

LIITE I
VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Efient 5 mg kalvopäällysteinen tabletti

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi tabletti sisältää prasugreelihydrokloridia, joka vastaa 5 mg prasugreelia.
Apuaine: Yksi tabletti sisältää 2,7 mg laktoosia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Kalvopäällysteinen tabletti (tabletti).

Keltainen, pitkänomainen, kuusikulmainen tabletti, jossa toisella puolella on merkintä ”5 MG” ja toisella ”4760”.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Efient on tarkoitettu käytettäväksi yhdessä asetyylisalisyylihapon (ASA) kanssa aterotromboottisten tapahtumien ehkäisyyn potilailla, joilla on sepelvaltimotautikohtaus (eli epästabili angina pectoris tai sydäninfarkti joko ilman ST-nousuja tai ST-nousuin) ja joille tehdään välitön tai myöhempi PCI-toimenpide.

Lisätietoa, ks. kohta 5.1.

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Aikuiset

Efient-hoito tulee aloittaa yhdellä 60 mg aloitusannoksella, minkä jälkeen hoitoa jatketaan 10 mg annoksella kerran vuorokaudessa. Efient-hoitoa saavien potilaiden tulee käyttää päivittäin myös ASA-hoitoa (75–325 mg annoksina).

Sepelvaltimotautikohtauksen saaneilla potilailla, joille tehdään PCI-toimenpide, minkä tahansa trombosyyttien aggregaatiota estävän hoidon (myös Efient-hoidon) ennenaikainen lopettaminen voi suurentaa potilaan perussairaudesta johtuvaa tromboosin, sydäninfarktin tai kuoleman riskiä. On suositeltavaa jatkaa hoitoa 12 kk ajan, ellei Efient-hoidon lopettaminen ole kliinisesti aiheellista (ks. kohdat 4.4 ja 5.1).

75-vuotiaat ja sitä vanhemmat potilaat

Efient-hoitoa ei yleisesti ottaen suositella ≥ 75 -vuotiaille potilaille. Jos 75-vuotiaille tai sitä vanhemmille potilaille hoitavan lääkärin tekemän huolellisen, potilaskohtaisen hyöty-riskiarvion jälkeen (ks. kohta 4.4) prasugreelihoito katsotaan tarpeelliseksi, potilaalle tulee määrätä 60 mg:n aloitusannoksen jälkeen tavanomaista pienempi 5 mg:n ylläpitoannos. 75-vuotiailla ja sitä vanhemmilla potilailla on suurempi vuotoherkkyys ja suurempi altistus prasugreelin aktiiviselle metaboliitille kuin < 75 -vuotiailla potilailla (ks. kohdat 4.4, 4.8, 5.1 ja 5.2). 5 mg:n annos perustuu ainoastaan farmakodynaamiseen/farmakokineettiseen analyysiin, eikä tällä hetkellä ole saatavilla kliinistä tietoa tämän annoksen turvallisuudesta ≥ 75 vuotiailla potilailla.

Potilaat, joiden paino on < 60 kg

Efient-hoito tulee aloittaa yhdellä 60 mg aloitusannoksella, minkä jälkeen sitä jatketaan 5 mg annoksella kerran vuorokaudessa. 10 mg ylläpitoannosta ei suositella, sillä 10 mg annoksia kerran vuorokaudessa käytettäessä < 60 kg painavien potilaiden altistus prasugreelin aktiiviselle metaboliitille ja heidän verenvuotoriskinsä ovat suuremmat kuin ≥ 60 kg painavilla potilailla. 5 mg annoksen tehosta ja turvallisuudesta ei ole tehty prospektiivisiä arviointeja (ks. kohdat 4.4, 4.8 ja 5.2).

Munuaisten vajaatoiminta

Annosmuutokset eivät ole tarpeen munuaisten vajaatoimintaa sairastaville potilaille, mukaan lukien potilaat, joilla on loppuvaiheen munuaisten vajaatoiminta (ks. kohta 5.2). Munuaisten vajaatoimintapotilaiden hoidosta on rajallisesti kokemusta (ks. kohta 4.4).

Maksan vajaatoiminta

Annosmuutokset eivät ole tarpeen potilaille, joilla on lievä tai keskivaikea maksan vajaatoiminta (Child–Pugh-luokka A tai B) (ks. kohta 5.2). Lievää tai keskivaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavien potilaiden hoidosta on rajallisesti kokemusta (ks. kohta 4.4).

Lapset ja nuoret

Efient-valmisteen käyttöä alle 18-vuotiaille lapsille ei suositella, koska tiedot turvallisuudesta ja tehosta puuttuvat.

Antotapa

Suun kautta. Efient voidaan ottaa ruoan kanssa tai ilman ruokaa. Vaikutus saattaa alkaa nopeimmin, jos 60 mg aloitusannos prasugreelia otetaan tyhjiin mahaan (ks. kohta 5.2). Tabletteja ei saa murskata eikä pilkkoa.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai apuaineille.

Aktiivinen patologinen verenvuoto.

Anamneesissa aivohalvaus tai ohimenevä aivoverenkiertohäiriö (TIA-kohtaus).

Vaikea maksan vajaatoiminta (Child–Pugh-luokka C).

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Verenvuotoriski

Vaiheen III kliinisen tutkimuksen tärkeimmät poissulkukriteerit olivat suurentunut verenvuotoriski, anemia, trombosytopenia ja anamneesissa olevat patologiset kallonensisäiset löydökset.

Sepelvaltimotautikohtauksen saaneilla potilailla, joille tehtiin PCI-toimenpide ja jotka saivat Efient- ja ASA-hoitoa, TIMI-kriteerien mukaisten suurten ja pienten verenvuotojen riskin todettiin olevan suurentunut. Näin ollen Efient-hoidon käyttöä suuren verenvuotoriskin potilailla tulee harkita vain, jos iskeemisten tapahtumien ehkäisyn etujen arvioidaan ylittävän vakavien verenvuotojen riskit. Tämä koskee etenkin seuraavia potilasryhmiä:

- ≥ 75 -vuotiaat (ks. alla).
- potilaat, joilla on verenvuotoalttiutta (esim. äskettäisen trauman tai leikkaushoidon, äskettäisen tai toistuvan ruoansulatuskanavan verenvuodon tai aktiivisen peptisen haavataudin vuoksi)
- potilaat, joiden paino on < 60 kg (ks. kohdat 4.2 ja 4.8). Näille potilaille ei suositella 10 mg ylläpitoannosta. Heillä tulee käyttää 5 mg ylläpitoannosta.
- potilaat, jotka käyttävät samanaikaisesti verenvuotoriskiä potentiaalisesti suurentavia lääkevalmisteita kuten oraalisia antikoagulantteja, klopidogreelia, NSAID-lääkkeitä tai fibrinolyyttejä.

Potilaille, joilla on käynnissä oleva verenvuoto ja joilla Efientin farmakologisten vaikutusten kumoaminen on tarpeen, trombosyyttisiirto saattaa olla aiheellista.

Efient-hoidon käyttö ≥ 75 -vuotiaille potilaille ei yleisesti ole suositeltavaa, ja sitä tulee käyttää näillä

potilaille vain, jos hoitavan lääkärin tekemä huolellinen, potilaskohtainen hyöty-riskiarvio viittaa siihen, että iskeemisten tapahtumien ehkäisyn edut ylittävät vakavien verenvuotojen riskit. Vaiheen III kliinisissä tutkimuksissa näiden potilaiden verenvuotoriski (myös kuolemaan johtavien verenvuotojen riski) oli suurempi kuin < 75-vuotiailla. Jos näille potilaille määrätään Efient-hoitoa, tulee käyttää pienempää 5 mg ylläpitoannosta. 10 mg ylläpitoannoksen käyttö ei ole suositeltavaa (ks. kohdat 4.2 ja 4.8).

Prasugeelihoidosta on rajallisesti kokemusta potilailla, joilla on munuaisten vajaatoiminta (mm. loppuvaiheen munuaisten vajaatoiminta) tai keskivaikea maksan vajaatoiminta. Näillä potilailla verenvuotoriski voi olla suurentunut. Tästä syystä prasugreelin käytössä tulee noudattaa varovaisuutta näiden potilaiden kohdalla.

Potilaille tulee kertoa, että verenvuodon tyrehtyminen saattaa kestää tavallista pidempään prasugreelin (ja samanaikaisen ASA-hoidon) käytön aikana ja että heidän tulee ilmoittaa lääkärilleen kaikesta epätavallisesta verenvuodosta (epätavallinen vuotokohta tai vuodon epätavallinen kesto).

Leikkaukset

Potilaita tulee kehottaa ilmoittamaan lääkäreilleen ja hammaslääkäreilleen prasugreelin käytöstä ennen minkään kirurgisen toimenpiteen suunnittelua ja ennen uusien lääkevalmisteiden käytön aloittamista. Jos potilaalle suunnitellaan elektiivistä leikkausta eikä trombosyyttiaggregaatiota estävää vaikutusta toivota, Efient-hoito tulee lopettaa viimeistään 7 vrk ennen leikkausta. Verenvuotoja saattaa esiintyä tavallista enemmän (3 kertaa) ja ne saattavat olla tavallista vaikeampia, jos potilaalle tehdään ohitusleikkaus 7 päivän kuluessa prasugreelihoidon lopettamisesta (ks. kohta 4.8). Prasugreelihoidon hyötyjä ja riskejä tulee punnita huolella, jos potilaan sepelvaltimoiden anatomiaa ei ole selvitetty ja kiireiseen ohitusleikkaukseen joutuminen on mahdollista.

Yliherkkyys myös angioedeema

Prasugreelia saaneilla potilailla on ilmoitettu yliherkkyysreaktioita, mukaan lukien angioedeema. Joillakin näistä potilaista oli anamneesissa yliherkkyys klopidoagregaalille. Yliherkkyteen viittaavien löydöksiä tulee seurata potilailla, joilla on tiedossa oleva tienopyridiiniyliherkkyys (ks. kohta 4.8).

Tromboottinen trombosytopeeninen purppura (TTP)

Prasugreelin käytön yhteydessä on ilmoitettu tromboottista trombosytopeenista purppuraa. Kyseessä on vakava tila, joka vaatii nopeaa hoitoa.

Laktoosi

Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen galaktoosi-intoleranssi, saamelaisilla esiintyvä laktaasinpuutos tai glukooosi-galaktoosi-imeytymishäiriö, ei tule käyttää Efient-valmistetta.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Varfariini: Efient-valmisteen käyttöä samanaikaisesti muiden kumariinijohdosten kuin varfariinin kanssa ei ole tutkittu. Suurentuneen verenvuotoriskin vuoksi varfariinin (tai muiden kumariinijohdosten) ja prasugreelin samanaikaisessa käytössä tulee noudattaa varovaisuutta (ks. kohta 4.4).

Tulehduskipulääkkeet (NSAID-lääkkeet): Efient-hoidon käyttöä samanaikaisesti pitkäaikaisen NSAID-hoidon kanssa ei ole tutkittu. Suurentuneen verenvuotoriskin vuoksi Efient-hoidon käytössä pitkäaikaisen NSAID-lääkityksen (myös COX-2-estäjähoitoon) kanssa tulee noudattaa varovaisuutta (ks. kohta 4.4).

Efient-hoitoa voidaan käyttää samanaikaisesti CYP450-entsyymien välityksellä metaboloituvien lääkkeiden (myös statiinien) tai niitä indusoivien tai inhiboivien lääkkeiden kanssa. Efient-hoitoa voidaan myös käyttää samanaikaisesti ASAn, hepariinin, digoksiinin ja mahan pH-arvoa suurentavien lääkevalmisteiden (mm. protonipumpun estäjien ja H₂-reseptorisalpaajien) kanssa. Spesifisiä yhteisvaikutustutkimuksia ei ole tehty, mutta Efient-hoitoa on annettu vaiheen III kliinisessä tutkimuksessa yhdessä pienimolekyylisen hepariinin, bivalirudiinin ja glykoproteiini IIb/IIIa -

reseptorin salpaajien kanssa (käytetyn glykoproteiini IIb/IIIa -reseptorin salpaajan tyyppistä ei ole tietoa) ilman näyttöä kliinisesti merkitsevistä haitallisista yhteisvaikutuksista.

Muiden lääkevalmisteiden vaikutukset Efient-hoitoon:

Asetyyლისისიყილიჰიპო: Efient-hoitoa tulee käyttää samanaikaisesti asetyyლისისიყილიჰიპონ (ASA) kanssa. Verenvuotoriskiä suurentava farmakodynaaminen yhteisvaikutus ASA:n kanssa on mahdollinen, mutta prasugreelin tehon ja turvallisuuden näyttö perustuu nimenomaan potilaisiin, jotka saivat samanaikaisesti ASA-hoitoa.

Hepariini: Boluksena laskimoon annettu kerta-annos fraktioimatonta hepariinia (100 yks./kg) ei vaikuttanut merkitsevästi prasugreelin trombosyyttiaggregaatiota estävään vaikutukseen. Prasugreeli ei myöskään muuttanut merkitsevästi hepariinin vaikutusta koagulaatioparametreihin. Näin ollen molempia lääkevalmisteita voidaan käyttää samanaikaisesti. Verenvuotoriski saattaa suurentua, jos Efient-hoitoa käytetään yhdessä hepariinin kanssa.

Statiinit: Atorvastatiini (80 mg/vrk) ei vaikuttanut prasugreelin farmakokinetiikkaan eikä sen trombosyyttiaggregaatiota estävään vaikutukseen. Näin ollen CYP3A-välitteisesti metaboloituvat statiinit eivät todennäköisesti vaikuta prasugreelin farmakokinetiikkaan eivätkä sen trombosyyttiaggregaatiota estävään vaikutukseen.

Mahan pH:ta suurentavat lääkevalmisteet: Ranitidiinin (H₂-reseptorin salpaaja) tai lansopratsolin (protonipumpun estäjä) päivittäinen käyttö yhdessä prasugreelin kanssa ei vaikuttanut prasugreelin aktiivisen metaboliitin AUC- eikä T_{max}-arvoihin, mutta ranitidiini pienensi aktiivisen metaboliitin C_{max}-arvoa 14 % ja lansopratsoli taas 29 %. Vaiheen III kliinisessä tutkimuksessa Efient-hoidon käytössä ei otettu huomioon sitä, käyttikö potilas samanaikaisesti protonipumpun estäjää tai H₂-reseptorin salpaajaa. Vaikutus saattaa alkaa nopeimmin, jos 60 mg aloitusannos prasugreelia annetaan ilman samanaikaista protonipumpun estäjien käyttöä.

CYP3A-estäjät: Ketokonatsoli (400 mg/vrk), selektiivinen ja voimakas CYP3A4- ja CYP3A5-estäjä, ei vaikuttanut prasugreelin trombosyyttiaggregaatiota estävään vaikutukseen eikä sen aktiivisen metaboliitin AUC- eikä T_{max}-arvoon, mutta pienensi kuitenkin metaboliitin C_{max}-arvoja 34–46 %. Näin ollen CYP3A-estäjät (kuten atsoliryhmän sienilääkkeet, HIV-proteasainestäjät, klaritromysiini, telitromysiini, verapamiili, diltiatseemi, indinaviiri, siprofloksasiini tai greippimehu) eivät todennäköisesti vaikuta merkitsevästi prasugreelin aktiivisen metaboliitin farmakokinetiikkaan.

CYP450-indusorit: Rifampisiini (600 mg/vrk), voimakas CYP3A- ja CYP2B6-indusori, joka indusoi myös CYP2C9-, CYP2C19- ja CYP2C8-toimintaa, ei vaikuttanut merkitsevästi prasugreelin farmakokinetiikkaan. Näin ollen tunnetut CYP3A-indusorit kuten rifampisiini, karbamatsepiini ja muut CYP450-entsyymien indusorit eivät todennäköisesti vaikuta merkitsevästi aktiivisen metaboliitin farmakokinetiikkaan.

Efient-hoidon vaikutukset muihin lääkevalmisteisiin:

Digoksiini: prasugreeli ei vaikuta kliinisesti merkitsevässä määrin digoksiinin farmakokinetiikkaan.

CYP2C9-välitteisesti metaboloituvat lääkevalmisteet: prasugreeli ei estänyt CYP2C9:n -toimintaa, sillä se ei vaikuttanut S-varfariinin farmakokinetiikkaan. Suurentuneen verenvuotoriskin vuoksi Efient-hoidon ja varfariinin samanaikaisessa käytössä tulee noudattaa varovaisuutta (ks. kohta 4.4).

CYP2B6-välitteisesti metaboloituvat lääkevalmisteet: prasugreeli on heikko CYP2B6-estäjä. Terveillä henkilöillä prasugreeli pienensi hydroksibupropionin (bupropionin CYP2B6-välitteisesti muodostuva metaboliitti) altistusta 23 %. Vaikutuksella on todennäköisesti kliinistä merkitystä vain, jos prasugreelia käytetään yhdessä sellaisten lääkevalmisteiden kautta, jotka metaboloituvat yksinomaan CYP2B6-välitteisesti ja joiden terapeuttinen leveys on pieni (esim. syklofosfamidi, efavirentsi).

4.6 Fertilitetti, raskaus ja imetys

Raskaana olevilla tai imettävillä naisilla ei ole tehty kliinisiä tutkimuksia.

Eläinkokeiden perusteella ei ole saatu tietoa suorista haitallisista vaikutuksista raskauteen, alkion/sikiön kehitykseen, synnytykseen tai postnataaliseen kehitykseen (ks. kohta 5.3). Eläimillä tehdyt lisääntymistutkimukset eivät välttämättä ennusta lääkkeen vaikutuksia ihmisellä, joten Efient-hoitoa tulee käyttää raskauden aikana vain, jos sen mahdollinen hyöty äidille on suurempi kuin sen mahdolliset riskit sikiölle.

Ei tiedetä, erittykö prasugreeli rintamaitoon ihmisellä. Eläintutkimuksissa on havaittu prasugreelin erittyvän maitoon. Tästä syystä prasugreelin käyttö imetyksen aikana ei ole suositeltavaa.

Prasugreeli ei vaikuttanut uros- eikä naarasrottien hedelmällisyyteen, kun oraalisisilla annoksilla saavutettu altistus oli enintään 240 kertaa ihmisen suositellun päivittäisen ylläpitoannoksen suuruinen (mg/m^2).

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Tutkimuksia valmisteen vaikutuksesta ajokykyyn tai koneiden käyttökykyyn ei ole tehty. Prasugreelilla ei oletettavasti ole mitään tai juuri mitään vaikutusta ajokykyyn ja kykyyn käyttää koneita.

4.8 Haittavaikutukset

a. Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Hoidon turvallisuutta sepelvaltimotautikohtauksen saaneilla potilailla, joille tehtiin PCI-toimenpide, arvioitiin yhdessä klopidogreelikontrolloidussa tutkimuksessa (TRITON), jossa 6 741 potilasta sai prasugreelihoitoa (60 mg:n aloitusannos ja 10 mg:n ylläpitoannos kerran vuorokaudessa). Hoidon mediaanikesto oli 14,5 kk (5 802 potilasta sai hoitoa yli 6 kk ajan ja 4 136 potilasta yli 1 vuoden ajan). 7,2 % prasugreeliryhmän potilaista ja 6,3 % klopidogreeliryhmän potilaista keskeytti tutkimuslääkkeen käytön haittatapahtumien vuoksi. Molempien lääkkeiden kohdalla yleisin tutkimuslääkkeen keskeyttämiseen johtanut haittatapahtuma oli verenvuoto (2,5 % prasugreeliryhmässä ja 1,4 % klopidogreeliryhmässä).

Verenvuoto

Muu kuin ohitusleikkaukseen liittynyt verenvuoto

Muiden kuin ohitusleikkaukseen liittyneiden verenvuototapahtumien esiintymistiheys TRITON-tutkimuksessa esitetään taulukossa 1. Sekä muun kuin ohitusleikkaukseen liittyvän (TIMI-kriteerien mukaan) suuren verenvuodon (myös henkeä uhkaavien ja kuolemaan johtaneiden verenvuotojen) että (TIMI-kriteerien mukaan) pienen verenvuodon esiintymistiheys oli prasugreeliryhmässä merkitsevästi suurempi kuin klopidogreeliryhmässä epästabiliia angina pectorista tai ST-nousutonta sydäninfarktia sairastaneilla sekä kaikilla sepelvaltimotautikohtauksen sairastaneilla potilailla. ST-nousuinfarktin populaatiossa ei havaittu merkitseviä eroja. Spontaania verenvuotoa esiintyi yleisimmin ruoansulatuskanavassa (esiintymistiheys prasugreeliryhmässä 1,7 % ja klopidogreeliryhmässä 1,3 %). Provoositua verenvuotoa taas esiintyi yleisimmin valtimopunktion pistokohdassa (esiintymistiheys prasugreeliryhmässä 1,3 % ja klopidogreeliryhmässä 1,2 %).

Taulukko 1: Muun kuin ohitusleikkaukseen liittyneen verenvuodon esiintymistiheys^a (% potilaista)

Tapahtuma	Kaikki sepelvaltimotautikohtauspotilaat		Epästabiili angina pectoris tai sydäninfarkti ilman ST-segmentin nousua		ST-nousuinfarkti	
	Prasugreeli ^b +ASA (N=6 741)	Klopidogreeli ^b + ASA (N=6 716)	Prasugreeli ^b +ASA (N=5 001)	Klopidogreeli ^b + ASA (N=4 980)	Prasugreeli ^b +ASA (N=1 740)	Klopidogreeli ^b + ASA (N=1 736)
TIMI-kriteerien mukainen suuri verenvuoto ^c	2,2	1,7	2,2	1,6	2,2	2,0
Henkeä uhkaava ^d	1,3	0,8	1,3	0,8	1,2	1,0
Kuolemaan johtanut	0,3	0,1	0,3	0,1	0,4	0,1
Oireinen kallonsisäinen vuoto ^e	0,3	0,3	0,3	0,3	0,2	0,2
Vaati inotrooppihoitoa	0,3	0,1	0,3	0,1	0,3	0,2
Vaati leikkaushoitoa	0,3	0,3	0,3	0,3	0,1	0,2
Vaati verensiirron (≥ 4 yks.)	0,7	0,5	0,6	0,3	0,8	0,8
TIMI-kriteerien mukainen pieni verenvuoto ^f	2,4	1,9	2,3	1,6	2,7	2,6

a Keskitetysti arvioidut tapahtumat, jotka määriteltiin Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) -tutkimusryhmän kriteerien mukaisesti.

b Muita tavanomaisia hoitoja käytettiin tarpeen mukaan.

c Mikä tahansa kallonsisäinen tai kliinisesti ilmeinen vuoto, jonka yhteydessä hemoglobiiniarvot laskivat ≥ 5 g/dl.

d Henkeä uhkaavat verenvuodot lasketaan TIMI-kriteerien mukaisiin suuriin verenvuotoihin, ja ne kattavat alla esitettävät sisennetyt verenvuototyytit. Sama potilas on voitu laskea mukaan useammalle kuin yhdelle riville.

e Kallonsisäinen verenvuoto.

f Kliinisesti ilmeinen verenvuoto, jonka yhteydessä hemoglobiiniarvot laskivat ≥ 3 g/dl, mutta < 5 g/dl.

≥ 75-vuotiaat potilaat

Vaiheen III kliinisessä tutkimuksessa muiden kuin ohitusleikkaukseen liittyneiden, TIMI-kriteerien mukaisesti suurten tai pienten verenvuotojen esiintymisprosentit kahdessa eri ikäryhmässä olivat seuraavat:

Ikä	Prasugreeli	Klopidogreeli
≥ 75 v (N=1 785)	9,0 % (1,0 % johti kuolemaan)	6,9 % (0,1 % johti kuolemaan)
< 75 v (N=11 672)	3,8 % (0,2 % johti kuolemaan)	2,9 % (0,1 % johti kuolemaan)

Potilaat, joiden paino on < 60 kg

Vaiheen III kliinisessä tutkimuksessa muiden kuin ohitusleikkaukseen liittyneiden, TIMI-kriteerien mukaisesti suurten tai pienten verenvuotojen esiintymisprosentit kahdessa eri painoryhmässä olivat seuraavat:

Paino	Prasugreeli	Klopidogreeli
< 60 kg (N=664)	10,1 % (0 % johti kuolemaan)	6,5 % (0,3 % johti kuolemaan)
≥ 60 kg (N=12 672)	4,2 % (0,3 % johti kuolemaan)	3,3 % (0,1 % johti kuolemaan)

Potilailla, joiden paino oli ≥ 60 kg ja ikä < 75 v, muita kuin ohitusleikkaukseen liittyneitä, TIMI-kriteerien mukaisesti suuria tai pieniä verenvuotoja esiintyi prasugreeliryhmässä 3,6 %:lla ja klopido greeliryhmässä 2,8 %:lla. Kuolemaan johtaneita vuotoja esiintyi prasugreeliryhmässä 0,2 %:lla ja klopido greeliryhmässä 0,1 %:lla.

Ohitusleikkaukseen liittynyt verenvuoto

Vaiheen III kliinisessä tutkimuksessa 437 potilaalle tehtiin tutkimuksen aikana ohitusleikkaus. Näillä potilailla ohitusleikkaukseen liittyneiden TIMI-kriteerien mukaisten suurten tai pienten verenvuotojen esiintymistiheys oli prasugreeliryhmässä 14,1 % ja klopido greeliryhmässä 4,5 %. Prasugreeliryhmän suurentunut verenvuototapahtumien riski säilyi 7 vrk ajan viimeisen tutkimuslääkeannoksen jälkeen. Potilailla, jotka saivat tienopyridiiniä ohitusleikkausta edeltäneiden 3 päivän aikana, TIMI-kriteerien mukaisten suurten tai pienten verenvuotojen esiintymistiheys oli prasugreeliryhmässä 26,7 % (12 potilasta 45:stä) ja klopido greeliryhmässä 5,0 % (3 potilasta 60:stä). Potilailla, jotka saivat viimeisen tienopyridiiniannoksen 4–7 vrk ennen ohitusleikkausta, vastaavat esiintymistiheydet olivat pienemmät eli 11,3 % (9 potilasta 80:stä) prasugreeliryhmässä ja 3,4 % (3 potilasta 89:stä) klopido greeliryhmässä. Jos lääkkeen käytön lopettamisesta oli kulunut yli 7 vrk, ohitusleikkaukseen liittyneiden verenvuotojen esiintymistiheydet olivat molemmissa hoitoryhmissä samaa luokkaa (ks. kohta 4.4).

b. Haittavaikutustaulukko

Taulukossa 2 luetellaan yhteenvedonomaaisesti TRITON-tutkimuksessa esiintyneet sekä spontaanisti ilmoitetut verenvuodot ja muut haittavaikutukset esiintymistiheyden ja elinjärjestelmän mukaan luokiteltuina. Esiintymistiheyden määritelmät ovat seuraavat:

hyvin yleiset ($\geq 1/10$), yleiset ($\geq 1/100$, $< 1/10$), melko harvinaiset ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), harvinaiset ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), hyvin harvinaiset ($\leq 1/10\ 000$), yleisyys tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin).

Taulukko 2: Verenvuodot ja muut haittatapahtumat

Elinjärjestelmä	Yleiset	Melko harvinaiset	Harvinaiset	Yleisyys tuntematon
<i>Veri ja imukudos</i>	Anemia		Trombosytopenia	Tromboottinen trombosytopeninen purpura (TTP) ks. kohta 4.4
<i>Immuunijärjestelmä</i>		Yliherkkyys, myös angioedeema		
<i>Silmät</i>		Silmän verenvuoto		
<i>Verisuonisto</i>	Verenpurkaumat			
<i>Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina</i>	Nenäverenvuoto	Veriyskökset		
<i>Ruoansulatus-elimistö</i>	Ruoansulatuskanavan verenvuoto	Retroperitoneaalinen verenvuoto Verenvuoto peräaukosta Veriset ulosteet Verenvuoto ikenistä		
<i>Iho ja ihonalainen kudos</i>	Ihottuma Mustelmat			
<i>Munuaiset ja virtsatie</i>	Verivirtsaisuus			
<i>Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat</i>	Verenpurkauma verisuonipunktion punktiokohdassa			

	Pistokohdan verenvuoto			
<i>Vammat ja myrkytykset</i>	Kontuusiot	Toimenpiteen jälkeinen verenvuoto	Ihonalaiset verenpurkaukumat	

Potilailla, joilla ei ollut anamneesissa TIA-kohtausta eikä aivohalvausta, aivohalvausten esiintymistiheys oli vaiheen III kliinisessä tutkimuksessa seuraava (ks. kohta 4.4):

Anamneesissa TIA tai aivohalvaus	Prasugreeli	Klopidogreeli
Kyllä (N=518)	6,5 % (2,3 %:lla kallonsisäinen verenvuoto)	1,2 % (0 %:lla kallonsisäinen verenvuoto)
Ei (N=13 090)	0,9 % (0,2 %:lla kallonsisäinen verenvuoto)	1,0 % (0,3 %:lla kallonsisäinen verenvuoto)

4.9 Yliannostus

Efient-yliannos voi pidentää vuotoaikaa ja johtaa siten verenvuotokomplikaatioihin. Prasugreelin farmakologisen vaikutuksen kumoamisesta ei ole tietoja. Jos pitkittynyt vuotoaika tulee kuitenkin korjata nopeasti, voidaan harkita trombosyyttien ja/tai muiden verivalmisteiden siirtoa.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: aggregaation estäjät lukuun ottamatta hepariinia.
ATC-koodi: B01AC22.

Farmakodynamiikka

Prasugreeli estää trombosyyttien aktivoitumista ja aggregaatiota siten, että sen aktiivinen metaboliitti sitoutuu irreversiibelisti trombosyyttien ADP-reseptorien luokkaan P2Y₁₂. Trombosyytit myötävaikuttavat ateroskleroottisten sairauksien tromboottisten komplikaatioiden käynnistymiseen ja/tai kehittymiseen, joten trombosyyttitoiminnan esto voi vähentää kardiovaskulaarisia tapahtumia kuten kuolemantapauksia, sydäninfarkteja ja aivohalvauksia.

Prasugreelin ADP-välitteistä trombosyyttiaggregaatiota estävä vaikutus alkaa 60 mg aloitusannoksen jälkeen 15 minuutin kuluttua (kun ADP:tä on 5 mikromoolia) ja 30 minuutin kuluttua (kun ADP:tä on 20 mikromoolia). Prasugreeli estää ADP:n aikaansaamaa trombosyyttiaggregaatiota enintään 83 % (5 mikromoolia ADP:tä) ja 79 % (20 mikromoolia ADP:tä), ja molemmissa tapauksista 89 %:lla terveistä henkilöistä ja stabiilia ateroskleroosia sairastavista potilaista saavutetaan vähintään 50 % estovaikutus trombosyyttiaggregaatioon 1 tunnissa. Prasugreelin aikaansaaman trombosyyttiaggregaation eston vaihtelu on vähäistä eri henkilöillä (9 %) tai samalla henkilöllä eri ajankohtina (12 %) riippumatta siitä, onko ADP:tä 5 mikromoolia vai 20 mikromoolia. Trombosyyttiaggregaatioon kohdistuva keskimääräinen vakaan tilan estovaikutus oli 74 % (5 mikromoolia ADP:tä) ja 69 % (20 mikromoolia ADP:tä) ja saavutettiin 3–5 vrk hoitopäivän jälkeen, kun hoitona oli 60 mg aloitusannos prasugreelia ja tämän jälkeen 10 mg ylläpitoannos vuorokaudessa. Yli 98 %:lla tutkimushenkilöistä trombosyyttiaggregaatio estyi ≥ 20-prosenttisesti ylläpitoannoksen aikana.

Trombosyyttiaggregaatio palautui hoidon jälkeen vähitellen 7–9 päivän kuluessa lähtötilanteen tasolle, kun potilaille oli annettu yksi 60 mg aloitusannos prasugreelia. Kun ylläpitohoito lopetettiin vakaan tilan aikana, tilanteen palautumiseen lähtötilanteen tasolle kului 5 päivää.

Klopidogreeli: 40 tervettä tutkimushenkilöä sai 75 mg klopidogreelia kerran vuorokaudessa 10 vrk ajan, tämän jälkeen heidät siirrettiin saamaan 10 mg prasugreelia kerran vuorokaudessa joko 60 mg

aloitusannoksen kanssa tai ilman. Prasugreelihoidolla todettiin saavutettavan samanlainen tai parempi trombosyyttiaggregaatiota estävä vaikutus kuin klopidogreelillä. Voimakkaampi trombosyytien estovaikutus alkoi nopeimmin, kun hoitoa vaihtavat potilaat saivat aluksi 60 mg aloitusannoksen prasugreelia. 56 potilasta, joilla oli sepelvaltimotautikohtaus, sai ensin 900 mg aloitusannoksen klopidogreeliä (ja ASAa), minkä jälkeen heitä hoidettiin 14 vrk ajan joko prasugreelillä (10 mg x 1) tai klopidogreelillä (150 mg x 1) ja heidät siirrettiin sitten käyttämään joko klopidogreelia (150 mg) tai prasugreelia (10 mg) vielä 14 vrk ajan. Trombosyyttiaggregaatiota estävä vaikutus oli suurempi potilailla, jotka siirrettiin saamaan 10 mg prasugreelia, kuin niillä, jotka saivat 150 mg klopidogreelia. Tilanteesta, jossa potilaille annetaan heti klopidogreelin aloitusannoksen jälkeen prasugreelin aloitusannos, ei ole tietoja.

Teho ja turvallisuus potilailla, joilla on sepelvaltimotautikohtaus

Vaiheen III TRITON-tutkimuksessa Efient-hoitoa (prasugreeli) verrattiin klopidogreeliin, kun molempia käytettiin ASAn ja muiden tavanomaisten hoitojen kanssa. TRITON oli kansainvälinen, satunnaistettu, kaksoissokkoutettu, rinnakkaisryhmissä toteutettu monikeskustutkimus, johon otettiin 13 608 potilasta. Potilailla oli sepelvaltimotautikohtaus eli keskisuuren tai suuren riskin epästabili angina pectoris, sydäninfarkti ilman ST-segmentin nousua tai ST-nousuinfarkti, ja heille tehtiin PCI-toimenpide.

Potilaat, joilla oli epästabili angina pectoris tai sydäninfarkti ilman ST-segmentin nousua, satunnaistettiin 72 tunnin kuluessa ja potilaat, joilla oli ST-nousuinfarkti, vähintään 12 tunnin ja enintään 14 päivän kuluessa oireiden alkamisesta, kun sepelvaltimoiden anatomia oli saatu selville. Potilaat, joiden ST-nousuinfarktin alkamisesta oli enintään 12 tuntia ja joille suunniteltiin primaarista PCI-toimenpidettä, voitiin satunnaistaa, vaikka sepelvaltimoiden anatomia ei ollutkaan vielä tiedossa. Kaikkien potilaiden kohdalla aloitusannos annettiin milloin tahansa satunnaistamisen jälkeen ja viimeistään 1 tunnin kuluttua katetrointilaboratoriosta poistumisesta.

Potilaat satunnaistettiin saamaan prasugreelia (60 mg aloitusannos, sitten 10 mg kerran vuorokaudessa) tai klopidogreelia (300 mg aloitusannos, sitten 75 mg kerran vuorokaudessa), ja heidän hoitonsa mediaanikesto oli 14,5 kk (enintään 15 kk, seurannan minimipituus 6 kk). Potilaat saivat myös ASAa (75–325 mg kerran vuorokaudessa). Minkä tahansa tienopyridiinin käyttö 5 vrk kuluessa ennen tutkimukseen ottoa johti poissulkuun. Muita hoitoja (esim. hepariinia ja glykoproteiini IIb/IIIa -reseptorin salpaajia) käytettiin lääkärin päätöksen mukaan. Noin 40 % potilaista (molemmissa hoitoryhmissä) sai PCI-toimenpiteen tukihoidona myös glykoproteiini IIb/IIIa -reseptorin salpaajia (glykoproteiini IIb/IIIa -reseptorin salpaajan tyyppistä ei ole tietoja). Noin 98 % potilaista (molemmissa hoitoryhmissä) sai PCI-toimenpiteen tukihoidona välittömästi antitrombiineja (hepariini, pienimolekyylinen hepariini, bivalirudiini tai muu lääke).

Tutkimuksen ensisijainen tulosmuuttuja oli aika ennen ensimmäistä kardiovaskulaariperäistä kuolemaa, ei-fataalia sydäninfarktia tai ei-fataalia aivohalvausta. Yhdistetyn päätetapahtuman analyysi kaikkien sepelvaltimotautikohtauspotilaiden populaatiossa (sekä epästabiliin angina pectoriksen + sydäninfarktin ilman ST-segmentin nousua että ST-nousuinfarktin kohortit) riippui siitä, todettiiniko prasugreeli tilastollisesti merkitsevässä määrin klopidogreelia paremmaksi epästabiliin angina pectoriksen ja sydäninfarktien ilman ST-segmentin nousua kohortissa ($p < 0,05$).

Kaikkien sepelvaltimotautikohtauspotilaiden populaatio: Efient vähensi klopidogreelia tehokkaammin ensisijaisen yhdistettyjä päätetapahtumia ja etukäteen määriteltyjä toissijaisia päätetapahtumia kuten stenttitromboosia (ks. taulukko 3). Prasugreelin edut tulivat näkyviin ensimmäisten 3 päivän aikana ja säilyivät tutkimuksen loppuun asti. Parempaan tehoon liittyi suurten verenvuotojen lisääntymistä (ks. kohdat 4.4 ja 4.8). Potilaspopulaatiosta 92 % oli valkoihoisia, 26 % naisia ja 39 % ≥ 65 -vuotiaita. Prasugreelihoitoon liittyvät edut olivat riippumattomia muista lyhyt- ja pitkäaikaisista kardiovaskulaarisista hoidoista, joita olivat mm. hepariini/pienimolekyylinen hepariini, bivalirudiini, glykoproteiini IIb/IIIa -reseptorin salpaajat laskimoon, lipidiarvoja alentavat lääkevalmisteet, beetasalpaajat ja ACE-estäjät. Prasugreelin teho oli riippumaton ASA-annoksesta (75–325 mg kerran vuorokaudessa). Oraalisten antikoagulanttien, muiden kuin tutkimuksessa käytettävien trombosyyttitoimintaa estävien lääkevalmisteiden ja pitkäaikaisten tulehduskipulääkitysten käyttö oli kiellettyä TRITON-tutkimuksen aikana. Kaikkien sepelvaltimotautikohtauspotilaiden populaatiossa

prasugreelihoitolla oli yhteys kardiovaskulaarikuolemien, ei-fataalien sydäninfarktien ja ei-fataalien aivohalvausten vähäisempään määrään. Tämä ei riippunut lähtötilanteen ominaisuuksista kuten iästä, sukupuolesta, painosta tai maantieteellisestä alueesta, glykoproteiini IIb/IIIa -reseptorin salpaajien käytöstä eikä stenttityypistä. Etu johtui lähinnä ei-fataalien sydäninfarktien merkitsevästä vähenemisestä (ks. taulukko 3). Diabeetikoilla tutkimuksen ensisijaisessa päätetapahtumassa ja kaikissa toissijaisissa yhdistetyissä päätetapahtumissa tapahtui merkitsevää vähenemistä.

Prasugreelihoiton etujen havaittiin olevan ≥ 75 -vuotiailla potilailla vähäisempiä kuin < 75 -vuotiailla. 75-vuotiailla ja sitä vanhemmilla potilailla oli suurentunut verenvuodon vaara, mukaan lukien kuolemaan johtava verenvuoto (ks. kohta 4.2, 4,4 ja 4.8). Tässä ikäryhmässä prasugreelistä saatava hyöty oli suurempi niillä potilailla, joilla oli diabetes, ST-nousuinfarkti, suurentunut stenttitromboosin vaara tai toistuvia tapahtumia.

Ensisijaisessa yhdistetyssä päätetapahtumassa ei tapahtunut vähenemistä potilailla, joilla oli anamneesissa TIA tai aivoinfarkti yli 3 kk ennen prasugreelihoiton alkua. Kaikkien sepelvaltimotautikohtauspotilaiden populaatioissa kokonaiskuolleisuudessa ei ollut merkitseviä eroja hoitoryhmien välillä.

Taulukko 3: Potilaat, joilla oli päätetapahtumia TRITON-tutkimuksen ensisijaisessa analyysissä

	Prasugreeli + ASA	Klopido-greeli + ASA	Riskisuhde (HR) (95 % luottamusväli)	p-arvo
Päätetapahtumat				
Kaikki sepelvaltimotautikohtauspotilaat	(N=6 813)	(N=6 795)		
Ensisijaiset yhdistetyt päätetapahtumat	%	%		
9,4	11,5	0,812 (0,732; 0,902)	< 0,001	
Sydän- ja verisuonisairaudesta johtuva kuolema, ei-fataali sydäninfarkti tai ei-fataali aivohalvaus				
Ensisijaiset päätetapahtumat erikseen ryhmiteltyinä				
Sydän- ja verisuonisairaudesta johtuva kuolema	2,0	2,2	0,886 (0,701; 1,118)	0,307
Ei-fataali sydäninfarkti	7,0	9,1	0,757 (0,672; 0,853)	< 0,001
Ei-fataali aivohalvaus	0,9	0,9	1,016 (0,712; 1,451)	0,930
Epästabiili angina pectoris + sydäninfarkti ilman ST-segmentin nousua	(N=5 044)	(N=5 030)		
Ensisijaiset yhdistetyt päätetapahtumat	%	%		
9,3	11,2	0,820 (0,726; 0,927)	0,002	
Sydän- ja verisuonisairaudesta johtuva kuolema, ei-fataali sydäninfarkti tai ei-fataali aivohalvaus				
Sydän- ja verisuonisairaudesta johtuva kuolema	1,8	1,8	0,979 (0,732; 1,309)	0,885
Ei-fataali sydäninfarkti	7,1	9,2	0,761 (0,663; 0,873)	< 0,001
Ei-fataali aivohalvaus	0,8	0,8	0,979 (0,633; 1,513)	0,922
ST-nousuinfarkti	(N=1 769)	(N=1 765)		
Ensisijaiset yhdistetyt päätetapahtumat	%	%		
9,8	12,2	0,793 (0,649; 0,968)	0,019	
Sydän- ja verisuonisairaudesta johtuva kuolema, ei-fataali sydäninfarkti tai ei-fataali aivohalvaus				
Sydän- ja verisuonisairaudesta johtuva kuolema	2,4	3,3	0,738 (0,497; 1,094)	0,129

Ei-fataali sydäninfarkti	6,7	8,8	0,746 (0,588; 0,948)	0,016
Ei-fataali aivohalvaus	1,2	1,1	1,097 (0,590; 2,040)	0,770

Kaikkien sepelvaltimotautikohtauspotilaiden populaatiossa kunkin toissijaisen päätetapahtuman analyysi osoitti prasugreelin olevan merkitsevästi klopidogreeliä parempi ($p < 0,001$). Näitä päätetapahtumia olivat varmat tai todennäköiset stenttitromboosit tutkimuksen päättyessä (0,9 % ja 1,8 %; HR 0,498; luottamusväli [lv] 0,364, 0,683); Sydän- ja verisuonisairaudesta johtuvat kuolemat, ei-fataalit sydäninfarktit tai kiireiset kohdeverisuonen revaskularisaatiot päivään 30 mennessä (5,9 % ja 7,4 %; HR 0,784; lv 0,688, 0,894); kokonaiskuolleisuus, ei-fataalit sydäninfarktit ja ei-fataalit aivohalvaukset tutkimuksen loppuun mennessä (10,2 % ja 12,1 %; HR 0,831; lv 0,751, 0,919); kardiovaskulaariset kuolemat, ei-fataalit sydäninfarktit, ei-fataalit aivohalvaukset tai iskeemisestä sydäntapahtumasta johtuvat uudet sairaalahoidot tutkimuksen loppuun mennessä (11,7 % ja 13,8 %; HR 0,838; lv 0,762, 0,921). Prasugreelin ja klopidogreelin välillä ei havaittu merkitsevää eroa mistä tahansa syystä johtuvassa kuolleisuudessa missään seuraavista ryhmistä: kaikki sepelvaltimotautikohtauspotilaat (2,76 % vs. 2,90 %), potilaat joilla oli epästabili angina pectoris + sydäninfarkti ilman ST-segmentin nousua (2,58 % vs. 2,41 %) ja potilaat joilla oli ST-nousuinfarkti (3,28 % vs. 4,31 %).

Prasugreeli vähensi stenttitrombooseja 50 % verran 15 kk pituisena seuranta-aikana. Stenttitromboosien vähenemistä Efient-hoidon yhteydessä todettiin sekä varhaisvaiheessa että yli 30 päivän kuluttua ja sekä paljasta metallistenttiä että lääkestenttiä käytettäessä.

Iskeemisen tapahtuman jälkeen eloon jääneitä potilaita koskevassa analyysissä prasugreeli vähensi kyseisen tapahtuman jälkeen kehittyneitä ensisijaisia päätetapahtumia (7,8 % prasugreeli- ja 11,9 % klopidogreeliryhmässä).

Prasugreeli lisäsi verenvuotoja, mutta Efient osoittautui silti klopidogreeliä paremmaksi kokonaiskuolleisuuden, ei-fataalien sydäninfarktien, ei-fataalien aivohalvausten ja muuhun kuin ohitusleikkaukseen liittyvien TIMI-kriteerien mukaisten suurten verenvuotojen yhdistetyn päätetapahtuman analyysissä (HR 0,87; 95 % lv 0,79, 0,95; $p=0,004$). TRITON-tutkimuksessa jokaista Efient-hoitoa saanutta 1 000 potilasta kohti todettiin 22 sydäninfarktia vähemmän ja 5 muuta kuin ohitusleikkaukseen liittyvää TIMI-kriteerien mukaista suurta verenvuotoa enemmän kuin klopidogreeliä käytettäessä.

720:lla aasialaisella sepelvaltimotautikohtaus/PCI-potilaalla tehdyn farmakodynaamisen /farmakogeenomisen tutkimuksen tulokset osoittivat, että prasugreelilla saadaan parempi trombosyyttiaggregaation esto kuin klopidogreelilla ja että prasugreelin 60 mg:n latausannos ja 10 mg:n ylläpitoannos ovat sopivia annoksia yli 60 kiloa painaville ja alle 75-vuotiaille aasialaispotilaille (ks. kohta 4.2).

5.2 Farmakokinetiikka

Prasugreeli on aihiolääke, joka metaboloituu nopeasti *in vivo* yhdeksi aktiiviseksi metaboliitiksi ja inaktiivisiksi metaboliiteiksi. Aktiivisen metaboliitin altistuksessa (AUC) on keskinkertaista tai pientä vaihtelua henkilöiden välillä (27 %) ja samalla henkilöllä (19 %). Prasugreelin farmakokinetiikka on samankaltaista terveillä henkilöillä, stabiilia ateroskleroosia sairastavilla henkilöillä ja PCI-toimenpiteeseen joutuvilla potilailla.

Imeytyminen

Prasugreelin imeytyminen ja metabolia tapahtuvat nopeasti, ja aktiivisen metaboliitin huippupitoisuudet plasmassa (C_{max}) saavutetaan noin 30 minuutissa. Aktiivisen metaboliitin altistus (AUC) suurenee suhteessa annokseen koko terapeuttisen annosvälin alueella. Terveillä henkilöillä tehdyssä tutkimuksessa runsasrasvainen, runsasenergiainen ateria ei vaikuttanut aktiivisen metaboliitin AUC-arvoon, mutta pienensi sen C_{max} -arvoa 49 % ja pidensi sen saavuttamiseen kulunutta aikaa (T_{max}) 0,5 tunnista 1,5 tuntiin. TRITON-tutkimuksessa Efient voitiin ottaa ruoan kanssa tai ilman. Efient

voidaan siis ottaa ruoan kanssa tai ilman, mutta vaikutus saattaa alkaa nopeimmin, jos prasugreelin aloitusannos otetaan tyhjään mahaan (ks. kohta 4.2).

Jakautuminen

Aktiivinen metaboliitti sitoutui 98-prosenttisesti ihmisen seerumin albumiiniin (4 % puskuroitu liuos).

Metabolia

Suun kautta otettua prasugreelia ei havaita plasmassa. Se hydrolysoituu nopeasti suolessa tiolaktoniksi, joka konvertoituu tämän jälkeen yhden CYP450-metaboliavaiheen kautta aktiiviseksi metaboliitiksi. CYP450-metabolia tapahtuu ensisijaisesti CYP3A4- ja CYP2B6-välitteisesti ja vähäisemmässä määrin CYP2C9- ja CYP2C19-välitteiseksi. Aktiivinen metaboliitti metaboloituu edelleen kahdeksi inaktiiviseksi yhdisteeksi S-metyloitumalla tai konjugoitumalla kysteiinin kanssa.

CYP3A5-, CYP2B6-, CYP2C9- tai CYP2C19-toiminnan geneettinen vaihtelu ei vaikuttanut oleellisesti prasugreelin farmakokinetiikkaan eikä sen trombosyyttiaggregaatiota estävään vaikutukseen terveillä henkilöillä, stabiilia ateroskleroosia sairastavilla eikä Efient-hoitoa saavilla sepelvaltimotautikohtauspotilailla.

Eliminaatio

Noin 68 % prasugreeliannoksesta erittyy virtsaan ja 27 % ulosteeseen inaktiivisten metaboliittien muodossa. Aktiivisen metaboliitin eliminaation puoliintumisaika on noin 7,4 tuntia (vaihteluväli 2–15 tuntia).

Erytysryhmät:

Iäkkäät potilaat: 20–80-vuotiailla terveillä henkilöillä tehdyssä tutkimuksessa ikä ei vaikuttanut merkitsevästi prasugreelin farmakokinetiikkaan eikä sen trombosyyttiaggregaatiota estävään vaikutukseen. Suuressa vaiheen III kliinisessä tutkimuksessa aktiivisen metaboliitin arvioitu keskimääräinen altistus (AUC) oli hyvin iäkkäillä potilailla (ikä ≥ 75 v) 19 % suurempi kuin < 75-vuotiailla. Prasugreelin käytössä ≥ 75 -vuotiailla tulee noudattaa varovaisuutta tämän potilasryhmän mahdollisen verenvuotoriskin vuoksi (ks. kohta 4.2 ja 4.4).

Maksan vajaatoiminta: Annosmuutokset eivät ole tarpeen, jos potilaalla on lievä tai keskivaikea maksan vajaatoiminta (Child–Pugh-luokka A tai B). Prasugreelin farmakokinetiikka ja sen trombosyyttiaggregaatiota estävä vaikutus olivat lievää tai keskivaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavilla samaa luokkaa kuin terveilläkin henkilöillä. Prasugreelin farmakokinetiikkaa ja farmakodynamiikkaa ei ole tutkittu potilailla, joilla on vaikea maksan vajaatoiminta. Prasugreelia ei saa käyttää, jos potilaalla on vaikea munuaisten vajaatoiminta (ks. kohta 4.3).

Munuaisten vajaatoiminta: Annostusmuutokset eivät ole tarpeen munuaisten vajaatoimintapotilailla eikä potilailla, joilla on loppuvaiheen munuaisten vajaatoiminta. Prasugreelin farmakokinetiikka ja sen trombosyyttiaggregaatiota estävä vaikutus ovat keskivaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla (GFR $30 < \text{ml/min/1,73m}^2$) samaa luokkaa kuin terveilläkin henkilöillä. Myös prasugreelin aikaansaama trombosyyttiaggregaatiota estävä vaikutus oli loppuvaiheen munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla, hemodialyysihoitoa tarvitsevilla potilailla samaa luokkaa kuin terveilläkin henkilöillä, joskin C_{max} oli loppuvaiheen munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla 51 % pienempi ja aktiivisen metaboliitin AUC taas 42 % pienempi.

Paino: Prasugreelin aktiivisen metaboliitin keskimääräinen altistus (AUC) on < 60 kg painavilla terveillä henkilöillä ja potilailla noin 30–40 % suurempi kuin ≥ 60 kg painoisilla. Prasugreelin käytössä < 60 kg painavilla potilailla tulee noudattaa varovaisuutta tämän potilasryhmän mahdollisen verenvuotoriskin vuoksi (ks. kohta 4.4).

Etninen tausta: Kliinisen farmakologian tutkimuksissa aktiivisen metaboliitin AUC-arvo oli kiinalaisilla, japanilaisilla tai korealaisilla henkilöillä painoon suhteuttamisen jälkeen noin 19 % suurempi kuin valkoihoisilla, mikä liittyi suuresta määrin < 60 kg painoisten aasialaisten henkilöiden suurempaan altistukseen. Kiinalaisten, japanilaisten ja korealaisten henkilöiden altistuksissa ei ollut eroja. Afrikkalais- ja latinalaisamerikkalaistaustaisten henkilöiden altistus oli verrattavissa

valkoihoisten altistukseen. Annoksen muuttaminen pelkän etnisen taustan perusteella ei ole suositeltavaa.

Sukupuoli: Terveillä henkilöillä ja potilailla prasugreelin farmakokinetiikka on miehillä ja naisilla samanlainen.

Lapset ja nuoret: Prasugreelin farmakokinetiikkaa ja farmakodynamiikkaa ei ole arvioitu lapsilla (ks. kohta 4.2).

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Prekliiniset tiedot tavanomaisista turvallisuusfarmakologisista tutkimuksista, toistuvaisannos-tutkimuksista sekä genotoksisuus-, karsinogeenisuus- ja lisääntymistoksisuustutkimuksista eivät paljasta erityistä vaaraa ihmisille. Prekliinisissä tutkimuksissa vaikutuksia havaittiin vain pitoisuuksilla, joiden katsottiin olevan niin paljon ihmisen enimmäisaltistusta suurempia, että niiden relevanssi kliinisessä käytössä on vähäinen.

Alkion-/sikiönkehitykseen kohdistuvan toksisuuden tutkimuksissa rotalla ja kanilla ei todettu näyttöä siitä, että prasugreeli aiheuttaisi epämuodostumia. Hyvin suurilla annoksilla (> 240 kertaa ihmisen suositeltava päivittäinen ylläpitoannos mg/m² perusteella verrattuna), jotka vaikuttivat emon painoon ja/tai syömiseen, jälkeläisten paino aleni hieman (suhteessa verrokkeihin). Pre- ja postnataalisissa rottatutkimuksissa emon prasugreelihoito ei vaikuttanut jälkeläisten käyttäytymisen kehitykseen eikä reproduktiiviseen kehitykseen, kun rottien saama altistus oli enintään 240 kertaa ihmisen suositeltavalla päivittäisellä ylläpitoannoksella saatavan altistuksen suuruinen (mg/m² perusteella verrattuna).

Valmisteen käyttöön liittyviä kasvaimia ei havaittu 2 vuoden pituisessa rottatutkimuksessa, jossa altistukset vaihtelivat, mutta olivat jopa yli 75 kertaa ihmisen suositeltavaa terapeutista altistusta suurempia (perustuu aktiivisen metaboliitin ja tärkeimpien ihmisen verenkierrossa tavattavien metaboliittien pitoisuuksiin plasmassa). Kasvaimia (maksadenoomia) esiintyi tavallista enemmän hiirillä, jotka altistettiin 2 vuoden ajaksi suurille annoksille (> 75 kertaa ihmisen altistus), mutta tämän arveltiin johtuvan prasugreelin aikaansaamasta entsyymi-induktiosta. Jyrsijöille spesifinen yhteys maksakasvainten ja lääkkeiden aiheuttaman entsyymi-induktion välillä on dokumentoitu hyvin kirjallisuudessa. Prasugreelin käyttöön liittyvän maksakasvainten lisääntymisen hiirillä ei katsota viittaavan oleelliseen riskiin ihmisille.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Tabletin ydin:

Mikrokiteinen selluloosa
Mannitoli (E421)
Kroskarmelloosinatrium
Hypromelloosi (E464)
Magnesiumstearaatti

Kalvopäällyste:

Laktoosimonohydraatti
Hypromelloosi (E464)
Titaanidioksidi (E171)
Triasetiini (E1518)
Keltainen rautaoksidi (E172)
Talkki

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kestoaika

2 vuotta.

6.4 Säilytys

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita. Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä ilmalle ja kosteudelle.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

Alumiinikalvosta tehdyt läpipainopakkaukset. Pahvikotelossa on 14, 28, 30, 30 (x1), 56, 84, 90 (x1) tai 98 tablettia.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Ei erityisvaatimuksia.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

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

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

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. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

25. helmikuuta 2009

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

{KK/VVVV}

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Efient 10 mg kalvopäällysteinen tabletti

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi tabletti sisältää prasugreelihydrokloridia, joka vastaa 10 mg prasugreelia.
Apuaine: Yksi tabletti sisältää 2,1 mg laktoosia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Kalvopäällysteinen tabletti (tabletti).

Beige, pitkänomainen, kuusikulmainen tabletti, jossa toisella puolella on merkintä ”10 MG” ja toisella ”4759”.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Efient on tarkoitettu käytettäväksi yhdessä asetyylisalisyylihapon (ASA) kanssa aterotromboottisten tapahtumien ehkäisyyn potilailla, joilla on sepelvaltimotautikohtaus (eli epästabili angina pectoris tai sydäninfarkti joko ilman ST-nousuja tai ST-nousuin) ja joille tehdään välitön tai myöhempi PCI-toimenpide.

Lisätietoa, ks. kohta 5.1.

4.3 Annostus ja antotapa

Annostus

Aikuiset

Efient-hoito tulee aloittaa yhdellä 60 mg aloitusannoksella, minkä jälkeen hoitoa jatketaan 10 mg annoksella kerran vuorokaudessa. Efient-hoitoa saavien potilaiden tulee käyttää päivittäin myös ASA-hoitoa (75–325 mg annoksina).

Sepelvaltimotautikohtauksen saaneilla potilailla, joille tehdään PCI-toimenpide, minkä tahansa trombosyyttien aggregaatiota estävän hoidon (myös Efient-hoidon) ennenaikainen lopettaminen voi suurentaa potilaan perussairaudesta johtuvaa tromboosin, sydäninfarktin tai kuoleman riskiä. On suositeltavaa jatkaa hoitoa 12 kk ajan, ellei Efient-hoidon lopettaminen ole kliinisesti aiheellista (ks. kohdat 4.4 ja 5.1).

75-vuotiaat ja sitä vanhemmat potilaat

Efient-hoitoa ei yleisesti ottaen suositella ≥ 75 -vuotiaille potilaille. Jos 75-vuotiaille tai sitä vanhemmille potilaille hoitavan lääkärin tekemän huolellisen, potilaskohtaisen hyöty-riskiarvion jälkeen (ks. kohta 4.4) prasugreelihoito katsotaan tarpeelliseksi, potilaalle tulee määrätä 60 mg:n aloitusannoksen jälkeen tavanomaista pienempi 5 mg:n ylläpitoannos. 75-vuotiailla ja sitä vanhemmilla potilailla on suurempi vuotoherkkyys ja suurempi altistus prasugreelin aktiiviselle metaboliitille kuin < 75 -vuotiailla potilailla (ks. kohdat 4.4, 4.8, 5.1 ja 5.2). 5 mg:n annos perustuu ainoastaan farmakodynaamiseen/farmakokineettiseen analyysiin, eikä tällä hetkellä ole saatavilla kliinistä tietoa tämän annoksen turvallisuudesta ≥ 75 vuotiailla potilailla.

Potilaat, joiden paino on < 60 kg

Efient-hoito tulee aloittaa yhdellä 60 mg aloitusannoksella, minkä jälkeen sitä jatketaan 5 mg annoksella kerran vuorokaudessa. 10 mg ylläpitoannosta ei suositella, sillä 10 mg annoksia kerran vuorokaudessa käytettäessä < 60 kg painavien potilaiden altistus prasugreelin aktiiviselle metaboliitille ja heidän verenvuotoriskinsä ovat suuremmat kuin ≥ 60 kg painavilla potilailla. 5 mg annoksen tehosta ja turvallisuudesta ei ole tehty prospektiivisiä arviointeja (ks. kohdat 4.4, 4.8 ja 5.2).

Munuaisten vajaatoiminta

Annosmuutokset eivät ole tarpeen munuaisten vajaatoimintaa sairastaville potilaille, mukaan lukien potilaat, joilla on loppuvaiheen munuaisten vajaatoiminta (ks. kohta 5.2). Munuaisten vajaatoimintapotilaiden hoidosta on rajallisesti kokemusta (ks. kohta 4.4).

Maksan vajaatoiminta

Annosmuutokset eivät ole tarpeen potilaille, joilla on lievä tai keskivaikea maksan vajaatoiminta (Child–Pugh-luokka A tai B) (ks. kohta 5.2). Lievää tai keskivaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavien potilaiden hoidosta on rajallisesti kokemusta (ks. kohta 4.4).

Lapset ja nuoret

Efient-valmisteen käyttöä alle 18-vuotiaille lapsille ei suositella, koska tiedot turvallisuudesta ja tehosta puuttuvat.

Antotapa

Suun kautta. Efient voidaan ottaa ruoan kanssa tai ilman ruokaa. Vaikutus saattaa alkaa nopeimmin, jos 60 mg aloitusannos prasugreelia otetaan tyhjiin mahaan (ks. kohta 5.2). Tabletteja ei saa murskata eikä pilkkoa.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai apuaineille.

Aktiivinen patologinen verenvuoto.

Anamneesissa aivohalvaus tai ohimenevä aivoverenkiertohäiriö (TIA-kohtaus).

Vaikea maksan vajaatoiminta (Child–Pugh-luokka C).

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Verenvuotoriski

Vaiheen III kliinisen tutkimuksen tärkeimmät poissulkukriteerit olivat suurentunut verenvuotoriski, anemia, trombosytopenia ja anamneesissa olevat patologiset kallonsisäiset löydökset. Sepelvaltimotautikohtauksen saaneilla potilailla, joille tehtiin PCI-toimenpide ja jotka saivat Efient- ja ASA-hoitoa, TIMI-kriteerien mukaisten suurten ja pienten verenvuotojen riskin todettiin olevan suurentunut. Näin ollen Efient-hoidon käyttöä suuren verenvuotoriskin potilailla tulee harkita vain, jos iskeemisten tapahtumien ehkäisyn etujen arvioidaan ylittävän vakavien verenvuotojen riskit. Tämä koskee etenkin seuraavia potilasryhmiä:

- ≥ 75 -vuotiaat (ks. alla).
- potilaat, joilla on verenvuotoalttiutta (esim. äskettäisen trauman tai leikkaushoidon, äskettäisen tai toistuvan ruoansulatuskanavan verenvuodon tai aktiivisen peptisen haavataudin vuoksi)
- potilaat, joiden paino on < 60 kg (ks. kohdat 4.2 ja 4.8). Näille potilaille ei suositella 10 mg ylläpitoannosta. Heillä tulee käyttää 5 mg ylläpitoannosta.
- potilaat, jotka käyttävät samanaikaisesti verenvuotoriskiä potentiaalisesti suurentavia lääkevalmisteita kuten oraalisia antikoagulantteja, klopidogreelia, NSAID-lääkkeitä tai fibrinolyyttejä.

Potilaille, joilla on käynnissä oleva verenvuoto ja joilla Efientin farmakologisten vaikutusten kumoaminen on tarpeen, trombosyytti siirto saattaa olla aiheellista.

Efient-hoidon käyttö ≥ 75 -vuotiaille potilaille ei yleisesti ole suositeltavaa, ja sitä tulee käyttää näillä potilaille vain, jos hoitavan lääkärin tekemä huolellinen, potilaskohtainen hyöty-riskiarvio viittaa

siihen, että iskeemisten tapahtumien ehkäisyn edut ylittävät vakavien verenvuotojen riskit. Vaiheen III kliinisessä tutkimuksessa näiden potilaiden verenvuotoriski (myös kuolemaan johtavien verenvuotojen riski) oli suurempi kuin < 75-vuotiailla. Jos näille potilaille määrätään Efient-hoitoa, tulee käyttää pienempää 5 mg ylläpitoannosta. 10 mg ylläpitoannoksen käyttö ei ole suositeltavaa (ks. kohdat 4.2 ja 4.8).

Prasugeelihoidosta on rajallisesti kokemusta potilailla, joilla on munuaisten vajaatoiminta (mm. loppuvaiheen munuaisten vajaatoiminta) tai keskivaikkea maksan vajaatoiminta. Näillä potilailla verenvuotoriski voi olla suurentunut. Tästä syystä prasugreelin käytössä tulee noudattaa varovaisuutta näiden potilaiden kohdalla.

Potilaille tulee kertoa, että verenvuodon tyrehtyminen saattaa kestää tavallista pidempään prasugreelin (ja samanaikaisen ASA-hoidon) käytön aikana ja että heidän tulee ilmoittaa lääkärilleen kaikesta epätavallisesta verenvuodosta (epätavallinen vuotokohta tai vuodon epätavallinen kesto).

Leikkaukset

Potilaita tulee kehottaa ilmoittamaan lääkäreilleen ja hammaslääkäreilleen prasugreelin käytöstä ennen minkään kirurgisen toimenpiteen suunnittelua ja ennen uusien lääkevalmisteiden käytön aloittamista. Jos potilaalle suunnitellaan elektiivistä leikkausta eikä trombosyyttiaggregaatiota estävää vaikutusta toivota, Efient-hoito tulee lopettaa viimeistään 7 vrk ennen leikkausta. Verenvuotoja saattaa esiintyä tavallista enemmän (3 kertaa) ja ne saattavat olla tavallista vaikeampia, jos potilaalle tehdään ohitusleikkaus 7 päivän kuluessa prasugreelihoidon lopettamisesta (ks. kohta 4.8). Prasugreelihoidon hyötyjä ja riskejä tulee punnita huolella, jos potilaan sepelvaltimoiden anatomiaa ei ole selvitetty ja kiireiseen ohitusleikkaukseen joutuminen on mahdollista.

Yliherkkyyks myös angioedeema

Prasugreelia saaneilla potilailla on ilmoitettu yliherkkyyksireaktioita, mukaan lukien angioedeema. Joillakin näistä potilaista oli anamneesissa yliherkkyyks klopidogreelille. Yliherkkyyteen viittaavien löydöksiä tulee seurata potilailla, joilla on tiedossa oleva tienopyridiiniyliherkkyyks (ks. kohta 4.8).

Tromboottinen trombosytopeeninen purppura (TTP)

Prasugreelin käytön yhteydessä on ilmoitettu tromboottista trombosytopeenista purppuraa. Kyseessä on vakava tila, joka vaatii nopeaa hoitoa.

Laktoosi

Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen galaktoosi-intoleranssi, saamelaisilla esiintyvä laktaasiinpuutos tai glukooosi-galaktoosi-imeytymishäiriö, ei tule käyttää Efient-valmistetta.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Varfariini: Efient-valmisteen käyttöä samanaikaisesti muiden kumariinijohdosten kuin varfariinin kanssa ei ole tutkittu. Suurentuneen verenvuotoriskin vuoksi varfariinin (tai muiden kumariinijohdosten) ja prasugreelin samanaikaisessa käytössä tulee noudattaa varovaisuutta (ks. kohta 4.4).

Tulehduskipulääkkeet (NSAID-lääkkeet): Efient-hoidon käyttöä samanaikaisesti pitkäaikaisen NSAID-hoidon kanssa ei ole tutkittu. Suurentuneen verenvuotoriskin vuoksi Efient-hoidon käytössä pitkäaikaisen NSAID-lääkityksen (myös COX-2-estäjähoiton) kanssa tulee noudattaa varovaisuutta (ks. kohta 4.4).

Efient-hoitoa voidaan käyttää samanaikaisesti CYP450-entsyymien välityksellä metaboloituvien lääkkeiden (myös statiinien) tai niitä indusoivien tai inhiboivien lääkkeiden kanssa. Efient-hoitoa voidaan myös käyttää samanaikaisesti ASAn, hepariinin, digoksiinin ja mahan pH-arvoa suurentavien lääkevalmisteiden (mm. protonipumpun estäjien ja H₂-reseptorisaalpaajien) kanssa. Spesifisiä yhteisvaikutustutkimuksia ei ole tehty, mutta Efient-hoitoa on annettu vaiheen III kliinisessä tutkimuksessa yhdessä pienimolekyylisen hepariinin, bivalirudiinin ja glykoproteiini IIb/IIIa -

reseptorin salpaajien kanssa (käytetyn glykoproteiini IIb/IIIa -reseptorin salpaajan tyyppistä ei ole tietoa) ilman näyttöä kliinisesti merkitsevistä haitallisista yhteisvaikutuksista.

Muiden lääkevalmisteiden vaikutukset Efient-hoitoon:

Asetyyლისისიყილიჰიპო: Efient-hoitoa tulee käyttää samanaikaisesti asetyyლისისიყილიჰონ (ASA) kanssa. Verenvuotoriskiä suurentava farmakodynaaminen yhteisvaikutus ASA:n kanssa on mahdollinen, mutta prasugreelin tehon ja turvallisuuden näyttö perustuu nimenomaan potilaisiin, jotka saivat samanaikaisesti ASA-hoitoa.

Hepariini: Boluksena laskimoon annettu kerta-annos fraktioimatonta hepariinia (100 yks./kg) ei vaikuttanut merkitsevästi prasugreelin trombosyyttiaggregaatiota estävään vaikutukseen. Prasugreeli ei myöskään muuttanut merkitsevästi hepariinin vaikutusta koagulaatioparametreihin. Näin ollen molempia lääkevalmisteita voidaan käyttää samanaikaisesti. Verenvuotoriski saattaa suurentua, jos Efient-hoitoa käytetään yhdessä hepariinin kanssa.

Statiinit: Atorvastatiini (80 mg/vrk) ei vaikuttanut prasugreelin farmakokinetiikkaan eikä sen trombosyyttiaggregaatiota estävään vaikutukseen. Näin ollen CYP3A-välitteisesti metaboloituvat statiinit eivät todennäköisesti vaikuta prasugreelin farmakokinetiikkaan eivätkä sen trombosyytti-aggregaatiota estävään vaikutukseen.

Mahan pH:ta suurentavat lääkevalmisteet: Ranitidiinin (H₂-reseptorin salpaaja) tai lansopratsolin (protonipumpun estäjä) päivittäinen käyttö yhdessä prasugreelin kanssa ei vaikuttanut prasugreelin aktiivisen metaboliitin AUC- eikä T_{max}-arvoihin, mutta ranitidiini pienensi aktiivisen metaboliitin C_{max}-arvoa 14 % ja lansopratsoli taas 29 %. Vaiheen III kliinisessä tutkimuksessa Efient-hoidon käytössä ei otettu huomioon sitä, käyttikö potilas samanaikaisesti protonipumpun estäjää tai H₂-reseptorin salpaajaa. Vaikutus saattaa alkaa nopeimmin, jos 60 mg aloitusannos prasugreelia annetaan ilman samanaikaista protonipumpun estäjien käyttöä.

CYP3A-estäjät: Ketokonatsoli (400 mg/vrk), selektiivinen ja voimakas CYP3A4- ja CYP3A5-estäjä, ei vaikuttanut prasugreelin trombosyyttiaggregaatiota estävään vaikutukseen eikä sen aktiivisen metaboliitin AUC- eikä T_{max}-arvoon, mutta pienensi kuitenkin metaboliitin C_{max}-arvoja 34–46 %. Näin ollen CYP3A-estäjät (kuten atsoliryhmän sienilääkkeet, HIV-proteasainestäjät, klaritromysiini, telitromysiini, verapamiili, diltiatseemi, indinaviiri, siprofloksasiini tai greippimehu) eivät todennäköisesti vaikuta merkitsevästi prasugreelin aktiivisen metaboliitin farmakokinetiikkaan.

CYP450-indusorit: Rifampisiini (600 mg/vrk), voimakas CYP3A- ja CYP2B6-indusori, joka indusoi myös CYP2C9-, CYP2C19- ja CYP2C8-toimintaa, ei vaikuttanut merkitsevästi prasugreelin farmakokinetiikkaan. Näin ollen tunnetut CYP3A-indusorit kuten rifampisiini, karbamatsepiini ja muut CYP450-entsyymien indusorit eivät todennäköisesti vaikuta merkitsevästi aktiivisen metaboliitin farmakokinetiikkaan.

Efient-hoidon vaikutukset muihin lääkevalmisteisiin:

Digoksiini: prasugreeli ei vaikuta kliinisesti merkitsevässä määrin digoksiinin farmakokinetiikkaan.

CYP2C9-välitteisesti metaboloituvat lääkevalmisteet: prasugreeli ei estänyt CYP2C9:n -toimintaa, sillä se ei vaikuttanut S-varfariinin farmakokinetiikkaan. Suurentuneen verenvuotoriskin vuoksi Efient-hoidon ja varfariinin samanaikaisessa käytössä tulee noudattaa varovaisuutta (ks. kohta 4.4).

CYP2B6-välitteisesti metaboloituvat lääkevalmisteet: prasugreeli on heikko CYP2B6-estäjä. Terveillä henkilöillä prasugreeli pienensi hydroksibupropionin (bupropionin CYP2B6-välitteisesti muodostuva metaboliitti) altistusta 23 %. Vaikutuksella on todennäköisesti kliinistä merkitystä vain, jos prasugreelia käytetään yhdessä sellaisten lääkevalmisteiden kautta, jotka metaboloituvat yksinomaan CYP2B6-välitteisesti ja joiden terapeuttinen leveys on pieni (esim. syklofosfamidi, efavirentsi).

4.6 Fertilitetti, raskaus ja imetys

Raskaana olevilla tai imettävillä naisilla ei ole tehty kliinisiä tutkimuksia.

Eläinkokeiden perusteella ei ole saatu tietoa suorista haitallisista vaikutuksista raskauteen, alkion/sikiön kehitykseen, synnytykseen tai postnataaliseen kehitykseen (ks. kohta 5.3). Eläimillä tehdyt lisääntymistutkimukset eivät välttämättä ennusta lääkkeen vaikutuksia ihmisellä, joten Efient-hoitoa tulee käyttää raskauden aikana vain, jos sen mahdollinen hyöty äidille on suurempi kuin sen mahdolliset riskit sikiölle.

Ei tiedetä, erittykö prasugreeli rintamaitoon ihmisellä. Eläintutkimuksissa on havaittu prasugreelin erittyvän maitoon. Tästä syystä prasugreelin käyttö imetyksen aikana ei ole suositeltavaa.

Prasugreeli ei vaikuttanut uros- eikä naarasrottien hedelmällisyyteen, kun oraalisilla annoksilla saavutettu altistus oli enintään 240 kertaa ihmisen suositellun päivittäisen ylläpitoannoksen suuruinen (mg/m^2).

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Tutkimuksia valmisteen vaikutuksesta ajokykyyn tai koneiden käyttökykyyn ei ole tehty. Prasugreelilla ei oletettavasti ole mitään tai juuri mitään vaikutusta ajokykyyn ja kykyyn käyttää koneita.

4.9 Haittavaikutukset

a. Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Hoidon turvallisuutta sepelvaltimotautikohtauksen saaneilla potilailla, joille tehtiin PCI-toimenpide, arvioitiin yhdessä klopidogreelikontrolloidussa tutkimuksessa (TRITON), jossa 6 741 potilasta sai prasugreelihoitoa (60 mg:n aloitusannos ja 10 mg:n ylläpitoannos kerran vuorokaudessa). Hoidon mediaanikesto oli 14,5 kk (5 802 potilasta sai hoitoa yli 6 kk ajan ja 4 136 potilasta yli 1 vuoden ajan). 7,2 % prasugreeliryhmän potilaista ja 6,3 % klopidogreeliryhmän potilaista keskeytti tutkimuslääkkeen käytön haittatapahtumien vuoksi. Molempien lääkkeiden kohdalla yleisin tutkimuslääkkeen keskeyttämiseen johtanut haittatapahtuma oli verenvuoto (2,5 % prasugreeliryhmässä ja 1,4 % klopidogreeliryhmässä).

Verenvuoto

Muu kuin ohitusleikkaukseen liittynyt verenvuoto

Muiden kuin ohitusleikkaukseen liittyneiden verenvuototapahtumien esiintymistiheys TRITON-tutkimuksessa esitetään taulukossa 1. Sekä muun kuin ohitusleikkaukseen liittyvän (TIMI-kriteerien mukaan) suuren verenvuodon (myös henkeä uhkaavien ja kuolemaan johtaneiden verenvuotojen) että (TIMI-kriteerien mukaan) pienen verenvuodon esiintymistiheys oli prasugreeliryhmässä merkitsevästi suurempi kuin klopidogreeliryhmässä epästabiliia angina pectorista tai ST-nousutonta sydäninfarktia sairastaneilla sekä kaikilla sepelvaltimotautikohtauksen sairastaneilla potilailla. ST-nousuinfarktin populaatiossa ei havaittu merkitseviä eroja. Spontaania verenvuotoa esiintyi yleisimmin ruoansulatuskanavassa (esiintymistiheys prasugreeliryhmässä 1,7 % ja klopidogreeliryhmässä 1,3 %). Provoositua verenvuotoa taas esiintyi yleisimmin valtimopunktion pistokohdassa (esiintymistiheys prasugreeliryhmässä 1,3 % ja klopidogreeliryhmässä 1,2 %).

Taulukko 1: Muun kuin ohitusleikkaukseen liittyneen verenvuodon esiintymistiheys^a (% potilaista)

Tapahtuma	Kaikki sepelvaltimotautikohtauspotilaat		Epästabiili angina pectoris tai sydäninfarkti ilman ST-segmentin nousua		ST-nousuinfarkti	
	Prasugreeli ^b +ASA (N=6 741)	Klopidogreeli ^b + ASA (N=6 716)	Prasugreeli ^b +ASA (N=5 001)	Klopidogreeli ^b + ASA (N=4 980)	Prasugreeli ^b +ASA (N=1 740)	Klopidogreeli ^b + ASA (N=1 736)
TIMI-kriteerien mukainen suuri verenvuoto ^c	2,2	1,7	2,2	1,6	2,2	2,0
Henkeä uhkaava ^d	1,3	0,8	1,3	0,8	1,2	1,0
Kuolemaan johtanut	0,3	0,1	0,3	0,1	0,4	0,1
Oireinen kallon sisäinen vuoto ^e	0,3	0,3	0,3	0,3	0,2	0,2
Vaati inotrooppihoitoa	0,3	0,1	0,3	0,1	0,3	0,2
Vaati leikkaushoitoa	0,3	0,3	0,3	0,3	0,1	0,2
Vaati verensiirron (≥ 4 yks.)	0,7	0,5	0,6	0,3	0,8	0,8
TIMI-kriteerien mukainen pieni verenvuoto ^f	2,4	1,9	2,3	1,6	2,7	2,6

a Keskitetysti arvioidut tapahtumat, jotka määriteltiin Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) -tutkimusryhmän kriteerien mukaisesti.

b Muita tavanomaisia hoitoja käytettiin tarpeen mukaan.

c Mikä tahansa kallon sisäinen tai kliinisesti ilmeinen vuoto, jonka yhteydessä hemoglobiiniarvot laskivat ≥ 5 g/dl.

d Henkeä uhkaavat verenvuodot lasketaan TIMI-kriteerien mukaisiin suuriin verenvuotoihin, ja ne kattavat alla esitettävät sisennetyt verenvuototyyppit. Sama potilas on voitu laskea mukaan useammalle kuin yhdelle riville.

e Kallon sisäinen verenvuoto.

f Kliinisesti ilmeinen verenvuoto, jonka yhteydessä hemoglobiiniarvot laskivat ≥ 3 g/dl, mutta < 5 g/dl.

≥ 75-vuotiaat potilaat

Vaiheen III kliinisessä tutkimuksessa muiden kuin ohitusleikkaukseen liittyneiden, TIMI-kriteerien mukaisesti suurten tai pienten verenvuotojen esiintymisprosentit kahdessa eri ikäryhmässä olivat seuraavat:

Ikä	Prasugreeli	Klopidogreeli
≥ 75 v (N=1 785)	9,0 % (1,0 % johti kuolemaan)	6,9 % (0,1 % johti kuolemaan)
< 75 v (N=11 672)	3,8 % (0,2 % johti kuolemaan)	2,9 % (0,1 % johti kuolemaan)

Potilaat, joiden paino on < 60 kg

Vaiheen III kliinisessä tutkimuksessa muiden kuin ohitusleikkaukseen liittyneiden, TIMI-kriteerien mukaisesti suurten tai pienten verenvuotojen esiintymisprosentit kahdessa eri painoryhmässä olivat seuraavat:

Paino	Prasugreeli	Klopidogreeli
< 60 kg (N=664)	10,1 % (0 % johti kuolemaan)	6,5 % (0,3 % johti kuolemaan)
≥ 60 kg (N=12 672)	4,2 % (0,3 % johti kuolemaan)	3,3 % (0,1 % johti kuolemaan)

Potilailla, joiden paino oli ≥ 60 kg ja ikä < 75 v, muita kuin ohitusleikkaukseen liittyneitä, TIMI-kriteerien mukaisesti suuria tai pieniä verenvuotoja esiintyi prasugreeliryhmässä 3,6 %:lla ja klopidogreeliryhmässä 2,8 %:lla. Kuolemaan johtaneita vuotoja esiintyi prasugreeliryhmässä 0,2 %:lla ja klopidogreeliryhmässä 0,1 %:lla.

Ohitusleikkaukseen liittynyt verenvuoto

Vaiheen III kliinisessä tutkimuksessa 437 potilaalle tehtiin tutkimuksen aikana ohitusleikkaus. Näillä potilailla ohitusleikkaukseen liittyneiden TIMI-kriteerien mukaisten suurten tai pienten verenvuotojen esiintymistiheys oli prasugreeliryhmässä 14,1 % ja klopidogreeliryhmässä 4,5 %. Prasugreeliryhmän suurentunut verenvuototapahtumien riski säilyi 7 vrk ajan viimeisen tutkimuslääkeannoksen jälkeen. Potilailla, jotka saivat tienopyridiiniä ohitusleikkausta edeltäneiden 3 päivän aikana, TIMI-kriteerien mukaisten suurten tai pienten verenvuotojen esiintymistiheys oli prasugreeliryhmässä 26,7 % (12 potilasta 45:stä) ja klopidogreeliryhmässä 5,0 % (3 potilasta 60:stä). Potilailla, jotka saivat viimeisen tienopyridiiniannoksen 4–7 vrk ennen ohitusleikkausta, vastaavat esiintymistiheydet olivat pienemmät eli 11,3 % (9 potilasta 80:stä) prasugreeliryhmässä ja 3,4 % (3 potilasta 89:stä) klopidogreeliryhmässä. Jos lääkkeen käytön lopettamisesta oli kulunut yli 7 vrk, ohitusleikkaukseen liittyneiden verenvuotojen esiintymistiheydet olivat molemmissa hoitoryhmissä samaa luokkaa (ks. kohta 4.4).

b. Haittavaikutustaulukko

Taulukossa 2 luetellaan yhteenvedonomaaisesti TRITON-tutkimuksessa esiintyneet sekä spontaanisti ilmoitetut verenvuodot ja muut haittavaikutukset esiintymistiheyden ja elinjärjestelmän mukaan luokiteltuina. Esiintymistiheyden määritelmät ovat seuraavat:

hyvin yleiset (≥ 1/10), yleiset (≥ 1/100, < 1/10), melko harvinaiset (≥ 1/1000, < 1/100), harvinaiset (≥ 1/10 000, < 1/1 000), hyvin harvinaiset (≤ 1/10 000), yleisyys tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin).

Taulukko 2: Verenvuodot ja muut haittatapahtumat

Elinjärjestelmä	Yleiset	Melko harvinaiset	Harvinaiset	Yleisyys tuntematon
<i>Veri ja imukudos</i>	Anemia		Trombosytopenia	Tromboottinen trombosytopeninen purpura (TTP) ks. kohta 4.4
<i>Immuunijärjestelmä</i>		Yliherkkyys, myös angioedeema		
<i>Silmät</i>		Silmän verenvuoto		
<i>Verisuonisto</i>	Verenpurkaumat			
<i>Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina</i>	Nenäverenvuoto	Veriyskökset		
<i>Ruoansulatuselimistö</i>	Ruoansulatuskanavan verenvuoto	Retroperitoneaalinen verenvuoto Verenvuoto peräaukosta Veriset ulosteet Verenvuoto ikenistä		
<i>Iho ja ihonalainen kudokset</i>	Ihottuma Mustelmat			
<i>Munuaiset ja virtsatiet</i>	Verivirtsaisuus			
<i>Yleisoireet ja</i>	Verenpurkauma			

<i>antopaikassa todettavat haitat</i>	verisuoni-punktion punktiokohdassa Pistokohdan verenvuoto			
<i>Vammat ja myrkytykset</i>	Kontuusiot	Toimenpiteen jälkeinen verenvuoto	Ihonalaiset verenpurkaukumat	

Potilailla, joilla ei ollut anamneesissa TIA-kohtausta eikä aivohalvausta, aivohalvausten esiintymistiheys oli vaiheen III kliinisessä tutkimuksessa seuraava (ks. kohta 4.4):

Anamneesissa TIA tai aivohalvaus	Prasugreeli	Klopidogreeli
Kyllä (N=518)	6,5 % (2,3 %:lla kallonsisäinen verenvuoto)	1,2 % (0 %:lla kallonsisäinen verenvuoto)
Ei (N=13 090)	0,9 % (0,2 %:lla kallonsisäinen verenvuoto)	1,0 % (0,3 %:lla kallonsisäinen verenvuoto)

4.9 Yliannostus

Effient-yliannos voi pidentää vuotoaikaa ja johtaa siten verenvuotokomplikaatioihin. Prasugreelin farmakologisen vaikutuksen kumoamisesta ei ole tietoja. Jos pitkittynyt vuotoaika tulee kuitenkin korjata nopeasti, voidaan harkita trombosyyttien ja/tai muiden verivalmisteiden siirtoa.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: aggregaation estäjät lukuun ottamatta hepariinia.
ATC-koodi: B01AC22.

Farmakodynamiikka

Prasugreeli estää trombosyyttien aktivoitumista ja aggregaatiota siten, että sen aktiivinen metaboliitti sitoutuu irreversiibelisti trombosyyttien ADP-reseptorien luokkaan P2Y₁₂. Trombosyytit myötävaikuttavat ateroskleroottisten sairauksien tromboottisten komplikaatioiden käynnistymiseen ja/tai kehittymiseen, joten trombosyyttitoiminnan esto voi vähentää kardiovaskulaarisia tapahtumia kuten kuolemantapauksia, sydäninfarkteja ja aivohalvauksia.

Prasugreelin ADP-välitteistä trombosyyttiaggregaatiota estävä vaikutus alkaa 60 mg aloitusannoksen jälkeen 15 minuutin kuluttua (kun ADP:tä on 5 mikromoolia) ja 30 minuutin kuluttua (kun ADP:tä on 20 mikromoolia). Prasugreeli estää ADP:n aikaansaamaa trombosyyttiaggregaatiota enintään 83 % (5 mikromoolia ADP:tä) ja 79 % (20 mikromoolia ADP:tä), ja molemmissa tapauksista 89 %:lla terveistä henkilöistä ja stabiilia ateroskleroosia sairastavista potilaista saavutetaan vähintään 50 % estovaikutus trombosyyttiaggregaatioon 1 tunnissa. Prasugreelin aikaansaaman trombosyyttiaggregaation eston vaihtelu on vähäistä eri henkilöillä (9 %) tai samalla henkilöllä eri ajankohtina (12 %) riippumatta siitä, onko ADP:tä 5 mikromoolia vai 20 mikromoolia. Trombosyyttiaggregaatioon kohdistuva keskimääräinen vakaan tilan estovaikutus oli 74 % (5 mikromoolia ADP:tä) ja 69 % (20 mikromoolia ADP:tä) ja saavutettiin 3–5 vrk hoitopäivän jälkeen, kun hoitona oli 60 mg aloitusannos prasugreelia ja tämän jälkeen 10 mg ylläpitoannos vuorokaudessa. Yli 98 %:lla tutkimushenkilöistä trombosyyttiaggregaatio estyi \geq 20-prosenttisesti ylläpito-hoidon aikana.

Trombosyyttiaggregaatio palautui hoidon jälkeen vähitellen 7–9 päivän kuluessa lähtötilanteen tasolle, kun potilaille oli annettu yksi 60 mg aloitusannos prasugreelia. Kun ylläpitohoito lopetettiin vakaan tilan aikana, tilanteen palautumiseen lähtötilanteen tasolle kului 5 päivää.

Klopidogreeli: 40 tervettä tutkimushenkilöä sai 75 mg klopidogreelia kerran vuorokaudessa 10 vrk ajan, tämän jälkeen heidät siirrettiin saamaan 10 mg prasugreelia kerran vuorokaudessa joko 60 mg aloitusannoksen kanssa tai ilman. Prasugreelihoiolla todettiin saavutettavan samanlainen tai parempi trombosyyttiaggregaatiota estävä vaikutus kuin klopidogreelillä. Voimakkaampi trombosyyttien estovaikutus alkoi nopeimmin, kun hoitoa vaihtavat potilaat saivat aluksi 60 mg aloitusannoksen prasugreelia. 56 potilasta, joilla oli sepelvaltimotautikohtaus, sai ensin 900 mg aloitusannoksen klopidogreeliä (ja ASAa), minkä jälkeen heitä hoidettiin 14 vrk ajan joko prasugreelilla (10 mg x 1) tai klopidogreelilla (150 mg x 1) ja heidät siirrettiin sitten käyttämään joko klopidogreelia (150 mg) tai prasugreelia (10 mg) vielä 14 vrk ajan. Trombosyyttiaggregaatiota estävä vaikutus oli suurempi potilailla, jotka siirrettiin saamaan 10 mg prasugreelia, kuin niillä, jotka saivat 150 mg klopidogreelia. Tilanteesta, jossa potilaille annetaan heti klopidogreelin aloitusannoksen jälkeen prasugreelin aloitusannos, ei ole tietoja.

Teho ja turvallisuus potilailla, joilla on sepelvaltimotautikohtaus

Vaiheen III TRITON-tutkimuksessa Efient-hoitoa (prasugreeli) verrattiin klopidogreeliin, kun molempia käytettiin ASAn ja muiden tavanomaisten hoitojen kanssa. TRITON oli kansainvälinen, satunnaistettu, kaksoissokkoutettu, rinnakkaisryhmissä toteutettu monikeskustutkimus, johon otettiin 13 608 potilasta. Potilailla oli sepelvaltimotautikohtaus eli keskisuuren tai suuren riskin epästabili angina pectoris, sydäninfarkti ilman ST-segmentin nousua tai ST-nousuinfarkti, ja heille tehtiin PCI-toimenpide.

Potilaat, joilla oli epästabili angina pectoris tai sydäninfarkti ilman ST-segmentin nousua, satunnaistettiin 72 tunnin kuluessa ja potilaat, joilla oli ST-nousuinfarkti, vähintään 12 tunnin ja enintään 14 päivän kuluessa oireiden alkamisesta, kun sepelvaltimoiden anatomia oli saatu selville. Potilaat, joiden ST-nousuinfarktin alkamisesta oli enintään 12 tuntia ja joille suunniteltiin primaarista PCI-toimenpidettä, voitiin satunnaistaa, vaikka sepelvaltimoiden anatomia ei ollutkaan vielä tiedossa. Kaikkien potilaiden kohdalla aloitusannos annettiin milloin tahansa satunnaistamisen jälkeen ja viimeistään 1 tunnin kuluttua katetrointilaboratoriosta poistumisesta.

Potilaat satunnaistettiin saamaan prasugreelia (60 mg aloitusannos, sitten 10 mg kerran vuorokaudessa) tai klopidogreelia (300 mg aloitusannos, sitten 75 mg kerran vuorokaudessa), ja heidän hoitonsa mediaanikesto oli 14,5 kk (enintään 15 kk, seurannan minimipituus 6 kk). Potilaat saivat myös ASAa (75–325 mg kerran vuorokaudessa). Minkä tahansa tienopyridiinin käyttö 5 vrk kuluessa ennen tutkimukseen ottoa johti poissulkuun. Muita hoitoja (esim. hepariini ja glykoproteiini IIb/IIIa -reseptorin salpaajia) käytettiin lääkärin päätöksen mukaan. Noin 40 % potilaista (molemmissa hoitoryhmissä) sai PCI-toimenpiteen tukihoidona myös glykoproteiini IIb/IIIa -reseptorin salpaajia (glykoproteiini IIb/IIIa -reseptorin salpaajan tyyppistä ei ole tietoja). Noin 98 % potilaista (molemmissa hoitoryhmissä) sai PCI-toimenpiteen tukihoidona välittömästi antitrombiineja (hepariini, pienimolekyylinen hepariini, bivalirudiini tai muu lääke).

Tutkimuksen ensisijainen tulosmuuttuja oli aika ennen ensimmäistä kardiovaskulaariperäistä kuolemaa, ei-fataalia sydäninfarktia tai ei-fataalia aivohalvausta. Yhdistetyn päätetapahtuman analyysi kaikkien sepelvaltimotautikohtauspotilaiden populaatiossa (sekä epästabiliin angina pectoriksen + sydäninfarktin ilman ST-segmentin nousua että ST-nousuinfarktin kohortit) riippui siitä, todettiinko prasugreeli tilastollisesti merkitsevässä määrin klopidogreelia paremmaksi epästabiliin angina pectoriksen ja sydäninfarktien ilman ST-segmentin nousua kohortissa ($p < 0,05$).

Kaikkien sepelvaltimotautikohtauspotilaiden populaatio: Efient vähensi klopidogreelia tehokkaammin ensisijaisen yhdistettyjä päätetapahtumia ja etukäteen määritellyjä toissijaisia päätetapahtumia kuten stenttitromboosia (ks. taulukko 3). Prasugreelin edut tulivat näkyviin ensimmäisten 3 päivän aikana ja säilyivät tutkimuksen loppuun asti. Parempaan tehoon liittyi suurten verenvuotojen lisääntymistä (ks. kohdat 4.4 ja 4.8). Potilaspopulaatiosta 92 % oli valkoihoisia, 26 % naisia ja 39 % ≥ 65 -vuotiaita. Prasugreelihoitoon liittyvät edut olivat riippumattomia muista lyhyt- ja pitkäaikaisista kardiovaskulaarisista hoidoista, joita olivat mm. hepariini/pienimolekyylinen hepariini, bivalirudiini, glykoproteiini IIb/IIIa -reseptorin salpaajat laskimoon, lipidiarvoja alentavat lääkevalmisteet, beetasalpaajat ja ACE-estäjät. Prasugreelin teho oli riippumaton ASA-annoksesta (75–325 mg kerran

vuorokaudessa). Oraalisten antikoagulanttien, muiden kuin tutkimuksessa käytettävien trombosyyttitoimintaa estävien lääkevalmisteiden ja pitkäaikaisten tulehduskipulääkitysten käyttö oli kiellettyä TRITON-tutkimuksen aikana. Kaikkien sepelvaltimotautikohtauspotilaiden populaatiossa prasugreelihoiolla oli yhteys kardiovaskulaarikuolemien, ei-fataalien sydäninfarktien ja ei-fataalien aivohalvausten vähäisempään määrään. Tämä ei riippunut lähtötilanteen ominaisuuksista kuten iästä, sukupuolesta, painosta tai maantieteellisestä alueesta, glykoproteiini IIb/IIIa -reseptorin salpaajien käytöstä eikä stenttityypistä. Etu johtui lähinnä ei-fataalien sydäninfarktien merkitsevistä vähenemisestä (ks. taulukko 3). Diabeetikoilla tutkimuksen ensisijaisessa päätetapahtumassa ja kaikissa toissijaisissa yhdistetyissä päätetapahtumissa tapahtui merkitsevää vähenemistä.

Prasugreelihoiton etujen havaittiin olevan ≥ 75 -vuotiailla potilailla vähäisempiä kuin < 75 -vuotiailla. 75-vuotiailla ja sitä vanhemmilla potilailla oli suurentunut verenvuodon vaara, mukaan lukien kuolemaan johtava verenvuoto (ks. kohta 4.2, 4.4 ja 4.8). Tässä ikäryhmässä prasugreelistä saatava hyöty oli suurempi niillä potilailla, joilla oli diabetes, ST-nousuinfarkti, suurentunut stenttitoromboosin vaara tai toistuvia tapahtumia.

Ensisijaisessa yhdistetyssä päätetapahtumassa ei tapahtunut vähenemistä potilailla, joilla oli anamneesissa TIA tai aivoinfarkti yli 3 kk ennen prasugreelihoiton alkua. Kaikkien sepelvaltimotautikohtauspotilaiden populaatiossa kokonaiskuolleisuudessa ei ollut merkitseviä eroja hoitoryhmien välillä.

Taulukko 3: Potilaat, joilla oli päätetapahtumia TRITON-tutkimuksen ensisijaisessa analyysissä

	Prasugreeli + ASA	Klopido-greeli + ASA	Riskisuhde (HR) (95 % luottamusväli)	p-arvo
Päätetapahtumat				
Kaikki sepelvaltimotautikohtauspotilaat	(N=6 813) %	(N=6 795) %		
Ensisijaiset yhdistetyt päätetapahtumat Sydän-ja verisuonisairaudesta johtuva kuolema, ei-fataali sydäninfarkti tai ei-fataali aivohalvaus	9,4	11,5	0,812 (0,732; 0,902)	< 0,001
Ensisijaiset päätetapahtumat erikseen ryhmiteltyinä				
Sydän-ja verisuonisairaudesta johtuva kuolema	2,0	2,2	0,886 (0,701; 1,118)	0,307
Ei-fataali sydäninfarkti	7,0	9,1	0,757 (0,672; 0,853)	< 0,001
Ei-fataali aivohalvaus	0,9	0,9	1,016 (0,712; 1,451)	0,930
Epästabiili angina pectoris + sydäninfarkti ilman ST-segmentin nousua	(N=5 044) %	(N=5 030) %		
Ensisijaiset yhdistetyt päätetapahtumat Sydän-ja verisuonisairaudesta johtuva kuolema, ei-fataali sydäninfarkti tai ei-fataali aivohalvaus	9,3	11,2	0,820 (0,726; 0,927)	0,002
Sydän-ja verisuonisairaudesta johtuva kuolema	1,8	1,8	0,979 (0,732; 1,309)	0,885
Ei-fataali sydäninfarkti	7,1	9,2	0,761 (0,663; 0,873)	< 0,001
Ei-fataali aivohalvaus	0,8	0,8	0,979 (0,633; 1,513)	0,922
ST-nousuinfarkti	(N=1 769) %	(N=1 765) %		
Ensisijaiset yhdistetyt päätetapahtumat Sydän-ja verisuonisairaudesta johtuva kuolema, ei-fataali sydäninfarkti tai ei-	9,8	12,2	0,793 (0,649; 0,968)	0,019

fataali aivohalvaus				
Sydän- ja verisuonisairaudesta johtuva kuolema	2,4	3,3	0,738 (0,497; 1,094)	0,129
Ei-fataali sydäninfarkti	6,7	8,8	0,746 (0,588; 0,948)	0,016
Ei-fataali aivohalvaus	1,2	1,1	1,097 (0,590; 2,040)	0,770

Kaikkien sepelvaltimotautikohtauspotilaiden populaatiossa kunkin toissijaisen päätetapahtuman analyysi osoitti prasugreelin olevan merkitsevästi klopidogreeliä parempi ($p < 0,001$). Näitä päätetapahtumia olivat varmat tai todennäköiset stenttitromboosit tutkimuksen päättyessä (0,9 % ja 1,8 %; HR 0,498; luottamusväli [lv] 0,364, 0,683); Sydän- ja verisuonisairaudesta johtuvat kuolemat, ei-fataalit sydäninfarktit tai kiireiset kohdeverisuonen revaskularisaatiot päivään 30 mennessä (5,9 % ja 7,4 %; HR 0,784; lv 0,688, 0,894); kokonaiskuolleisuus, ei-fataalit sydäninfarktit ja ei-fataalit aivohalvaukset tutkimuksen loppuun mennessä (10,2 % ja 12,1 %; HR 0,831; lv 0,751, 0,919); kardiovaskulaariset kuolemat, ei-fataalit sydäninfarktit, ei-fataalit aivohalvaukset tai iskeemisestä sydäntapahtumasta johtuvat uudet sairaalahoidot tutkimuksen loppuun mennessä (11,7 % ja 13,8 %; HR 0,838; lv 0,762, 0,921). Prasugreelin ja klopidogreelin välillä ei havaittu merkitsevää eroa mistä tahansa syystä johtuvassa kuolleisuudessa missään seuraavista ryhmistä: kaikki sepelvaltimotautikohtauspotilaat (2,76 % vs. 2,90 %), potilaat joilla oli epästabili angina pectoris + sydäninfarkti ilman ST-segmentin nousua (2,58 % vs. 2,41 %) ja potilaat joilla oli ST-nousuinfarkti (3,28 % vs. 4,31 %).

Prasugreeli vähensi stenttitrombooseja 50 % verran 15 kk pituisena seuranta-aikana. Stenttitromboosien vähenemistä Efient-hoidon yhteydessä todettiin sekä varhaisvaiheessa että yli 30 päivän kuluttua ja sekä paljasta metallistenttiä että lääkestenttiä käytettäessä.

Iskeemisen tapahtuman jälkeen eloon jääneitä potilaita koskevassa analyysissä prasugreeli vähensi kyseisen tapahtuman jälkeen kehittyneitä ensisijaisia päätetapahtumia (7,8 % prasugreeli- ja 11,9 % klopidogreeliryhmässä).

Prasugreeli lisäsi verenvuotoja, mutta Efient osoittautui silti klopidogreeliä paremmaksi kokonaiskuolleisuuden, ei-fataalien sydäninfarktien, ei-fataalien aivohalvausten ja muuhun kuin ohitusleikkaukseen liittyvien TIMI-kriteerien mukaisten suurten verenvuotojen yhdistetyn päätetapahtuman analyysissä (HR 0,87; 95 % lv 0,79, 0,95; $p=0,004$). TRITON-tutkimuksessa jokaista Efient-hoitoa saanutta 1 000 potilasta kohti todettiin 22 sydäninfarktia vähemmän ja 5 muuta kuin ohitusleikkaukseen liittyvää TIMI-kriteerien mukaista suurta verenvuotoa enemmän kuin klopidogreeliä käytettäessä.

720:lla aasialaisella sepelvaltimotautikohtaus/PCI-potilaalla tehdyn farmakodynaamisen /farmakogeenomisen tutkimuksen tulokset osoittivat, että prasugreelilla saadaan parempi trombosyyttiaggregaation esto kuin klopidogreelilla ja että prasugreelin 60 mg:n latausannos ja 10 mg:n ylläpitoannos ovat sopivia annoksia yli 60 kiloa painaville ja alle 75-vuotiaille aasialaispotilaille (ks. kohta 4.2).

5.2 Farmakokinetiikka

Prasugreeli on aihiolääke, joka metaboloituu nopeasti *in vivo* yhdeksi aktiiviseksi metaboliitiksi ja inaktiivisiksi metaboliiteiksi. Aktiivisen metaboliitin altistuksessa (AUC) on keskinkertaista tai pientä vaihtelua henkilöiden välillä (27 %) ja samalla henkilöllä (19 %). Prasugreelin farmakokinetiikka on samankaltaista terveillä henkilöillä, stabiilia ateroskleroosia sairastavilla henkilöillä ja PCI-toimenpiteeseen joutuvilla potilailla.

Imeytyminen

Prasugreelin imeytyminen ja metabolia tapahtuvat nopeasti, ja aktiivisen metaboliitin huippupitoisuudet plasmassa (C_{max}) saavutetaan noin 30 minuutissa. Aktiivisen metaboliitin altistus (AUC) suurenee suhteessa annokseen koko terapeuttisen annosvälin alueella. Terveillä henkilöillä

tehdyssä tutkimuksessa runsasrasvainen, runsasenergiainen ateria ei vaikuttanut aktiivisen metaboliitin AUC-arvoon, mutta pienensi sen C_{\max} -arvoa 49 % ja pidensi sen saavuttamiseen kulunutta aikaa (T_{\max}) 0,5 tunnista 1,5 tuntiin. TRITON-tutkimuksessa Efient voitiin ottaa ruoan kanssa tai ilman. Efient voidaan siis ottaa ruoan kanssa tai ilman, mutta vaikutus saattaa alkaa nopeimmin, jos prasugreelin aloitusannos otetaan tyhjän mahaan (ks. kohta 4.2).

Jakautuminen

Aktiivinen metaboliitti sitoutui 98-prosenttisesti ihmisen seerumin albumiiniin (4 % puskuroitu liuos).

Metabolia

Suun kautta otettua prasugreelia ei havaita plasmassa. Se hydrolysoituu nopeasti suolessa tiolaktoniksi, joka konvertoituu tämän jälkeen yhden CYP450-metaboliavaiheen kautta aktiiviseksi metaboliitiksi. CYP450-metabolia tapahtuu ensisijaisesti CYP3A4- ja CYP2B6-välitteisesti ja vähäisemmässä määrin CYP2C9- ja CYP2C19-välitteiseksi. Aktiivinen metaboliitti metaboloituu edelleen kahdeksi inaktiiviseksi yhdisteeksi S-metyloitumalla tai konjugoitumalla kysteiniin kanssa.

CYP3A5-, CYP2B6-, CYP2C9- tai CYP2C19-toiminnan geneettinen vaihtelu ei vaikuttanut oleellisesti prasugreelin farmakokinetiikkaan eikä sen trombosyyttiaggregaatiota estävään vaikutukseen terveillä henkilöillä, stabiilia ateroskleroosia sairastavilla eikä Efient-hoitoa saavilla sepelvaltimotautikohtauspotilailla.

Eliminaatio

Noin 68 % prasugreeliannoksesta erittyy virtsaan ja 27 % ulosteeseen inaktiivisten metaboliittien muodossa. Aktiivisen metaboliitin eliminaation puoliintumisaika on noin 7,4 tuntia (vaihteluväli 2–15 tuntia).

Erityisryhmät:

Iäkkäät potilaat: 20–80-vuotiailla terveillä henkilöillä tehdyssä tutkimuksessa ikä ei vaikuttanut merkittävästi prasugreelin farmakokinetiikkaan eikä sen trombosyyttiaggregaatiota estävään vaikutukseen. Suuressa vaiheen III kliinisessä tutkimuksessa aktiivisen metaboliitin arvioitu keskimääräinen altistus (AUC) oli hyvin iäkkäillä potilailla (ikä ≥ 75 v) 19 % suurempi kuin < 75-vuotiailla. Prasugreelin käytössä ≥ 75 -vuotiailla tulee noudattaa varovaisuutta tämän potilasryhmän mahdollisen verenvuotoriskin vuoksi (ks. kohta 4.2 ja 4.4).

Maksan vajaatoiminta: Annosmuutokset eivät ole tarpeen, jos potilaalla on lievä tai keskivaikea maksan vajaatoiminta (Child–Pugh-luokka A tai B). Prasugreelin farmakokinetiikka ja sen trombosyyttiaggregaatiota estävä vaikutus olivat lievää tai keskivaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavilla samaa luokkaa kuin terveilläkin henkilöillä. Prasugreelin farmakokinetiikkaa ja farmakodynamiikkaa ei ole tutkittu potilailla, joilla on vaikea maksan vajaatoiminta. Prasugreelia ei saa käyttää, jos potilaalla on vaikea munuaisten vajaatoiminta (ks. kohta 4.3).

Munuaisten vajaatoiminta: Annostusmuutokset eivät ole tarpeen munuaisten vajaatoimintapotilailla eikä potilailla, joilla on loppuvaiheen munuaisten vajaatoiminta. Prasugreelin farmakokinetiikka ja sen trombosyyttiaggregaatiota estävä vaikutus ovat keskivaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla (GFR $30 < 50$ ml/min/1,73m²) samaa luokkaa kuin terveilläkin henkilöillä. Myös prasugreelin aikaansaama trombosyyttiaggregaatiota estävä vaikutus oli loppuvaiheen munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla, hemodialyysihoitoa tarvitsevilla potilailla samaa luokkaa kuin terveilläkin henkilöillä, joskin C_{\max} oli loppuvaiheen munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla 51 % pienempi ja aktiivisen metaboliitin AUC taas 42 % pienempi.

Paino: Prasugreelin aktiivisen metaboliitin keskimääräinen altistus (AUC) on < 60 kg painavilla terveillä henkilöillä ja potilailla noin 30–40 % suurempi kuin ≥ 60 kg painoisilla. Prasugreelin käytössä < 60 kg painavilla potilailla tulee noudattaa varovaisuutta tämän potilasryhmän mahdollisen verenvuotoriskin vuoksi (ks. kohta 4.4).

Etninen tausta: Kliinisen farmakologian tutkimuksissa aktiivisen metaboliitin AUC-arvo oli kiinalaisilla, japanilaisilla tai korealaisilla henkilöillä painoon suhteuttamisen jälkeen noin 19 %

suurempi kuin valkoihoisilla, mikä liittyi suuressa määrin < 60 kg painoisten aasialaisten henkilöiden suurempaan altistukseen. Kiinalaisten, japanilaisten ja korealaisten henkilöiden altistuksissa ei ollut eroja. Afrikkalais- ja latinalaisamerikkalaistaustaisten henkilöiden altistus oli verrattavissa valkoihoisten altistukseen. Annoksen muuttaminen pelkän etnisen taustan perusteella ei ole suositeltavaa.

Sukupuoli: Terveillä henkilöillä ja potilailla prasugreelin farmakokinetiikka on miehillä ja naisilla samanlainen.

Lapset ja nuoret: Prasugreelin farmakokinetiikkaa ja farmakodynamiikkaa ei ole arvioitu lapsilla (ks. kohta 4.2).

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Prekliiniset tiedot tavanomaisista turvallisuusfarmakologisista tutkimuksista, toistuvaisannostutkimuksista sekä genotoksisuus-, karsinogeenisuus- ja lisääntymistoksisuustutkimuksista eivät paljasta erityistä vaaraa ihmisille. Prekliinisissä tutkimuksissa vaikutuksia havaittiin vain pitoisuuksilla, joiden katsottiin olevan niin paljon ihmisen enimmäisaltistusta suurempia, että niiden relevanssi kliinisessä käytössä on vähäinen.

Alkion-/sikiönkehitykseen kohdistuvan toksisuuden tutkimuksissa rotalla ja kanilla ei todettu näyttöä siitä, että prasugreeli aiheuttaisi epämuodostumia. Hyvin suurilla annoksilla (> 240 kertaa ihmisen suositeltava päivittäinen ylläpitoannos mg/m² perusteella verrattuna), jotka vaikuttivat emon painoon ja/tai syömiseen, jälkeläisten paino aleni hieman (suhteessa verrokkeihin). Pre- ja postnataalisissa rottatutkimuksissa emon prasugreelihoito ei vaikuttanut jälkeläisten käyttäytymisen kehitykseen eikä reproduktiiviseen kehitykseen, kun rottien saama altistus oli enintään 240 kertaa ihmisen suositeltavalla päivittäisellä ylläpitoannoksella saatavan altistuksen suuruinen (mg/m² perusteella verrattuna).

Valmisteen käyttöön liittyviä kasvaimia ei havaittu 2 vuoden pituisessa rottatutkimuksessa, jossa altistukset vaihtelivat, mutta olivat jopa yli 75 kertaa ihmisen suositeltavaa terapeutista altistusta suurempia (perustuu aktiivisen metaboliitin ja tärkeimpien ihmisen verenkierron tavattavien metaboliittien pitoisuuksiin plasmassa). Kasvaimia (maksadenoomia) esiintyi tavallista enemmän hiirillä, jotka altistettiin 2 vuoden ajaksi suurille annoksille (> 75 kertaa ihmisen altistus), mutta tämän arveltiin johtuvan prasugreelin aikaansaamasta entsyymi-induktiosta. Jyrsijöille spesifinen yhteys maksakasvainten ja lääkkeiden aiheuttaman entsyymi-induktion välillä on dokumentoitu hyvin kirjallisuudessa. Prasugreelin käyttöön liittyvän maksakasvainten lisääntymisen hiirillä ei katsota viittaavan oleelliseen riskiin ihmisille.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Tabletin ydin:

Mikrokiteinen selluloosa
Mannitoli (E421)
Kroskarmelloosinatrium
Hypromelloosi (E464)
Magnesiumstearaatti

Kalvopäällyste:

Laktoosimonohydraatti
Hypromelloosi (E464)
Titaanidioksidi (E171)
Triasetiini (E1518)
Punainen rautaoksidi (E172)

Keltainen rautaoksidi (E172)

Talkki

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kestoaika

2 vuotta.

6.4 Säilytys

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita. Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä ilmalle ja kosteudelle.

6.6 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

Alumiinikalvosta tehdyt läpipainopakkaukset. Pahvikotelossa on 14, 28, 30, 30 (x1), 56, 84, 90 (x1) tai 98 tablettia.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Ei erityisvaatimuksia.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

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

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

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. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

25. helmikuuta 2009

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

{KK/VVVV}

LIITE II

- A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA VALMISTUSLUVAN HALTIJA**

- B. MYYNTILUPAAN LIITTYVÄT EHDOT**

A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA VALMISTUSLUVAN HALTIJA

Erän vapauttamisesta vastaavan (vastaavien) valmistajan (valmistajien) nimi (nimet) ja osoite

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

B. MYYNTILUPAAN LIITTYVÄT EHDOT

• MYYNTILUVAN HALTIJAA KOSKEVAT TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET

Reseptilääke.

• EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT KYSEISEN LÄÄKKEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ

Myyntiluvan haltijan tulee toimittaa koulutusmateriaalia kaikille lääkäreille, jotka voivat määrätä prasugreelia potilailleen. Koulutusmateriaalin sisältö tulisi keskustella sumalaisten kanrdiologian asiantuntijoiden kanssa. Koulutusmateriaalin sisältö tulisi hyväksyttää paikallisella viranomaisella ennen lääkevalmisteen kauppaantuontia.

Koulutusmateriaalin tulisi sisältää.

- Valmisteyhteenvedon kopio
- Painottaa että:
 - Vakavat verenvuototapahtumat (mukaan lukien kuolemaan johtavat) ovat yleisempiä ≥ 75 vuotiailla sekä < 60 kg painoisilla potilailla.
 - Prasugreelihoitoa ei yleisesti suositella ≥ 75 vuotiaille potilaille.
 - Jos 75-vuotiaille tai sitä vanhemmille potilaille hoitavan lääkärin tekemän huolellisen, potilaskohtaisen hyöty-riskiarvion jälkeen (ks. kohta 4.4) prasugreelihoito katsotaan tarpeelliseksi, potilaalle voidaan määrätä 60 mg:n aloitusannoksen jälkeen tavanomaista pienempi 5 mg:n ylläpitoannos
 - Alle 60 kg painavien potilaiden ylläpitoannoksena tulee olla pienennetty ylläpitoannos 5 mg.
 - 5 mg:n annos perustuu ainoastaan farmakodynaamiseen/farmakokineettiseen analyysiin, eikä tällä hetkellä ole saatavilla kliinistä tietoa tämän annoksen turvallisuudesta näissä potilasaloryhmissä.

• MUUT EHDOT

Lääketurvatoiminta

Myyntiluvan haltijan on varmistettava, että lääketurvatoimintajärjestelmä myyntiluvan modulissa 1.8.1, on paikallaan ja että se toimii ennen tuotteen markkinoinnin ja myynnin aloittamista ja niin kauan kuin tuote on kaupan.

Riskinhallintasuunnitelma

Myyntiluvan haltija lupautuu tekemään tutkimuksia ja ylimääräisiä lääketurvatoimia, jotka on esitetty lääketurvatoiminnan suunnitelmassa ja joista on sovittu riskinhallintasuunnitelman (RMP) versiossa 1.4 ja joka on myyntiluvan modulissa 1.8.2. Tähän kuuluu myös myöhemmät riskinhallintasuunnitelman päivitykset, joista sovitaan CHMP:n kanssa.

CHMP:n humaanilääkkeitä koskevan lääketurvatoimintaohjeen mukaan päivitetty riskinhallintaohjelma tulee toimittaa seuraavan ajoittaisen turvallisuuskatsauksen (PSUR) kanssa samaan aikaan.

Lisäksi päivitetty riskinhallintasuunnitelma tulee esittää:

- Kun saataville tulee uutta tietoa, joka voi vaikuttaa lääkkeen turvallisuusprofiiliin, lääketurvatoimintasuunnitelmaan tai riskien minimointiaktiiviteetteihin
- 60 päivän sisällä, kun on saavutettu tärkeä merkkipaalu (lääketurvaan tai riskien minimointiin liittyvä)
- EMEA:n pyynnöstä

LIITE III

MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE

A. MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT
PAHVIPAKKAUS, 5 MG KALVOPÄÄLLYSTEINEN TABLETTI

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Effient 5 mg tabletti, kalvopäällysteinen
prasugreeli

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi tabletti sisältää prasugreelihydrokloridia, joka vastaa 5 mg prasugreelia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Sisältää laktoosia. Ks. lisätiedot pakkausselosteesta.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

14 kalvopäällysteistä tablettia
28 kalvopäällysteistä tablettia
30 x 1 kalvopäällysteistä tabletti
56 kalvopäällysteistä tablettia
84 kalvopäällysteistä tablettia
90 x 1 kalvopäällysteistä tabletti
98 kalvopäällysteistä tablettia
30 kalvopäällysteistä tablettia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Suun kautta

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POIS LASTEN
ULOTTUVILTA**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

Käyt. viim.

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä ilmalle. Herkkä kosteudelle.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN**11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

Eli Lilly Nederland BV, Grootslag 1–5, 3991 RA, Houten, Alankomaat.

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/08/503/001 14 kalvopäällysteistä tablettia
EU/1/08/503/002 28 kalvopäällysteistä tablettia
EU/1/08/503/003 30 x 1 kalvopäällysteistä tabletti
EU/1/08/503/004 56 kalvopäällysteistä tablettia
EU/1/08/503/005 84 kalvopäällysteistä tablettia
EU/1/08/503/006 90 x 1 kalvopäällysteistä tabletti
EU/1/08/503/007 98 kalvopäällysteistä tablettia
EU/1/08/503/015 30 kalvopäällysteistä tablettia

13. ERÄNUMERO

Erä

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

Reseptilääke.

15. KÄYTTÖOHJEET**16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

Efient 5 mg

**LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA TAI LEVYISSÄ ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT
MERKINNÄT**

LÄPIPAINOPAKKAUS, 5 MG KALVOPÄÄLLYSTEINEN TABLETTI

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Efient 5 mg tabletti, kalvopäällysteinen
prasugreeli

2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI

Lilly

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP.

4. ERÄNUMERO

Lot

5. MUUTA

<MA, TI, KE, TO, PE, LA, SU, >

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT
PAHVIPAKKAUS, 10 MG KALVOPÄÄLLYSTEINEN TABLETTI

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Effient 10 mg tabletti, kalvopäällysteinen
prasugreeli

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi tabletti sisältää prasugreelihydrokloridia, joka vastaa 10 mg prasugreelia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Sisältää laktoosia. Ks. lisätiedot pakkausselosteesta.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

14 kalvopäällysteistä tablettia
28 kalvopäällysteistä tablettia
30 x 1 kalvopäällysteistä tabletti
56 kalvopäällysteistä tablettia
84 kalvopäällysteistä tablettia
90 x 1 kalvopäällysteistä tabletti
98 kalvopäällysteistä tablettia
30 kalvopäällysteistä tablettia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

Suun kautta

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POIS LASTEN
ULOTTUVILTA**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

Käyt. viim.

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä ilmalle. Herkkä kosteudelle.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN**11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

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

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/08/503/008 14 kalvopäällysteistä tablettia
EU/1/08/503/009 28 kalvopäällysteistä tablettia
EU/1/08/503/010 30 x 1 kalvopäällysteistä tabletti
EU/1/08/503/011 56 kalvopäällysteistä tablettia
EU/1/08/503/012 84 kalvopäällysteistä tablettia
EU/1/08/503/013 90 x 1 kalvopäällysteistä tabletti
EU/1/08/503/014 98 kalvopäällysteistä tablettia
EU/1/08/503/016 30 kalvopäällysteistä tablettia

13. ERÄNUMERO

Erä

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

Reseptilääke.

16. KÄYTTÖOHJEET**16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

Efient 10 mg

**LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA TAI LEVYISSÄ ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT
MERKINNÄT**

LÄPIPAINOPAKKAUS, 10 MG KALVOPÄÄLLYSTEINEN TABLETTI

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Efient 10 mg tabletti, kalvopäällysteinen
prasugreeli

2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI

Lilly

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP.

4. ERÄNUMERO

Lot

5. MUUTA

<MA, TI, KE, TO, PE, LA, SU, >

B. PAKKAUSSELOSTE

PAKKAUSSELOSTE

Efient 10 mg tabletti, kalvopäällysteinen

Efient 5 mg tabletti, kalvopäällysteinen

Prasugreeli

Lue tämä pakkausseloste huolellisesti, ennen kuin aloitat lääkkeen käyttämisen.

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.
- Tämä lääke on määrätty vain sinulle, eikä sitä tule antaa muiden käyttöön. Se voi aiheuttaa haittaa muille, vaikka heidän oireensa olisivat samat kuin sinun.
- Jos havaitset sellaisia haittavaikutuksia, joita ei ole tässä pakkausselosteessa mainittu, tai kokemasi haittavaikutus on vakava, kerro niistä lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle.

Tässä pakkausselosteessa esitetään:

1. Mitä Efient on ja mihin sitä käytetään
2. Ennen kuin käytät Efient-hoitoa
3. Miten Efient-hoitoa käytetään
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Efientin säilyttäminen
6. Muuta tietoa

1. MITÄ EFIENT ON JA MIHIN SITÄ KÄYTETÄÄN

Efient on verihiiutaleiden toimintaa estävä lääke. Verihiiutaleet ovat hyvin pieniä verisoluja. Kun verisuoneen tulee vaurio, esimerkiksi haava, verihiiutaleet kasaantuvat yhteen ja saavat veren hyytymään. Verihiiutaleilla onkin tärkeä merkitys verenvuodon tyrehtymiselle. Verihyytymien muodostuminen esimerkiksi valtimoiden seinämiin voi kuitenkin olla vaarallista. Hyytymä tai siitä kehittyvä veritulppa voi tukkia verisuonen, jolloin verenkierto estyy ja seurauksena on sydänkohtaus, aivohalvaus tai kuolema. Hyytymät sydämen sepelvaltimoissa voivat myös huonontaa sydämen verenkiertoa ja hapensaantia, ja aiheuttaa epästabiliia angina pectorista eli voimakasta rintakipua.

Efient estää verihiiutaleita tarttumasta toisiinsa ja pienentää näin verihyytymien ja -tulpkien riskiä.

Sinulle on määrätty Efient-hoitoa, koska sinulla on jo ollut sydäninfarkti tai epästabili angina pectoris (rasitusrintakipu) ja sinulle on tehty sepelvaltimoiden pallolaajennus. Sinulle on myös saatettu asettaa stenttiputkia pitämään tukkiutuneita tai kaventuneita sydämeen verta kuljettavia valtimoita avoimina. Efient-hoito pienentää uuteen sydänkohtaukseen, aivohalvaukseen tai kuolemaan johtavien verisuonitukosten riskiä. Lääkäri määrää sinulle myös asetyylisalisyylihappoa (esim. Aspiriinia) eli toista verihiiutaleiden toimintaa estävää lääkettä.

2. ENNEN KUIN KÄYTÄT EFIENT-HOITOA

Älä käytä Efient-hoitoa

- Jos olet allerginen (yliherkkä) prasugreelille tai Efientin jollekin muulle aineelle. Allergisen reaktion oireita voivat olla ihottuma, kutina, kasvojen tai huulten turvotus tai hengenahdistus. Jos sinulla on esiintynyt näitä oireita, kerro **välittömästi** asiasta lääkärille.
- Jos sinulla on jokin sairaus, joka aiheuttaa esimerkiksi mahan tai suoliston verenvuotoa.
- Jos sinulla on ollut aivohalvaus tai ohimenevä aivoverenkiertohäiriö (TIA).
- Jos sinulla on vaikea maksasairaus.

Ole erityisen varovainen Efientin suhteen

Kerro lääkärille ennen Efientin käyttöä, jos jokin seuraavista koskee sinua:

- Verenvuotoriskisi on suuri, mikä voi johtua esimerkiksi seuraavista seikoista:
 - olet 75-vuotias tai vanhempi. Lääkäri määrää vuorokausiannokseksi 5 mg, koska yli 75-vuotiailla verenvuodon riski on suurempi
 - äskettäin saatu vakava vamma
 - äskettäinen leikkaus (koskee myös joitakin hammastoinenpiteitä)
 - äskettäinen tai toistuva mahan tai suoliston verenvuoto (esim. mahahaava tai paksusuolen polyypit)
 - painat alle 60 kg. Tällöin lääkäri määrää Efient-vuorokausiannokseksi 5 mg
 - munuaissairaus tai keskivaikea maksasairaus
 - tiettyjen muiden lääkkeiden käyttö (ks. Muiden lääkevalmisteiden samanaikainen käyttö)
 - sinulle aiotaan tehdä leikkaus seuraavien 7 päivän aikana (koskee myös joitakin hammastoinenpiteitä). Lääkäri saattaa haluta lopettaa Efient-hoidon joksikin aikaa suurentuneen verenvuotoriskin vuoksi
- Jos olet saanut allergisia reaktioita (yliherkkyyttä) klopidoogreelistä tai jostakin muusta verenhyytymistä estävästä lääkeaineesta, kerro se lääkärillesi, ennen kuin aloitat Efient-lääkityksen. Jos kuitenkin otat Efient-lääkettä ja saat allergisia reaktioita kuten ihottumaa, kutinaa, kasvojen turvotusta, huulten turvotusta tai hengästyminen, kerro asiasta **välittömästi** lääkärillesi.

Kun otat Efient-lääkettä:

Sinun pitää kertoa välittömästi lääkärillesi, jos sinulle kehittyy tromboottinen trombosytopeeninen purppura (TTP). Sen oireita ovat kuume, pienet pistemäiset mustelmat, toisinaan selittämätön äärimmäinen väsymys, sekavuus, ihon tai silmien keltaisuus (Ks. kohta 4 MAHDOLLISET HAITTAVAIKUTUKSET).

Muiden lääkevalmisteiden samanaikainen käyttö

Kerro lääkärille, jos parhaillaan käytät tai olet äskettäin käyttänyt muita lääkkeitä, myös lääkkeitä, joita lääkäri ei ole määrännyt. Tämä koskee myös ravintolisä ja rohdosvalmisteita. On erittäin tärkeää kertoa lääkärille, jos käytät jotain lääkettä, joka sisältää klopidoogreelia (verihituleiden toimintaa estävä lääke) tai varfariinia (veren hyytymistä estävä lääke) tai steroideihin kuulumattomia tulehduskipulääkkeitä kipuun ja kuumeeseen (esim. ibuprofeeni, naprokseeni ja etorikoksibi). Näiden lääkkeiden ja Efientin samanaikainen käyttö saattaa suurentaa verenvuotojen riskiä.

Kun käytät Efient-hoitoa, ota muita lääkkeitä vain, jos lääkäri antaa siihen luvan.

Efientin käyttö ruuan ja juoman kanssa

Efient voidaan ottaa ruuan kanssa tai ilman ruokaa.

Raskaus ja imetys

Kerro lääkärille, jos tulet tai yrität tulla raskaaksi Efient-hoidon aikana. Käytä Efient-hoitoa vain siinä tapauksessa, että olet keskustellut lääkärin kanssa hoidon eduista ja sen mahdollisista riskeistä sikiölle. Kysy lääkäriltä tai apteekista neuvoa ennen minkään lääkkeen käyttöä imetyksen aikana.

Ajaminen ja koneiden käyttö

Tutkimuksia Efientin vaikutuksesta ajokykyyn tai koneiden käyttökykyyn ei ole tehty. Efient ei todennäköisesti vaikuta ajokykyyn eikä koneiden käyttökykyyn.

Tärkeää tietoa Efientin sisältämistä aineista

Efient sisältää laktoosia. Jos lääkäri on kertonut, että sinulla on jokin sokeri-intoleranssi, keskustele lääkärin kanssa ennen tämän lääkevalmisteen käyttöä.

3. MITEN EFIENT-HOITOA KÄYTETÄÄN

Käytä Efient-tabletteja juuri sen verran kuin lääkäri on määrännyt. Tarkista annostusohjeet lääkäriltä tai apteekista, jos olet epävarma.

Lääkäri neuvoo, kuinka monta Efient-tablettia sinun tulee ottaa. Tavanomainen Efient-annos on 10 mg vuorokaudessa. Hoito aloitetaan 60 mg:n kerta-annoksella.

Jos painat alle 60 kg tai olet yli 75-vuotias, vuorokausiannos on 5 mg.

Lääkäri määrää sinulle myös asetyylisalisyylihappoa ja neuvoo oikean annoksen (yleensä 75–325 mg vuorokaudessa).

Efient voidaan ottaa ruoan kanssa tai ilman. Ota lääkeannos samaan aikaan joka päivä. Älä riko äläkä murskaa tabletteja.

On tärkeää, että kerrot lääkäriissä, hammaslääkäriissä ja apteekissa Efientin käytöstä.

Efient-lääkettä ei tule käyttää lapsille eikä alle 18-vuotiaille nuorille.

Jos otat enemmän Efient-tabletteja kuin sinun pitäisi

Ota välittömästi yhteyttä lääkäriin tai sairaalaan, koska verenvuotoriski voi olla tavallista suurempi. Näytä Efient-pakkaus lääkärille.

Jos unohdat ottaa Efient-tabletteja

Jos unohdat ottaa päivittäisen annoksen tavanomaiseen aikaan, ota Efient heti kun muistat. Jos et muista ottaa Efient-annosta koko päivänä, ota tavanomainen Efient-annos seuraavana päivänä. Älä ota kahta annosta samana päivänä. 14, 28, 56, 84 ja 98 tabletin läpipainopakkauksien kalenterista voit tarkistaa, minä päivänä olet viimeksi ottanut Efient-tabletin.

Jos lopetat Efientin käytön

Älä lopeta Efientin käyttöä keskustelematta siitä ensin lääkärin kanssa. On hyvin tärkeää keskustella lääkärin kanssa ennen Efient-hoidon lopettamista, koska sekä riskit että hyödyt perustuvat säännölliseen käyttöön.

Jos sinulla on kysymyksiä tämän lääkkeen käytöstä, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.

4. MAHDOLLISET HAITTAVAIKUTUKSET

Kuten kaikki lääkkeet, myös Efient voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa.

Kerro lääkärille **välittömästi**, jos sinulle kehittyy jotakin seuraavista:

- äkillistä käsivarren, jalan tai kasvojen tunnottomuutta tai heikkoutta, varsinkin vain toisella puolella kehoa
- äkillistä sekavuutta, vaikeuksia puhua tai ymmärtää toisia
- äkillisiä kävelyvaikeuksia tai tasapainon tai koordinaation heikkenemistä
- äkillistä huimausta tai äkillistä kovaa päänsärkyä tuntemattomasta syystä.

Kaikki edellä mainituista saattavat olla aivohalvauksen oireita. Aivohalvaus on melko harvinainen haittavaikutus useimmilla Efient-hoitoa käyttävillä, ja sitä esiintyy pääasiassa niillä, joilla on aiemmin ollut aivohalvaus tai ohimenevä aivoverenkiertohäiriö (TIA).

Ota myös **välittömästi** yhteyttä lääkäriin, jos huomaat itselläsi jotakin seuraavista:

- kuume, pienet pistemäiset mustelmat, toisinaan selittämätön äärimmäinen väsymys, sekavuus, ihon tai silmien keltaisuus (Ks. kohta 2 ENNEN KUIN KÄYTÄT EFIENT-HOITOA)

- ihottuma, kutina, kasvojen turvotus, huulten/kielen turvotus tai hengästyminen. Nämä voivat olla oireita yliherkkyydestä (ks. kohta 2 ENNEN KUIN KÄYTÄT EFIENT-HOITOA)

Kerro lääkärille **välittömästi**, jos huomaat jotakin seuraavista:

- verta virtsassa
- verenvuotoa peräsuolesta, verta ulosteessa tai mustia ulosteita
- hallitsematonta verenvuotoa, esim. haavasta.

Kaikki edellä mainituista saattavat olla oireita verenvuodosta, joka on Efientin yleisin haittavaikutus. Vaikea verenvuoto voi olla hengenvaarallista, mutta se on kuitenkin melko harvinaista.

Yleiset haittavaikutukset (1–10 käyttäjällä 100:sta)

- Mahan tai suolen verenvuoto
- Pistoskohdan verenvuoto
- Nenäverenvuoto
- Ihottuma
- Mustelmat
- Verivirtsaisuus
- Verenpurkauma (turvotusta aiheuttava verenvuoto ihon alla pistoskohdassa tai lihaksessa)
- Alhaiset veren hemoglobiiniarvot tai punasoluarvot (anemia)
- Mustelmanmuodostus.

Melko harvinaiset haittavaikutukset (1–10 käyttäjällä 1 000:sta)

- Yliherkkyys (ihottuma, kutina, huulten/kielen turvotus tai hengästyminen)
- Äkillinen verenvuoto silmästä, peräsuolesta, ikenistä tai vatsanontelon elimiä ympäröivä sisäinen verenvuoto
- Leikkauksenjälkeinen verenvuoto
- Veren yskiminen
- Verta ulosteessa.

Harvinaiset haittavaikutukset (1–10 käyttäjällä 10 000:sta)

- Matalat verihiutalearvot
- Ihonalainen verenpurkauma, joka aiheuttaa turvotusta.

Jos havaitset sellaisia haittavaikutuksia, joita ei ole tässä pakkausselosteessa mainittu, tai kokemasi haittavaikutus on vakava, kerro niistä lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle.

5. EFIENTIN SÄILYTTÄMINEN

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä läpipainopakkauksessa ja ulkopakkauksessa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä ilmalle. Herkkä kosteudelle.

Lääkkeitä ei tule heittää viemäriin eikä hävittää talousjätteiden mukana. Kysy käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä apteekista. Näin menetellen suojelet luontoa.

6. MUUTA TIETOA

Mitä Efient sisältää

Vaikuttava aine on prasugreeli.

Efient 10 mg: Yksi tabletti sisältää prasugreelihydrokloridia, joka vastaa 10 mg prasugreelia.

Efient 5 mg: Yksi tabletti sisältää prasugreelihydrokloridia, joka vastaa 5 mg prasugreelia.

Muut aineet ovat mikrokiteinen selluloosa, mannitoli (E 421), kroskarmelloosinatrium, hypromelloosi (E 464), magnesiumstearaatti, laktoosimonohydraatti, titaanidioksidi (E 171), triasetiini (E 1518), punainen rautaoksidi (vain 10 mg tableteissa) (E 172), keltainen rautaoksidi (E 172) ja talkki.

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoko

Efient 10 mg: beige, pitkänomainen, kuusikulmainen tabletti, jossa toisella puolella merkintä ”10 MG” ja toisella ”4759”.

Efient 5 mg: keltainen, pitkänomainen, kuusikulmainen tabletti, jossa toisella puolella merkintä ”5 MG” ja toisella ”4760”.

Efient-pakkauksissa on 14, 28, 30, 56, 84, 90 tai 98 tablettia.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

Myyntiluvan haltija

Eli Lilly Nederland BV
Grootslag 1–5
3991 RA, Houten
Alankomaat

Valmistaja

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

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja.

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) 6950985341

Eesti

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

Daiichi Sankyo Europe GmbH
Tel: +49 (0) 89 7808 0

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

Ελλάδα

ΦΑΡΜΑΣΕΡΒ-ΛΙΛΛΥ Α.Ε.Β.Ε.

Τηλ: +30 210 629 4600

España

Daiichi Sankyo España, S.A.

Tel: +34 (0) 91 539 99 11

France

Daiichi Sankyo France SAS

Tél: +33 (0) 1 55 62 14 60

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

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

Tämä pakkauseloste on hyväksytty viimeksi

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston (EMA) kotisivuilta:
<http://www.ema.europa.eu>