglig. Du vil begynde behandlingen med en enkelt dosis på 60 mg.

Hvis du vejer mindre end 60 kg eller er over 75 år, er daglig dosis 5 mg Efient.

Din læge vil ligeledes sige, at du skal tage acetylsalicylsyre samt fortælle dig den nøjagtige dosis, du skal tage (sædvanligvis mellem 75 mg og 325 mg daglig).

Du kan tage Efient med eller uden mad. Tag din dosis på omtrent samme tid hver dag. Knæk eller knus ikke tableten.

Det er vigtigt, at du fortæller din læge, tandlæge og på apoteket, at du tager Efient.

Efient må ikke anvendes af børn og unge under 18 år.

Hvis du har taget for meget Efient

Kontakt din læge eller skadestuen øjeblikkelig på grund af den øgede blødningsrisiko. Du bør vise lægen pakken med Efient.

Hvis du har glemt at tage Efient

Hvis du glemmer at tage din daglige dosis, så tag Efient, så snart du husker det. Hvis du glemmer din dosis en hel dag, så vent til næste dag og tag den sædvanlige dosis af Efient. Du må ikke tage en dobbeltdosis som erstatning for den glemte dosis.

På pakninger med 14, 28, 56, 84 og 98 tabletter kan du se hvilken dag, du sidst tog en Efient ved at se på kalenderen, som er trykt på blisterpakningen.

Hvis du holder op med at tage Efient

Du må ikke holde op med at tage Efient uden først at have kontaktet din læge. Det er særlig vigtigt at du taler med lægen, før du holder op med Efient, fordi både risici og fordele er baseret på regelmæssig brug.

Spørg lægen eller på apoteket, hvis der er noget, du er i tvivl om.

4. BIVIRKNINGER

Efient kan som al anden medicin give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

Kontakt din læge **omgående**, hvis du oplever noget af følgende:

- Pludselig følelsesløshed eller svaghed i arme, ben eller ansigt, særlig hvis det kun er i den ene side af kroppen.
- Pludselig forvirring, talebesvær eller svært ved at forstå andre.
- Pludseligt besvær med at gå eller problemer med balance og koordination.
- Pludselig svimmelhed eller pludselig, voldsom hovedpine af ukendt årsag.

Alt det ovennævnte kan være tegn på et slagtilfælde. Slagtilfælde er en ikke almindelig bivirkning ved Efient hos patienter, som ikke tidligere har haft et slagtilfælde eller et forbigående tilfælde af sammentrækning af blodårer (iskæmisk tilfælde/TIA).

Du skal også **omgående** kontakte din læge, hvis du oplever noget af følgende:

- feber og blå mærker eller røde nålespidslignende pletter, evt. med samtidig uforklarlig, voldsom træthed, forvirring og gulfarvning af hud og øjne (gulshot) (se afsnit 2 ”Det skal du vide, før du begynder at tage Efient”)
- udslæt, kløe, hævelser i ansigtet, opsvulmede læber/tunge eller stakåndethed. Dette kan være tegn på en allergisk reaktion (se afsnit 2 ”Det skal du vide, før du begynder at tage Efient”)

Fortæl det **omgående** til din læge, hvis du oplever noget af følgende:

- Blod i urinen.
- Blødning fra endetarmen, blod i din afføring eller sort afføring.
- Ukontrolleret blødning fra for eksempel et snitsår.

Alt det ovennævnte kan være tegn på blødning, den mest almindelige bivirkning ved Efient. Selvom det ikke er almindeligt, kan voldsom blødning være livstruende.

Almindelige bivirkninger (rammer mellem 1 og 10 patienter ud af 100)

- Blødning i mave eller tarm
- Blødning fra et kanyleindstikssted
- Næseblod
- Hududslæt
- Små røde pletter i huden (ekchymoser)
- Blod i urinen
- Hæmatom (blødning under huden på et injektionssted eller i en muskel, som forårsager hævelse)
- Lav hæmoglobinværdi eller antal røde blodlegemer (blodmangel)
- Blå mærker

Ikke almindelige bivirkninger (rammer mellem 1 og 10 patienter ud af 1.000)

- Allergisk reaktion (udslæt, kløe, opsvulmede læber/tunge eller stakåndethed)
- Spontan blødning fra øjne, endetarm, tandkød eller i bughulen omkring de indre organer
- Blødning efter en operation
- Hoster blod op
- Blod i afføringen

Sjældne bivirkninger (rammer mellem 1 og 10 patienter ud af 10.000)

- Lavt antal blodplader
- Hæmatomer under huden (blødning under huden som forårsager hævelse)

Tal med lægen eller apoteket, hvis en bivirkning er generende eller bliver værre, eller du får bivirkninger, som ikke er nævnt her.

5. OPBEVARING

Opbevares utilgængeligt for børn.

Brug ikke Efient efter den udløbsdato, der står på blisterpakningen og æsken. Udløbsdatoen (Exp) er den sidste dag i den nævnte måned.

Opbevares i den originale pakning for at beskytte mod luft og fugt.

Spørg på apoteket, hvordan du skal aflevere medicinrester. Af hensyn til miljøet må du ikke smide medicinrester i afløbet, toilettet eller skraldespanden.

6. YDERLIGERE OPLYSNINGER

Efient indeholder:

- Aktivt stof: prasugrel.
Efient 10 mg: Hver tablet indeholder 10 mg prasugrel (som hydrochlorid).
Efient 5 mg: Hver tablet indeholder 5 mg prasugrel (som hydrochlorid).
- Øvrige indholdsstoffer: mikrokrySTALLinsk cellulose, mannitol (E421), croscarmellosenatrium, hypromellose (E464), magnesiumstearat, lactosemonohydrat, titandioxid (E171), triacetin (E1518), rød jernoxid (kun 10 mg tabletter), (E172), gul jernoxid (E172) og talcum.

Udseende og pakningsstørrelser

Efient 10 mg: Tabletterne er beige med form som en aflang sekskant, præget med "10 MG" på den ene side og "4759" på den anden.

Efient 5 mg: Tabletterne er gule med form som en aflang sekskant, præget med "5 MG" på den ene side og "4760" på den anden.

Efient findes i pakninger med 14, 28, 30, 56, 84, 90 og 98 tabletter.
Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

Indehaver af markedsføringstilladelsen og fremstiller

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

Fremstiller:

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

Hvis du vil have yderligere oplysninger om Efient, skal du henvende dig til den lokale repræsentant:

Belgique/België/Belgien

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

България

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

Daiichi Sankyo Deutschland GmbH
Tel. +49 (0) 69 50 98 53 41

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Ireland

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

Ísland

Icepharma hf.
Sími: +354 540 8000

Italia

Daiichi Sankyo Italia S.p.A.
Tel: +39 (0) 06 85 2551

Κύπρος

Phadisco Ltd
Τηλ: +357 22 715000

Latvija

Eli Lilly Holdings Limited pārstāvniecība Latvijā
Tel: +371 67364000

Lietuva

Eli Lilly Holdings Limited atstovybė
Tel. +370 (5) 2649600

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

Lilly Hungária Kft.
Tel: + 36 1 328 5100

Malta

Charles de Giorgio Ltd.
Tel: +356 25600 500

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom

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

Denne indlægsseddel blev senest godkendt { MM/ÅÅÅÅ }

Du kan finde yderligere information om Efient på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu/>.