

I. MELLÉKLET
ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁS

1. A GYÓGYSZER MEGNEVEZÉSE

Efient 5 mg filmtabletta

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

5 mg prasugrel (hidroklorid formájában) tablettánként.
Segédanyag: A tabletta 2,7 mg laktózt tartalmaz.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Filmtabletta (tabletta).

Sárga színű és kettős nyíl alakú tabletta, egyik oldalán „5 MG”, a másik oldalán „4760” mélynyomású jelzéssel.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

Az Efient - acetilszalicilsav (ASA) kezeléssel kombinálva - az atherothrombotikus események prevenciójára javallt akut koronária szindrómában (azaz instabil angina pectoris, ST-eleváció nélküli miokardialis infarktusban [UA/NSTEMI] vagy ST-elevációval járó miokardialis infarktusban [STEMI]) szenvedő betegeknél, akik primer- vagy halasztott perkután koronária intervencióban (PCI) részesülnek.

További információkért lásd az 5.1 pontot.

4.2 Adagolás és alkalmazás

Adagolás

Felnőttek

Az Efient-kezelést egyszeri 60 mg-os telítő adaggal kell elkezdni, majd napi egyszeri 10 mg-os adaggal kell folytatni. Az Efient-et szedő betegnek acetilszalicilsavat is kell szednie (napi 75-325 mg-ot).

A PCI-vel kezelt, akut koronária szindrómában (ACS) szenvedő betegeknél bármely thrombocytaaggregáció-gátló szer, beleértve az Efient-et, szedésének idő előtti felfüggesztése a trombózis megnövekedett kockázatát, miokardialis infarktust (MI) vagy a beteg halálát eredményezheti, a beteg alapbetegségének következtében. A terápiának 12 hónapon keresztül történő folytatása ajánlott, hacsak az Efient-kezelés megszakítása klinikailag nem javallt (lásd 4.4 és 5.1 pont).

75 éves és ennél idősebb betegek

Az Efient alkalmazása 75 éves és ennél idősebb betegeknél általában nem javasolt. Amennyiben a kezelőorvos által elvégzett gondos egyéni haszon/kockázat elemzést (lásd 4.4 pont) követően a kezelést szükségesnek tartják a 75 éves és ennél idősebb betegcsoportban, akkor a 60 mg-os telítő adagot követően alacsonyabb, 5 mg-os fenntartó adagot kell előírni. 75 éves és ennél idősebb betegek érzékenyebbek a vérzésre és a prasugrel aktív metabolitjának nagyobb expozíciójára (lásd 4.4, 4.8, 5.1 és 5.2 pont). Az

5 mg-os adagra vonatkozó adat csak farmakodinamikai/farmakokinetikai elemzéseken alapul és jelenleg nincsenek klinikai adatok ezen adag biztonságosságára a 75 éves és ennél idősebb betegcsoportban.

60 kg-nál alacsonyabb testtömegű betegek

Az Efient-kezelést egyszeri 60 mg-os telítő adagot követően napi egyszeri 5 mg-os adaggal kell folytatni. A 10 mg-os fenntartó adag nem ajánlott. Ennek oka a prasugrel aktív metabolitjának magasabb expozíciója és a 10 mg egyszeri napi adagban részesülő, 60 kg-nál alacsonyabb testtömegű betegek megnövekedett vérzési kockázata, összehasonlítva a 60 kg-os és efeletti testtömegű betegekkel. Az 5 mg-os adag hatásosságát és biztonságosságát prospektív módon még nem állapították meg (lásd 4.4, 4.8 és 5.2 pont).

Vesekárosodás

Vesekárosodásban szenvedő betegek esetében – beleértve a végállapotú vesebetegségben szenvedő betegeket – nem szükséges az adag módosítása (lásd 5.2 pont). Korlátozottan áll rendelkezésre terápiás tapasztalat a vesekárosodásban szenvedő betegeknél (lásd 4.4 pont).

Májkárosodás

Enyhe- ill. közepes fokú májkárosodásban szenvedő betegeknél (Child Pugh A és B csoport) nem szükséges az adag módosítása (lásd 5.2 pont). Korlátozottan áll rendelkezésre terápiás tapasztalat enyhe- ill. közepes fokú májkárosodásban szenvedő betegeknél (lásd 4.4 pont).

Gyermekek és serdülők

18 éves kor alatti gyermekeknél az Efient alkalmazása ellenjavallt, a biztonságosságra és hatásosságra vonatkozó adatok hiánya miatt.

Az alkalmazás módja

Orális alkalmazásra. Az Efient étkezés közben vagy attól függetlenül egyaránt bevehető. A 60 mg-os telítő adag éhgyomorra történő bevétele a gyógyszerhatás gyorsabb felépülését eredményezheti (lásd 5.2 pont). A tablettát nem szabad összezúzni vagy összetörni.

4.3 Ellenjavallatok

A készítmény hatóanyagával, vagy bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység.

Aktív patológiás vérzés.

A kórelőzményben szereplő stroke vagy transiens ischaemiás attack (TIA).

Súlyos májkárosodás (Child Pugh C csoport).

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

Vérzésveszély

A 3. fázisú klinikai vizsgálatban a fő kizáró kritériumok közé tartozott a fokozott vérzésveszély, az anaemia, a thrombocytopenia és a kórelőzményben szereplő kóros koponyaüri elváltozás. A PCI-n átesett, Efient-tel és ASA-val kezelt akut koronária szindrómás betegeknél fokozott kockázat mutatkozott a TIMI osztályozás szerinti minor és major vérzést illetően. Ezért azon betegeknél, akikenél fokozott a vérzés kockázata, az Efient alkalmazása csak akkor mérlegelhető, ha úgy vélik, hogy haszna az ischaemiás események megelőzése terén ellensúlyozza a súlyos vérzések kockázatát. Ez különösen azon betegekre vonatkozik, akik:

- életkora ≥ 75 év (lásd lejjebb)
- hajlamosak a vérzésre (pl. közelmúltbeli trauma, közelmúltbeli műtéti beavatkozás, közelmúltbeli vagy ismétlődő gastrointestinalis vérzés vagy aktív peptikus fekély következtében)
- 60 kg-nál alacsonyabb testtömegű betegek (lásd 4.2 és 4.8 pont). Ezen betegnél a 10 mg-os fenntartó adag nem ajánlott, 5 mg-os fenntartóadagot kell alkalmazni.

- olyan gyógyszerek egyidejű alkalmazása, amelyek fokozhatják a vérzés veszélyét, beleértve az orális antikoagulánsokat, a klopidozgrél, a nemszteroid gyulladásgátlókat (NSAID) és a fibrinolitikumokat.

Aktív vérzésben szenvedő betegeknél, akiknél az Efient farmakológiai hatásainak visszafordítása szükséges, thrombocyta transfúzió helyénvaló lehet.

Az Efient alkalmazása általában nem ajánlott 75 éves vagy annál idősebb betegeknél és csak elővigyázatosan, a kezelőorvos gondos, az egyéni kockázat/haszonra vonatkozó mérlegelését követően szabad elkezdni, amennyiben az arra utal, hogy az ischaemiás események megelőzése terén elért haszon meghaladja a súlyos vérzések kockázatát. A 3. fázisú klinikai vizsgálatban ezen betegek a vérzés – beleértve a végzetes kimenetelűeket is – nagyobb veszélyének voltak kitéve, mint a 75 év alattiak. Amennyiben alkalmazására sor kerül, 5 mg-os, alacsonyabb fenntartó adagot kell alkalmazni, a 10 mg-os fenntartó adag nem ajánlott (lásd 4.2 és 4.8 pont)

Korlátozottak a prasugrelre vonatkozó terápiás tapasztalatok vesekárosodásban szenvedő betegeknél (beleértve a végállapotú vesebetegeket), valamint közepes fokú májkárosodásban szenvedő betegeknél. Ezen betegek vérzési kockázata fokozott lehet. Ezért ezeknél a betegeknél a prasugrelt csak óvatosan lehet alkalmazni.

A betegeket fel kell világosítani arról, hogy a vérzés megállítása a megszokottnál hosszabb időt vehet igénybe, ha prasugrelt szednek (ASA-val kombinációban), valamint, hogy minden - helyét vagy időtartamát tekintve szokatlan - vérzésről számoljanak be orvosuknak.

Műtét

A betegeknél javasolni kell, hogy jelezzék orvosuknak és fogorvosuknak, hogy prasugrelt szednek, mielőtt bármilyen műtétet terveznek és mielőtt bármilyen új gyógyszert vesznek be. Amennyiben a betegnél elektív műtét történik és a thrombocytaaggregáció gátlás nem kívánatos, az Efient szedését legalább 7 nappal a műtét beavatkozás előtt fel kell függeszteni. Növekvő (háromszoros) gyakoriságú vagy -súlyosságú vérzés léphet fel azon betegnél, akiknél koronária artéria bypass graft műtét történik a prasugrel abbahagyását követő 7 napon belül (lásd 4.8 pont). A prasugrel hasznát és kockázatát gondosan mérlegelni kell azon betegeknél, akiknél a koronária anatómia még nem tisztázott és sürgető koronária artéria bypass graft műtét jöhet szóba.

Túlérzékenység, beleértve az angiooedemát

Túlérzékenységi reakciókat (beleértve az angiooedemát) jelentettek prasugrel-kezelésben részesülő betegeknél, beleértve azokat, akiknek az anamnézisében klopidozgrél túlérzékenységi reakció szerepel. Azoknál a betegeknél, akiknél ismert a tienopiridin-allergia, a túlérzékenység tüneteinek ellenőrzése javasolt (lásd 4.8 pont).

Thromboticus thrombocytopeniás purpura (TTP)

TTP előfordulásáról számoltak be prasugrel alkalmazása során. A TTP súlyos állapot, amely azonnali kezelést tesz szükségessé.

Laktóz

Ritkán előforduló, örökletes galaktóz-intoleranciában, Lapp laktáz-hiányban vagy glükóz-galaktóz malabszorpcióban az Efient nem szedhető.

4.5 Gyógyszerkölcsonhatások és egyéb interakciók

Warfarin: A warfarinon kívül egyéb kumarinszármazékok Efient-tel történő egyidejű alkalmazását nem vizsgálták. A vérzés fokozott kockázatának lehetősége miatt a warfarin (vagy egyéb kumarin származékok) és a prasugrel elővigyázatosan alkalmazható egyidejűleg (lásd 4.4 pont).

Nemszteroid gyulladásgátlók (NSAID): A krónikus nemszteroid gyulladásgátlókkal történő egyidejű alkalmazást nem vizsgálták. A vérzés fokozott kockázatának lehetősége miatt krónikus NSAID gyógyszerekkel történő kezelés (beleértve a COX-2 gátlókat) és az Efient elővigyázatosan alkalmazható egyidejűleg (lásd 4.4 pont).

Az Efient alkalmazható egyidejűleg a citokróm P450 enzim által metabolizálódó egyéb gyógyszerekkel (beleértve a sztatinokat) vagy azon gyógyszerekkel, amelyek a citokróm P450 enzimek induktorai vagy gátlói.

Az Efient alkalmazható egyidejűleg acetilszalicilsavval, heparinnal, digoxinnal, valamint a gyomor pH-t emelő egyéb gyógyszerekkel is, beleértve a protonpumpa gátlókat és a H₂ receptor blokkolókat. Bár nem vizsgálták specifikus interakciós vizsgálatokban, a 3. fázisú klinikai vizsgálatban az Efient-et együttesen alkalmazták alacsony molekulásúlyú heparinkészítményekkel, bivalrudinnal és glikoprotein IIb-IIIa inhibitorokkal (nincs adat a használt GP IIb-IIIa inhibitor típusáról) anélkül, hogy bárminemű klinikailag jelentős káros kölcsönhatás bebizonyosodott volna.

Egyéb gyógyszerek hatása az Efient-re

Acetilszalicilsav: Az Efient-et az acetilszalicilsavval (ASA) együttesen kell alkalmazni. Bár lehetséges az ASA-val való, fokozott vérzési kockázathoz vezető farmakodinámiás kölcsönhatás, a prasugrel hatásosságának és biztonságosságának kimutatása ASA-val együttesen kezelt betegek esetében történt.

Heparin: A nem fracionált heparin egyszeri 100 E/kg-os bólus adagja nem módosította jelentős mértékben a prasugrel által közvetített thrombocytáaggregáció gátlást. Hasonlóképpen a prasugrel nem módosította jelentős mértékben a heparin hatását a véralvadás paramétereire. Ezért mindkét gyógyszer alkalmazható egyidejűleg. Fokozott vérzési kockázat lehetséges, ha az Efient-et heparinnal együtt alkalmazzák.

Sztatinok: Az atorvasztatin (80 mg-os napi adagban) nem módosította a prasugrel farmakokinetikáját és thrombocytá gátló hatását. Ezért a sztatinoktól, amelyek a CYP3A enzim szubsztrátjai, nem várható hatás a prasugrel farmakokinetikájára vagy a thrombocytáaggregáció gátlásra.

A gyomor pH-ját emelő gyógyszerek: A ranitidin (H₂-receptor blokkoló) vagy lanzoprazol (protonpumpa gátló) napi egyidejű alkalmazása nem változtatta meg a prasugrel aktív metabolitjának a plazmakoncentráció-idő görbe alatti területét (AUC) és a csúcskoncentráció időpontját (T_{max}), azonban csökkentette a csúcskoncentráció (C_{max}) értékét 14- illetve 29%-kal. A 3. fázisú klinikai vizsgálat során az Efient-et az egyidejű protonpumpa gátló vagy H₂-receptor blokkoló adásra való tekintet nélkül alkalmazták. A prasugrel 60 mg-os telítő adagjának alkalmazása protonpumpa-gátló egyidejű szedése nélkül a gyógyszerhatás gyorsabb felépülését eredményezheti.

CYP3A-inhibitorok: A 400 mg napi adagban alkalmazott ketokonazol - amely szelektív és hatékony CYP3A4 és CYP3A5 gátló - nem befolyásolta sem a thrombocytáaggregáció prasugrel által közvetített gátlását, sem a prasugrel aktív metabolitjának plazmakoncentráció-idő görbe alatti területét (AUC) és a csúcskoncentráció időpontját (T_{max}), azonban 34-46%-kal csökkentette a csúcskoncentráció (C_{max}) értékét. Ezért a CYP3A gátlóktól - mint az azol típusú gombaellenes szerek, HIV proteáz gátlók, klaritromicin, telitromicin, verapamil, diltiazem, indinavir, ciprofloxacín és grapefruit lé - nem várható az aktív metabolit farmakokinetikájára gyakorolt szignifikáns hatás.

Citokróm P450 induktorok: A 600 mg napi adagban alkalmazott rifampicin, amely erős CYP3A és CYP2B6 induktor, valamint CYP2C9, CYP2C19 és CYP2C8 induktor is, nem változtatta meg jelentős mértékben a prasugrel farmakokinetikáját. Ezért olyan ismert CYP3A induktoroktól, mint amilyen a rifampicin, karbamazepin és a citokróm P450 egyéb induktoraitól nem várható az aktív metabolit

farmakokinetikájára gyakorolt szignifikáns hatás.

Az Efient hatása egyéb gyógyszerekre

Digoxin: A prasugrelnek nincs klinikailag jelentős hatása a digoxin farmakokinetikájára.

A CYP2C9 által metabolizálódó gyógyszerek: A prasugrel nem gátolta a CYP2C9-et, mivel nem befolyásolta az S-warfarin farmakokinetikáját. A vérzés megnövekedett kockázatának lehetősége miatt a warfarin és Efient csak elővigyázatosan adható együtt (lásd 4.4 pont)

A CYP2B6 enzim által metabolizálódó gyógyszerek: A prasugrel a CYP2B6 gyenge inhibitora. Egészséges egyéneknél a prasugrel 23%-kal csökkentette a hidroxibupropion, a bupropion CYP2B6 által közvetített metabolitjának expozícióját. Ez a hatás valószínűleg csak akkor okozhat gondot klinikailag, ha a prasugrelt olyan gyógyszerekkel alkalmazzák együttesen, amelyek számára a CYP2B6 az egyetlen lebontási út és terápiás ablakuk szűk (pl. ciklofoszfamid, efavirenz).

4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

Nem végeztek klinikai vizsgálatot terhes vagy szoptató nőknél.

Az állatkísérletek nem utalnak a terhességet, az embrionális/magzati fejlődést, szülést vagy a szülés utáni fejlődést közvetlenül vagy közvetett módon károsan befolyásoló hatásra (lásd 5.3 pont). Mivel az állati reprodukcióra vonatkozó vizsgálatok nem mindig jelzik előre a humán választ, a terhesség során az Efient csak akkor alkalmazható, ha az anyát érintő lehetséges előny kiegyenlíti a lehetséges magzati kockázatot.

Nem ismert, hogy a prasugrel kiválasztódik-e az emberi anyatejbe. Állatkísérletek azt mutatták, hogy a prasugrel kiválasztódik az anyatejbe. A prasugrel alkalmazása szoptatás alatt nem ajánlott.

A prasugrelnek nem volt hatása azon hím és nőstény patkányok fertilitására, amelyek az ajánlott napi humán fenntartó adag - mg/m²-re számított – 240-szeresének voltak kitéve.

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A készítménynek a gépjárművezetéshez és gépek kezeléséhez szükséges képességeket befolyásoló hatásait nem vizsgálták. A prasugrel várhatóan nem, vagy csak elhanyagolható mértékben befolyásolja a gépjárművezetéshez és gépek kezeléséhez szükséges képességeket.

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

a. A biztonságossági profil összefoglalása

A PCI-vel kezelt akut koronária szindrómás betegek esetében a biztonságosságot egy klopidoгрél-kontrollált vizsgálatban (TRITON) értékelték, melynek során 6741 beteget kezeltek prasugrellel (60 mg telítő adaggal és napi egyszeri 10 mg-os fenntartó adaggal) középértékében 14,5 hónapos időtartam során (5802 beteget kezeltek több mint 6 hónapon keresztül, 4136 beteget kezeltek több mint egy éven keresztül). A vizsgálati gyógyszerrel történő kezelés mellékhatások miatti megszakításának aránya 7,2% volt a prasugrel és 6,3% a klopidoгрél esetén. Ezek közül a vérzés volt a leggyakoribb olyan mellékhatás mindkét készítménynél, amely a vizsgált gyógyszer alkalmazásának megszakításához vezetett (2,5% a prasugrel és 1,4% a klopidoгрél esetén).

Vérzés

Nem koronária artéria bypass graft műtét (CABG) kapcsán létrejövő vérzés

A TRITON-vizsgálatban a nem CABG-hez kapcsolható vérzések gyakoriságát az 1. táblázat mutatja. A nem CABG műtéthez kapcsolható súlyos vérzések előfordulása (beleértve az életveszélyes és a letális kimenetelűeket is) csakúgy, mint a TIMI minor vérzések gyakorisága statisztikailag szignifikánsan nagyobb volt azon egyéneknél, akiket prasugrellel kezeltek, mint akiket klopidoegréllal, az UA/NSTEMI és a teljes ACS csoportban. A STEMI populációban nem mutatkozott szignifikáns különbség. A spontán vérzés leggyakoribb helye a gyomor-bél traktus volt (1,7% arányban a prasugrel és 1,3% arányban a klopidoegrél esetében), a provokált vérzés leggyakoribb lokalizációja az artéria punkció helye volt (1,3% arányban a prasugrel és 1,2% arányban a klopidoegrél esetében).

1. táblázat: nem CABG-hez kapcsolódó vérzések incidenciája^a (betegek %-a)

Esemény	Össz ACS		UA/NSTEMI		STEMI	
	Prasugrel ^b +ASA (N = 6741)	Klopidoegrél ^b +ASA (N = 6716)	Prasugrel ^b +ASA (N = 5001)	Klopidoegrél ^b +ASA (N = 4980)	Prasugrel ^b +ASA (N = 1740)	Klopidoegrél ^b +ASA (N = 1736)
TIMI major vérzés ^c	2,2	1,7	2,2	1,6	2,2	2,0
Életet veszélyeztető ^d	1,3	0,8	1,3	0,8	1,2	1,0
Letális	0,3	0,1	0,3	0,1	0,4	0,1
Tünettel járó ICH ^e	0,3	0,3	0,3	0,3	0,2	0,2
Pozitív inotróp szert igénylő	0,3	0,1	0,3	0,1	0,3	0,2
Sebészi beavatkozást igénylő	0,3	0,3	0,3	0,3	0,1	0,2
Transzfúziót igénylő (≥4 egység)	0,7	0,5	0,6	0,3	0,8	0,8
TIMI minor vérzés ^f	2,4	1,9	2,3	1,6	2,7	2,6

a Központilag megítélt esetek, amelyek a Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) Study Group kritériumai alapján kerültek meghatározásra.

b Egyéb standard kezeléseket alkalmaztak, amennyiben szükséges volt.

c Bármely intrakraniális vérzés, vagy bármely klinikailag nyilvánvaló vérzés a hemoglobin ≥ 5 g/dl-nél nagyobb mértékű csökkenésével.

d Az életet veszélyeztető vérzés a TIMI major vérzés-alcsoportban van, és tartalmazza a lentebb külön bekezdésekben felsorolt típusokat. A betegek egynél több sorba is tartozhatnak.

e ICH= intrakraniális vérzés.

f Klinikailag nyilvánvaló vérzés a hemoglobin 3 g/dl-nél nagyobb, de 5 g/dl-nél kisebb csökkenésével.

75 éves- és ennél idősebb betegek

A 3. fázisú klinikai vizsgálatban a nem CABG műtéthez kapcsolódó TIMI major és minor vérzések aránya két korcsoportban a következő volt:

Kor	Prasugrel	Klopidogrel
≥75 év (N=1785)	9,0% (1,0% letális)	6,9% (0,1% letális)
<75 év (N=11672)	3,8% (0,2% letális)	2,9% (0,1% letális)

60 kg-nál kisebb testtömegű betegek

A 3. fázisú klinikai vizsgálatban a nem CABG műtéthez kapcsolódó major és minor vérzések aránya két testtömeg-csoportban a következő volt:

Testtömeg	Prasugrel	Klopidogrel
<60 kg (N=664)	10,1% (0% letális)	6,5% (0,3% letális)
≥60 kg (N=12672)	4,2% (0,3% letális)	3,3% (0,1% letális)

60 kg-nál nagyobb testtömegű és 75 évesnél fiatalabb betegeknél a nem CABG műtéthez kapcsolódó súlyos-és enyhe fokú vérzés gyakorisága 3,6% volt a prasugrel és 2,8% a klopidogrel esetén, a végzetes kimenetelű vérzés gyakorisága pedig 0,2% volt a prasugrel- és 0,1% a klopidogrel esetében.

CABG műtéthez kapcsolódó vérzés

A 3. fázisú klinikai vizsgálatban 437 betegnél végeztek CABG műtétet a vizsgálat ideje alatt. Ezen betegeknél a CABG-hez kapcsolódó TIMI major és minor vérzések gyakorisága 14,1% volt a prasugrel- és 4,5% a klopidogrel-csoportban. A prasugrellel kezelt betegek magasabb vérzéses szövődményi kockázata a vizsgált gyógyszer legutolsó adagja után 7 napig állt fenn. Azoknál a betegeknél, akik a CABG műtét előtti 3 napon belül még megkapták tienopiridin adagjukat, a TIMI major- és minor vérzés aránya 26,7% volt a prasugrel-csoportban (45 betegből 12), míg 5% a klopidogrel-csoportban (60 betegből 3). Azon betegeknél, akik a tienopiridin utolsó adagját a CABG műtét előtti 4-7 nap közötti időben kapták meg, a gyakoriság 11,3%-ra csökkent (80 betegből 9) a prasugrel-csoportban és 3,4%-ra (89 betegből 3) a klopidogrel-csoportban. A CABG-hez kapcsolódó vérzés gyakorisága hasonló volt a két kezelési csoportban több mint 7 nappal a gyógyszer abbahagyása után (lásd 4.4 pont).

b. A mellékhatások táblázatos összefoglalása

A 2. táblázat összegzi a TRITON-vizsgálat során észlelt, illetve a spontán jelentett vérzéses és nem vérzéses mellékhatásokat gyakoriság és szervrendszer szerint csoportosítva. A gyakoriság az alábbiak szerint került meghatározásra:

Nagyon gyakori (≥1/10); gyakori (≥1/100 – <1/10); nem gyakori (≥1/1000 – <1/100); ritka (≥1/10 000 – <1/1000); nagyon ritka (<1/10 000); nem ismert (a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg).

2. táblázat: Vérzéses és nem vérzéses mellékhatások

Szervrendszer	Gyakori	Nem gyakori	Ritka	Nem ismert
<i>Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek</i>	Anaemia		Thrombocytopaenia	Thromboticus thrombocytopaeniás purpura (TTP) -lásd 4.4 pont
<i>Immunrendszeri betegségek és tünetek</i>		Túlérzékenység, beleértve az angiooedemát		
<i>Szembetegségek és szemészeti tünetek</i>		Szem-bevérzés		
<i>Érbetegségek és tünetek</i>	Haematoma			
<i>Légzőrendszeri mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek</i>	Orrvérzés	Haemoptysis		
<i>Emésztőrendszeri betegségek és tünetek</i>	Gastro-intestinalis vérzés	Retroperitoneális vérzés Rektális vérzés Haematochezia Ínyvérzés		
<i>A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei</i>	Kiütés Ecchymosis			
<i>Vese- és húgyúti betegségek és tünetek</i>	Haematuria			
<i>Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók</i>	Az érpunkció helyén kialakult haematoma Vérzés a szúrás helyén			
<i>Sérülés, mérgezés és a beavatkozással kapcsolatos szövődmények</i>	Contusio	Beavatkozás utáni vérzés	Subcutan haematoma	

A stroke előfordulása a 3. fázisú klinikai vizsgálat során anamnézisben szereplő stroke vagy TIA mellett, illetve ezek hiánya esetén a következőképpen alakult (lásd 4.4 pont):

TIA vagy stroke az anamnézisben	Prasugrel	Klopidogréll
Igen (N=518)	6,5% (2,3% ICH*)	1,2% (0% ICH*)
Nem (N=13090)	0,9% (0,2% ICH*)	1,0% (0,3% ICH*)

* ICH = intrakraniális vérzés

4.9 Túladagolás

Az Efient túladagolása megnyúlt vérzési időhöz és következményes vérzéses szövödményekhez vezethet. Nem áll rendelkezésre adat a prasugrel farmakológiai hatásának visszafordításáról, mindazonáltal amennyiben a megnyúlt vérzési idő azonnali korrekciója szükséges, thrombocyta transfúzió és/vagy egyéb vérkészítmények adása megfontolható.

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: Thrombocyta aggregáció-gátlók, kivéve a heparint. ATC kód: B01AC22

Farmakodinámia

A prasugrel thrombocyta-aktiváció- és -aggregáció-gátló, aktív metabolitja a thrombocyták P2Y₁₂ csoportú ADP-receptoraihoz irreverzibilisen kötődve fejt ki hatását. Minthogy a thrombocyták részt vesznek az atherosclerosis trombotikus szövödményeinek kialakításában és/vagy kifejlődésében, a thrombocyta funkció gátlása csökkentheti a kardiovaszkuláris események előfordulásának gyakoriságát, mint amilyen a halál, a szívinfarktus vagy a stroke.

A prasugrel 60 mg-os telítő adagát követően az ADP által indukált thrombocytaaggregáció 5 µM ADP esetén 15 perc után, 20 µM ADP esetén 30 perc után következik be. Az ADP által indukált thrombocytaaggregáció prasugrellel történő gátlásának maximuma 5 µM ADP-vel 83%, 20 µM ADP-vel 79%, mindkét esetben mind egészséges egyének, mind stabil atherosclerosis mutató betegek 89%-ában lehetett elérni legalább 50%-os thrombocytaaggregáció-gátlást 1 óra alatt. A prasugrel által közvetített thrombocytaaggregáció gátlás alacsony egyének-közötti (9%) és egyéneken-belüli (12%) variabilitást mutatott mind 5 µM, mind 20 µM ADP-t alkalmazva. A thrombocytaaggregáció átlagos steady-state gátlása 74%-os és 69%-os volt az 5 µM, illetve a 20 µM ADP adag esetén és ennek elérése a 60 mg-os telítő adagot követő 10 mg fenntartó adaggal végzett 3-5 napos kezelés után következett be. Az egyének több mint 89%-ánál lehetett elérni 20%-os vagy ezt meghaladó thrombocytaaggregáció-gátlást a fenntartó kezelés során.

A prasugrel egyszeri 60 mg-os telítő adagjának alkalmazása után 7-9 nappal a thrombocytaaggregáció fokozatosan visszaállt az alapértékekre, ugyanez az egyensúlyi állapotból 5 nappal a fenntartó kezelés megszakítása után következett be.

Klopidogréll: 75 mg klopidogréll napi egyszeri, 10 napon át történő alkalmazását követően 40 egészséges egyént napi egyszeri 10 mg prasugrel-kezelésre állítottak át, 60 mg-os telítő adagot követően vagy anélkül. A thrombocytaaggregáció hasonló- vagy erősebb gátlását figyelték meg prasugrellel. Közvetlenül 60 mg-os telítő prasugrel adagra történő váltás eredményezte az erősebb thrombocyta gátlás leggyorsabb felépülését. 900 mg telítő adagban alkalmazott klopidogréll (acetilszalicilsavval együtt) adását követően 56 akut koronária szindrómás beteget kezeltek 14 napon keresztül napi egyszeri 10 mg prasugrellel vagy napi egyszeri 150 mg klopidogrélllel, majd váltottak vagy 150 mg klopidogréllre vagy 10 mg prasugrelre újabb 14 napon keresztül. A thrombocytaaggregáció nagyobb fokú gátlását figyelték meg a 10 mg prasugrelre állított betegeknél, a 150 mg klopidogrélllel kezeltékhez képest. Klopidogréll telítő adagról közvetlenül prasugrel telítő adagra történő átállításra vonatkozó adatok nem állnak rendelkezésre.

Hatásosság és biztonság akut koronária szindrómában (ACS)

A 3. fázisú TRITON vizsgálat az Efient-et (prasugrel) hasonlította össze a klopidogrélllel, melynek során mindkettőt ASA-val együtt és egyéb standard gyógyszeres terápia mellett alkalmazták. A TRITON 13608

betegre kiterjedő, nemzetközi, multicentrikus, randomizált, kettős-vak, párhuzamos csoportú vizsgálat volt. A betegeknek acut koronária szindrómájuk volt - közepes és magas rizikójú instabil angina, ST-eleváció nélküli miokardialis infarktus vagy ST-elevációval járó miokardialis infarktus - és kezelésük PCI-vel történt.

A koronária morfológia birtokában randomizálták azokat az UA/NSTEMI betegeket, akiknek tünetei az előző 72 órán belül jelentkeztek, illetve azokat a STEMI betegeket, akiknek tünetei az előző 12 óra és 14 nap között jelentkeztek. A 12 órán belüli tünetekkel jelentkező STEMI betegek, akiknél primer PCI-t terveztek, a koronária anatómia ismerete nélkül voltak randomizálhatók. Az összes beteg esetében a telítő adag adása azon időtartamon belül bármikor történhetett, amely a randomizáció és a katéteres labor elhagyása utáni 1 óra között telt el.

A prasugrellel kezelt randomizált betegek (60 mg telítő adag, melyet napi egyszeri 10 mg fenntartó adag követett) vagy a klopidozgréllal kezelt randomizált betegek (300 mg telítő adag, melyet napi egyszeri 75 mg fenntartó adag követett) középértéken 14,5 hónapig álltak kezelés alatt (maximum 15 hónap, minimálisan 6 hónap utánkövetési idővel). A betegek ASA-t is szedtek (napi egyszeri 75-325 mg-ot). A vizsgálatba való besorolást megelőző 5 napon belül bármely tienopiridin alkalmazása kizáró ok volt. Egyéb kezelések, pl. heparin és GPIIb/IIIa inhibitor alkalmazása a kezelő orvos belátása szerint történt. A betegek megközelítőleg 40%-a (a terápiás csoportok mindegyikéből) kapott GPIIb/IIIa inhibitor kezelést a PCI kiegészítéseként (nincs adat arra nézve, hogy melyik típusú GPIIb/IIIa inhibitorot alkalmazták). A betegek mintegy 98%-a (a terápiás csoportok mindegyikéből) részesült antitrombin kezelésben (heparin, alacsony molekulású heparin, bivalrudin vagy egyéb szer) a PCI direkt támogatásaként.

A vizsgálat elsődleges végpont mérőszáma a kardiovaszkuláris eredetű halál bekövetkeztének, a nem letális miokardialis infarktusnak, vagy a nem letális stroke-nak első előfordulási időpontja volt. Minden ACS populáció (kevert UA/NSTEMI és STEMI csoport) összesített végpontjának elemzése kontingens volt a prasugrel UA/NSTEMI csoportban kimutatott statisztikai előnyével a klopidozgréllal összehasonlítva ($p < 0,05$).

A teljes ACS betegcsoport: Az Efiént hatásosabbnak mutatkozott, mint a klopidozgrél mind az elsődleges kombinált végpontok, mind az előre meghatározott szekunder végpontok tekintetében, beleértve a sztent trombólízisokat (lásd 3. táblázat). A prasugrel előnye az első három napban láthatóvá vált és maradt is a vizsgálat befejeztéig. A nagyobb hatásosság együtt járt a súlyos vérzések számának emelkedésével (lásd 4.4 és 4.8 pont). A betegcsoport 92% fehérbőrű, 26%-a nő és 39%-a 65 éves vagy annál idősebb volt. A prasugrel előnye független volt egyéb akut- és hosszútávú kardiovaszkuláris kezelésektől, beleértve a heparint/alacsony molekulású heparint, bivalrudint, intravénás GPIIb/IIIa inhibitorokat, lipidcsökkentő gyógyszereket, béta blokkolókat és ACE-gátlókat. A prasugrel hatásossága független volt az ASA adagjától (75-325 mg, naponta egyszer). Orális antikoagulánsok, nem a vizsgálatba tartozó egyéb thrombocita gátlók és krónikus nemszteroid gyulladásgátlók alkalmazása a TRITON-vizsgálat során nem volt megengedett. A teljes ACS populációban a prasugrelhez a kardiovaszkuláris eredetű halál, a nem halálos miokardialis infarktus és a nem halálos stroke ritkább előfordulása társult, összevetve a klopidozgréllal, tekintet nélkül olyan alapvető sajátosságokra, mint a kor, a nem, a testtömeg, a földrajzi elhelyezkedés, a GPIIb/IIIa inhibitorok alkalmazása és a sztent típusa. Az előny oka elsősorban a nem halálos miokardialis infarktusok számának jelentős csökkenése volt (lásd 3. táblázat). A diabéteszes betegeknél mind a primer, mind a szekunder összesített végpontok száma szignifikánsan csökkent.

A prasugrel megfigyelt előnye kisebb volt 75 éves vagy annál idősebb betegeknél, mint a 75 év alatti betegeknél. 75 éves vagy annál idősebb betegeknél a vérzés kockázata nagyobb volt, beleértve a végzetes kimenetelűeket is (lásd 4.2, 4.4 és 4.8 pont). Azon 75 éves vagy annál idősebb betegek közé, akiknél a prasugrel megfigyelt előnye nyilvánvalóbb volt, azok tartoztak, akiknek diabéteszük, ST-elevációval járó miokardialis infarktusuk (STEMI), magasabb sztent trombólízis kockázatuk illetve ismétlődő eseményeik voltak.

Azon betegeknél, akiknél az anamnézisben a prasugrel-terápia előtt 3 hónapnál régebben TIA vagy ischaemiás stroke szerepelt, nem történt csökkenés a primer összesített végpontok tekintetében.

3. táblázat: A betegek kimeneteli eseményei a TRITON primer vizsgálatban

	Prasugrel +ASA	Klopidogréll +ASA	Kockázati arány (hazard ratio, HR) (95% CI)	p-érték
Kimeneteli események				
Összes akut koronária szindróma	(N = 6813) %	(N = 6795) %		
Primer összesített kimeneteli események Kardiovaszkuláris (CV) halál, nem halálos MI, nem halálos stroke	9,4	11,5	0,812 (0,732, 0,902)	<0,001
Primer egyéni kimeneteli események				
CV halál	2,0	2,2	0,886 (0,701, 1,118)	0,307
Nem halálos MI	7,0	9,1	0,757 (0,672, 0,853)	<0,001
Nem halálos stroke	0,9	0,9	1,016 (0,712, 1,451)	0,930
Instabil AP/NSTEMI				
Primer összesített kimeneteli események	(N = 5044) %	(N = 5030) %		
Kardiovaszkuláris (CV) halál, nem halálos MI, nem halálos stroke	9,3	11,2	0,820 (0,726, 0,927)	0,002
CV halál	1,8	1,8	0,979 (0,732, 1,309)	0,885
Nem halálos MI	7,1	9,2	0,761 (0,663, 0,873)	<0,001
Nem halálos stroke	0,8	0,8	0,979 (0,633, 1,513)	0,922
STEMI				
Primer összesített kimeneteli események	(N = 1769) %	(N = 1765) %		
Kardiovaszkuláris (CV) halál, nem halálos MI, nem halálos stroke	9,8	12,2	0,793 (0,649, 0,968)	0,019
CV halál	2,4	3,3	0,738 (0,497, 1,094)	0,129
Nem halálos MI	6,7	8,8	0,746 (0,588, 0,948)	0,016
Nem halálos stroke	1,2	1,1	1,097 (0,590, 2,040)	0,770

A teljes ACS csoportban a szekunder végpontok mindegyikének vizsgálata a prasugrel szignifikáns előnyét ($p < 0,001$) mutatta a klopidogrélllel szemben. Ezek közé tartozott a bizonyított vagy valószínűsített sztent trombozisz a vizsgálat végén (0,9% vs 1,8%; HR 0,498; CI 0,364, 0,683); a CV halál, a nem halálos MI vagy sürgető cél artéria revaszkularizáció 30 napon belül (5,9% vs 7,4%; HR 0,784; CI 0,688, 0,894); a bármely okból bekövetkezett halál, a nem halálos MI, a nem halálos stroke a vizsgálat folyamán (10,2% vs 12,1%; HR 0,831; CI 0,751, 0,919); a CV halál, a nem halálos MI, a nem halálos stroke vagy kardiális ischaemiás történés miatti kórházi kezelés a vizsgálat folyamán (11,7 % vs 13,8%; HR 0,838; CI 0,762, 0,921). Az összes eredetű halálozás elemzése nem mutatott jelentős különbséget a prasugrel és a

klopidogréll között a teljes ACS csoportban (2,76% vs 2,90%), az instabil AP/NSTEMI csoportban (2,58% vs 2,41%) és a STEMI csoportban (3,28% vs 4,31%).

A prasugrel-kezeléshez a sztent trombózisok számának 50%-os csökkenése társult a 15 hónapos követési időszak során. A sztent trombózisok számának csökkenését az Efient-kezelés során mind a korai, mind a 30 napon túli előfordulást illetően megfigyelték, a tisztán fém- és a gyógyszerkibocsátó sztentek esetén egyaránt.

Azon betegeknél, akik túléltek egy ischaemiás eseményt, a prasugrelhez az újabb primer végpont események számának csökkenése társult (7,8% a prasugrel vs 11,9% a klopidogréll esetén).

Bár a vérzések száma nőtt a prasugrel-kezelés mellett, a kombinált végpont események elemzése – a bármely okból bekövetkezett halál, a nem halálos miokardialis infarktus, a nem halálos stroke és a nem CABG műtéthez kapcsolható TIMI major vérzés – az Efient-re nézve volt kedvező a klopidogrélllel összehasonlítva (kockázati arány 0,87; 95% CI, 0,79 – 0,95; p=0,004). A TRITON-vizsgálatban minden 1000 Efient-tel kezelt betegből 22-vel kevesebb beteg szenvedett miokardialis infarktust, illetve a nem CABG műtéthez kapcsolható TIMI major vérzés 5 esettel többször fordult elő, mint a klopidogrélllel kezeltéknél.

Egy farmakodinámiás/farmakogenomikai vizsgálat (melyet 720 ázsiai, akut koronária szindrómás, PCI-n átesett beteg bevonásával végeztek) eredményei azt igazolták, hogy a prasugrellel nagyobb mértékű thrombocyt-gátlást értek el, mint a klopidogrélllel, és a prasugrel 60 mg-os telítő adag/10 mg-os fenntartó adag megfelelő adagolás olyan ázsiai egyéneknél, akiknek testtömege legalább 60 kg, és akik 75 évesnél fiatalabbak (lásd 4.2 pont).

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

A prasugrel un. „prodrug”, amely *in vivo* gyorsan metabolizálódik aktív metabolittá és inaktív metabolitokká. Az aktív metabolit expozíció (AUC) mérsékelten alacsony egyének-közötti (27%) és egyéneken-belüli (19%) variabilitást mutat. A prasugrel farmakokinetikája hasonló egészséges egyéneken, stabil atherosclerotikus betegeknél és a perkután koronária intervencióban részesülő betegeknél.

Felszívódás

A prasugrel felszívódása és lebomlása gyors, az aktív metabolit a plazma csúcskoncentrációt hozzávetőleg 30 perc alatt éri el. Az aktív metabolit expozíciója (AUC) arányosan emelkedik a terápiás dózistartományban. Egy egészséges egyéneken végzett vizsgálat során az aktív metabolit AUC-t nem befolyásolta a magas zsír- és magas kalóriatartalmú táplálkozás, azonban a C_{max} 49%-kal csökkent és a csúcskoncentráció elérésének ideje (T_{max}) 0,5-ről 1,5 órára nőtt. A TRITON-vizsgálatban az Efient alkalmazása étkezéstől függetlenül történt. Ezért az Efient étkezéstől függetlenül alkalmazható; mindazonáltal a leggyorsabb hatáskezdet a prasugrel telítő adag éhgyomorra történő bevételekor valósul meg (lásd 4.2 pont).

Eloszlás

Az aktív metabolit humán szérumalbuminhoz való kötődése (4%-os pufferelt oldatban) 98% volt.

Lebomlás

Per os alkalmazást követően a prasugrel a plazmában nem mutatható ki. A bélben gyorsan tiolaktonná hidrolizálódik, mely a citokróom P450 metabolizmus egyetlen lépésében, elsősorban a CYP3A4 és a CYP2B6 által és kisebb mértékben a CYP2C9 és a CYP2C19 által alakul át aktív metabolittá. Az aktív metabolit S-metiláció- vagy ciszteinnel történő konjugáció során tovább bomlik két inaktív vegyületre.

Egészséges egyéneknél, stabil atherosclerotikus betegeknek és Efiént-kezelésben részesülő akut koronária szindrómás betegeknek a CYP3A5, CYP2B6, CYP2C9, vagy CYP2C19 genetikai variációinak nem volt számottevő hatása a prasugrel farmakokinetikájára, vagy a thrombocytáaggregáció gátlására.

Kiürülés

A prasugrel dózis megközelítőleg 68%-a a vizelettel és 27%-a a széklettel választódik ki, inaktív metabolitok formájában. Az aktív metabolit féleletideje mintegy 7,4 óra (2-15 óra között).

Speciális populációk

Időskorúak: 20 és 80 év közötti egészséges egyének egyik vizsgálatában az életkornak nem volt jelentős hatása a prasugrel farmakokinetikájára vagy thrombocytáaggregáció-gátló hatására. A nagy 3. fázisú klinikai vizsgálatban az aktív metabolit átlagos becsült expozíciója (AUC) 19%-kal volt magasabb a nagyon idős (75 éves vagy idősebb) betegeknek, mint a 75 évnél fiatalabbaknak. A prasugrelt óvatosan kell alkalmazni 75 éves vagy idősebb korban a vérzéses szövődmények kockázatának lehetősége miatt ebben a populációban (lásd 4.2 és 4.4 pont).

Májkárosodás: Nem szükséges dózismódosítás enyhén vagy közepesen károsodott májfunkciójú betegek esetében (Child Pugh A és B osztály). A prasugrel farmakokinetikája vagy a thrombocytá funkcióra gyakorolt gátló hatása hasonló mind enyhén vagy közepesen károsodott májfunkciójú betegeknek, mind egészséges egyéneknek. Nem vizsgálták a prasugrel farmakokinetikáját és farmakodinámiáját súlyos májkárosodásban szenvedő betegeknek. Súlyos májkárosodás esetén a prasugrelt nem szabad alkalmazni (lásd 4.3 pont).

Vesekárosodás: Nem szükséges dózismódosítás vesekárosodott betegeknek, beleértve a végállapotú vesebetegségben szenvedőket (ESRD). A prasugrel farmakokinetikája vagy a thrombocytá funkcióra gyakorolt gátló hatása hasonló a közepes fokú vesekárosodásban szenvedő (GFR 30-<50 ml/min/1,73m²) és az egészséges egyének esetében. A prasugrel által mediált thrombocytáaggregáció gátlás hasonló volt mind hemodialízist igénylő végállapotú vesebetegek, mind egészséges egyének összehasonlításakor, jóllehet az aktív metabolit C_{max} és AUC-értékei 51%-kal illetve 42%-kal csökkentek végstádiumú vesebetegekben.

Testtömeg: A prasugrel aktív metabolitjának átlagos expozíciója (AUC) hozzávetőlegesen 30-40%-kal magasabb egészséges egyéneknek és 60 kg-nál kisebb testtömegű betegekben, mint a 60 kg-os vagy annál nagyobb testtömegűek esetén. A prasugrelt óvatosan kell alkalmazni a 60 kg-nál alacsonyabb testtömegű betegeknek a vérzéses szövődmények kockázatának lehetősége miatt ebben a populációban (lásd 4.4 pont).

Etnikai sajátosságok: A klinikai farmakológiai vizsgálatokban a testtömegre vonatkoztatott korrekció után az aktív metabolit AUC értéke mintegy 19%-kal magasabb volt kínai, japán és koreai egyéneknek, a fehérbőrűekhez képest, ami túlnyomórészt a 60 kg alatti ázsiai betegeknek kialakult magasabb expozícióval volt kapcsolatos. A kínai, japán és koreai egyének között nincs különbség az expozíció tekintetében. Az afrikai és a hispán egyének expozíciója a fehérbőrűekéhez hasonló. Nem szükséges a dózis módosítása az etnikai különbözőség alapján.

Nem: Egészséges egyéneknél és a betegek körében a prasugrel farmakokinetikája hasonló volt a férfiaknak és a nőknek.

Gyermekek és serdülők: A prasugrel farmakokinetikáját és farmakodinamikáját gyermekeknek nem vizsgálták (lásd 4.2 pont).

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

A hagyományos – farmakológiai biztonságossági, ismételt dózistoxicitási, genotoxicitási, karcinogenitási, reprodukciós toxicitási – vizsgálatokból származó nem klinikai jellegű adatok azt igazolták, hogy a készítmény nem jelent különleges veszélyt az emberre.

A nem klinikai vizsgálatok során észlelt hatásokat csak a maximális humán expozíciót jóval meghaladónak tartott expozíciónál figyelték meg, melyeknek a klinikai alkalmazás szempontjából csekély a jelentősége.

Patkányon és nyúlön végzett, embrionális- és magzati fejlődésre vonatkozó toxicitási vizsgálatok nem bizonyítottak a prasugrel következtében kialakuló fejlődési rendellenességeket. Igen magas adag alkalmazásakor (az ajánlott napi humán fenntartó adag 240-szeresénél nagyobb értékek esetén, mg/m² alapon számolva), amely már az anyai testtömegre és/vagy a táplálékfogyasztásra is hatással volt, az utódok testtömegének mérsékelt csökkenése volt megfigyelhető a kontrollokéhoz képest. Pre- és posztnatális patkánykísérletekben az anyaállatok kezelése nem volt hatással az utódok viselkedési vagy reprodukciós fejlődésére az ajánlott napi humán fenntartó adag 240-szeres expozíciója mellett (mg/m²-re számítva).

Nem figyelték meg a hatóanyaggal kapcsolatba hozható daganatokat egy 2-éves patkánykísérlet során, amelyben az ajánlott humán terápiás expozíciót több mint 75-ször meghaladó prasugrel expozíciót alkalmaztak (a keringő aktív- és főbb humán metabolitok plazma expozíciója alapján). Daganatos folyamatok (hepatocelluláris adenomák) növekvő előfordulását figyelték meg magas dózissal (a humán expozíció több mint 75-szörösének) 2 évig kitett egerekben, amelyet a prasugrel által kiváltott enzimidukciónak tudtak be. A májdaganatok és a készítmény által kiváltott enzimidukció rágszálókra jellemző társulása az irodalomban jól dokumentált. A májdaganatok számának növekedése egérben a prasugrel alkalmazás során nem tekinthető lényeges humán kockázatnak.

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

Tabletta mag:
Mikrokristályos cellulóz
Mannit (E421)
Kroszkarmellóz-nátrium
Hipromellóz (E464)
Magnézium-sztearát

Filmbevonat:
Laktóz-monohidrát
Hipromellóz (E464)
Titán-dioxid (E171)
Triacetin (E1518)
Sárga vasoxid (E172)
Talkum

6.2 Inkompatibilitások

Nem értelmezhető.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

2 év.

6.4 Különleges tárolási előírások

Ez a gyógyszer nem igényel különleges tárolást. A fénytől és a nedvességtől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

14, 28, 30, 30 (x1), 56, 84, 90 (x1) és 98 tableta buborékfóliában, faltkartonban.

Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések és egyéb, a készítmény kezelésével kapcsolatos információk

Nincsenek különleges előírások.

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

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

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

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

9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/ MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA

2009. február 25.

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

{ ÉÉÉÉ/HH }

1. A GYÓGYSZER MEGNEVEZÉSE

Efient 10 mg filmtabletta

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

10 mg prasugrel (hidroklorid formájában) tablettánként.
Segédanyag: A tabletta 2,1 mg laktózt tartalmaz.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Filmtabletta (tabletta).

Drapp színű és kettős nyíl alakú tabletta, egyik oldalán „10 MG”, a másik oldalán „4759” mélynyomású jelzéssel.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

Az Efient - acetilszalicilsav (ASA) kezeléssel kombinálva - az atherothrombotikus események prevenciójára javallt akut koronária szindrómában (azaz instabil angina pectoris, ST-eleváció nélküli miokardialis infarktusban [UA/NSTEMI] vagy ST-elevációval járó miokardialis infarktusban [STEMI]) szenvedő betegeknél, akik primer- vagy halasztott perkután koronária intervencióban (PCI) részesülnek.

További információkért lásd az 5.1 pontot.

4.2 Adagolás és alkalmazás

Adagolás

Felnőttek

Az Efient-kezelést egyszeri 60 mg-os telítő adaggal kell elkezdni, majd napi egyszeri 10 mg-os adaggal kell folytatni. Az Efient-et szedő betegnek acetilszalicilsavat is kell szednie (napi 75-325 mg-ot).

A PCI-vel kezelt, akut koronária szindrómában (ACS) szenvedő betegeknél bármely thrombocytáaggregáció-gátló szer, beleértve az Efient-et, szedésének idő előtti felfüggesztése a trombózis megnövekedett kockázatát, miokardialis infarktust (MI) vagy a beteg halálát eredményezheti, a beteg alapbetegségének következtében. A terápiának 12 hónapon keresztül történő folytatása ajánlott, hacsak az Efient-kezelés megszakítása klinikailag nem javallt (lásd 4.4 és 5.1 pont).

75 éves és ennél idősebb betegek

Az Efient alkalmazása 75 éves és ennél idősebb betegeknél általában nem javasolt. Amennyiben a kezelőorvos által elvégzett gondos egyéni haszon/kockázat elemzést (lásd 4.4 pont) követően a kezelést szükségesnek tartják a 75 éves és ennél idősebb betegcsoportban, akkor a 60 mg-os telítő adagot követően alacsonyabb, 5 mg-os fenntartó adagot kell előírni. 75 éves és ennél idősebb betegek érzékenyebbek a vérzésre és a prasugrel aktív metabolitjának nagyobb expozíciójára (lásd 4.4, 4.8, 5.1 és 5.2 pont). Az

5 mg-os adagra vonatkozó adat csak farmakodinamikai/farmakokinetikai elemzéseken alapul és jelenleg nincsenek klinikai adatok ezen adag biztonságosságára a 75 éves és ennél idősebb betegcsoportban.

60 kg-nál alacsonyabb testtömegű betegek

Az Efient-kezelést egyszeri 60 mg-os telítő adagot követően napi egyszeri 5 mg-os adaggal kell folytatni. A 10 mg-os fenntartó adag nem ajánlott. Ennek oka a prasugrel aktív metabolitjának magasabb expozíciója és a 10 mg egyszeri napi adagban részesülő, 60 kg-nál alacsonyabb testtömegű betegek megnövekedett vérzési kockázata, összehasonlítva a 60 kg-os és efeletti testtömegű betegekkel. Az 5 mg-os adag hatásosságát és biztonságosságát prospektív módon még nem állapították meg (lásd 4.4, 4.8 és 5.2 pont).

Vesekárosodás

Vesekárosodásban szenvedő betegek esetében – beleértve a végállapotú vesebetegségben szenvedő betegeket – nem szükséges az adag módosítása (lásd 5.2 pont). Korlátozottan áll rendelkezésre terápiás tapasztalat a vesekárosodásban szenvedő betegeknél (lásd 4.4 pont).

Májkárosodás

Enyhe- ill. közepes fokú májkárosodásban szenvedő betegeknél (Child Pugh A és B csoport) nem szükséges az adag módosítása (lásd 5.2 pont). Korlátozottan áll rendelkezésre terápiás tapasztalat enyhe- ill. közepes fokú májkárosodásban szenvedő betegeknél (lásd 4.4 pont).

Gyermekek és serdülők

18 éves kor alatti gyermekeknél az Efient alkalmazása ellenjavallt, a biztonságosságra és hatásosságra vonatkozó adatok hiánya miatt.

Az alkalmazás módja

Orális alkalmazásra. Az Efient étkezés közben vagy attól függetlenül egyaránt bevehető. A 60 mg-os telítő adag éhgyomorra történő bevétele a gyógyszerhatás gyorsabb felépülését eredményezheti (lásd 5.2 pont). A tablettát nem szabad összezúzni vagy összetörni.

4.3 Ellenjavallatok

A készítmény hatóanyagával, vagy bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység.

Aktív patológiás vérzés.

A kórelőzményben szereplő stroke vagy transiens ischaemiás attack (TIA).

Súlyos májkárosodás (Child Pugh C csoport).

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

Vérzésveszély

A 3. fázisú klinikai vizsgálatban a fő kizáró kritériumok közé tartozott a fokozott vérzésveszély, az anaemia, a thrombocytopenia és a kórelőzményben szereplő kóros koagulační elváltozás. A PCI-n átesett, Efient-tel és ASA-val kezelt akut koronária szindrómás betegeknél fokozott kockázat mutatkozott a TIMI osztályozás szerinti minor és major vérzést illetően. Ezért azon betegeknél, akikenél fokozott a vérzés kockázata, az Efient alkalmazása csak akkor mérlegelhető, ha úgy vélik, hogy haszna az ischaemiás események megelőzése terén ellensúlyozza a súlyos vérzések kockázatát. Ez különösen azon betegekre vonatkozik, akik:

- életkora ≥ 75 év (lásd lejjebb)
- hajlamosak a vérzésre (pl. közelmúltbeli trauma, közelmúltbeli műtéti beavatkozás, közelmúltbeli vagy ismétlődő gastrointestinalis vérzés vagy aktív peptikus fekély következtében)
- 60 kg-nál alacsonyabb testtömegű betegek (lásd 4.2 és 4.8 pont). Ezen betegeknél a 10 mg-os fenntartó adag nem ajánlott, 5 mg-os fenntartóadagot kell alkalmazni.

- olyan gyógyszerek egyidejű alkalmazása, amelyek fokozhatják a vérzés veszélyét, beleértve az orális antikoagulánsokat, a klopidoгрélt, a nemszteroid gyulladásgátlókat (NSAID) és a fibrinolitikumokat.

Aktív vérzésben szenvedő betegeknél, akiknél az Efient farmakológiai hatásainak visszafordítása szükséges, thrombocyta transfúzió helyénvaló lehet.

Az Efient alkalmazása általában nem ajánlott 75 éves vagy annál idősebb betegeknél és csak elővigyázatosan, a kezelőorvos gondos, az egyéni kockázat/haszonra vonatkozó mérlegelését követően szabad elkezdni, amennyiben az arra utal, hogy az ischaemiás események megelőzése terén elért haszon meghaladja a súlyos vérzések kockázatát. A 3. fázisú klinikai vizsgálatban ezen betegek a vérzés – beleértve a végzetes kimenetelűeket is – nagyobb veszélyének voltak kitéve, mint a 75 év alattiak. Amennyiben alkalmazására sor kerül, 5 mg-os, alacsonyabb fenntartó adagot kell alkalmazni, a 10 mg-os fenntartó adag nem ajánlott (lásd 4,2 és 4.8 pont)

Korlátozottak a prasugrelre vonatkozó terápiás tapasztalatok vesekárosodásban szenvedő betegeknél (beleértve a végállapotú vesebetegeket), valamint közepes fokú májkárosodásban szenvedő betegeknél. Ezen betegek vérzési kockázata fokozott lehet. Ezért ezeknél a betegeknél a prasugrelt csak óvatosan lehet alkalmazni.

A betegeket fel kell világosítani arról, hogy a vérzés megállítása a megszokottnál hosszabb időt vehet igénybe, ha prasugrelt szednek (ASA-val kombinációban), valamint, hogy minden - helyét vagy időtartamát tekintve szokatlan - vérzésről számoljanak be orvosuknak.

Műtét

A betegeknél javasolni kell, hogy jelezzék orvosuknak és fogorvosuknak, hogy prasugrelt szednek, mielőtt bármilyen műtétet terveznek és mielőtt bármilyen új gyógyszert vesznek be. Amennyiben a betegnél elektív műtét történik és a thrombocytaaggregáció gátlás nem kívánatos, az Efient szedését legalább 7 nappal a műtėti beavatkozás előtt fel kell függeszteni. Növekvő (háromszoros) gyakoriságú vagy -súlyosságú vérzés léphet fel azon betegnél, akiknél koronária artéria bypass graft műtét történik a prasugrel abbahagyását követő 7 napon belül (lásd 4.8 pont). A prasugrel hasznát és kockázatát gondosan mérlegelni kell azon betegeknél, akiknél a koronária anatómia még nem tisztázott és sürgető koronária artéria bypass graft műtét jöhet szóba.

Túlérzékenység, beleértve az angiooedemát

Túlérzékenységi reakciókat (beleértve az angiooedemát) jelentettek prasugrel-kezelésben részesülő betegeknél, beleértve azokat, akiknek az anamnézisében klopidoгрélt túlérzékenységi reakció szerepel. Azoknál a betegeknél, akiknél ismert a tienopiridin-allergia, a túlérzékenység tüneteinek ellenőrzése javasolt (lásd 4.8 pont).

Thromboticus thrombocytopeniás purpura (TTP)

TTP előfordulásáról számoltak be prasugrel alkalmazása során. A TTP súlyos állapot, amely azonnali kezelést tesz szükségessé.

Laktóz

Ritkán előforduló, örökletes galaktóz-intoleranciában, Lapp laktáz-hiányban vagy glükóz-galaktóz malabszorpcióban az Efient nem szedhető.

4.5 Gyógyszerkölcsonhatások és egyéb interakciók

Warfarin: A warfarinon kívül egyéb kumarinszármazékok Efient-tel történő egyidejű alkalmazását nem vizsgálták. A vérzés fokozott kockázatának lehetősége miatt a warfarin (vagy egyéb kumarin származékok) és a prasugrel elővigyázatosan alkalmazható egyidejűleg (lásd 4.4 pont).

Nemszteroid gyulladásgátlók (NSAID): A krónikus nemszteroid gyulladásgátlókkal történő egyidejű alkalmazást nem vizsgálták. A vérzés fokozott kockázatának lehetősége miatt krónikus NSAID gyógyszerekkel történő kezelés (beleértve a COX-2 gátlókat) és az Efient elővigyázatosan alkalmazható egyidejűleg (lásd 4.4 pont).

Az Efient alkalmazható egyidejűleg a citokróm P450 enzim által metabolizálódó egyéb gyógyszerekkel (beleértve a sztatinokat) vagy azon gyógyszerekkel, amelyek a citokróm P450 enzimek induktorai vagy gátlói.

Az Efient alkalmazható egyidejűleg acetilszalicilsavval, heparinnal, digoxinnal, valamint a gyomor pH-t emelő egyéb gyógyszerekkel is, beleértve a protonpumpa gátlókat és a H₂ receptor blokkolókat. Bár nem vizsgálták specifikus interakciós vizsgálatokban, a 3. fázisú klinikai vizsgálatban az Efient-et együttesen alkalmazták alacsony molekulásúlyú heparinkészítményekkel, bivalrudinnal és glikoprotein IIb-IIIa inhibitorokkal (nincs adat a használt GP IIb-IIIa inhibitor típusáról) anélkül, hogy bárminemű klinikailag jelentős káros kölcsönhatás bebizonyosodott volna.

Egyéb gyógyszerek hatása az Efient-re:

Acetilszalicilsav: Az Efient-et az acetilszalicilsavval (ASA) együttesen kell alkalmazni. Bár lehetséges az ASA-val való, fokozott vérzési kockázathoz vezető farmakodinámiás kölcsönhatás, a prasugrel hatásosságának és biztonságosságának kimutatása ASA-val együttesen kezelt betegek esetében történt.

Heparin: A nem fracionált heparin egyszeri 100 E/kg-os bólus adagja nem módosította jelentős mértékben a prasugrel által közvetített thrombocytaaggregáció gátlást. Hasonlóképpen a prasugrel nem módosította jelentős mértékben a heparin hatását a véralvadás paramétereire. Ezért mindkét gyógyszer alkalmazható egyidejűleg. Fokozott vérzési kockázat lehetséges, ha az Efient-et heparinnal együtt alkalmazzák.

Sztatinok: Az atorvasztatin (80 mg-os napi adagban) nem módosította a prasugrel farmakokinetikáját és thrombocyta gátló hatását. Ezért a sztatinoktól, amelyek a CYP3A enzim szubsztrátjai, nem várható hatás a prasugrel farmakokinetikájára vagy a thrombocytaaggregáció gátlásra.

A gyomor pH-ját emelő gyógyszerek: A ranitidin (H₂-receptor blokkoló) vagy lanzoprazol (protonpumpa gátló) napi egyidejű alkalmazása nem változtatta meg a prasugrel aktív metabolitjának a plazmakoncentráció-idő görbe alatti területét (AUC) és a csúcskoncentráció időpontját (T_{max}), azonban csökkentette a csúcskoncentráció (C_{max}) értékét 14- illetve 29%-kal. A 3. fázisú klinikai vizsgálat során az Efient-et az egyidejű protonpumpa gátló vagy H₂-receptor blokkoló adásra való tekintet nélkül alkalmazták. A prasugrel 60 mg-os telítő adagjának alkalmazása protonpumpa-gátló egyidejű szedése nélkül a gyógyszerhatás gyorsabb felépülését eredményezheti.

CYP3A-inhibitorok: A 400 mg napi adagban alkalmazott ketokonazol - amely szelektív és hatékony CYP3A4 és CYP3A5 gátló - nem befolyásolta sem a thrombocytaaggregáció prasugrel által közvetített gátlását, sem a prasugrel aktív metabolitjának plazmakoncentráció-idő görbe alatti területét (AUC) és a csúcskoncentráció időpontját (T_{max}), azonban 34-46%-kal csökkentette a csúcskoncentráció (C_{max}) értékét. Ezért a CYP3A gátlóktól - mint az azol típusú gombaellenes szerek, HIV proteáz gátlók, klaritromicin, telitromicin, verapamil, diltiazem, indinavir, ciprofloxacín és grapefruit lé - nem várható az aktív metabolit farmakokinetikájára gyakorolt szignifikáns hatás.

Citokróm P450 induktorok: A 600 mg napi adagban alkalmazott rifampicin, amely erős CYP3A és CYP2B6 induktor, valamint CYP2C9, CYP2C19 és CYP2C8 induktor is, nem változtatta meg jelentős mértékben a prasugrel farmakokinetikáját. Ezért olyan ismert CYP3A induktoroktól, mint amilyen a

rifampicin, karbamazepin és a citokrom P450 egyéb induktoraitól nem várható az aktív metabolit farmakokinetikájára gyakorolt szignifikáns hatás.

Az Efient hatása egyéb gyógyszerekre:

Digoxin: A prasugrelnek nincs klinikailag jelentős hatása a digoxin farmakokinetikájára.

A CYP2C9 által metabolizálódó gyógyszerek: A prasugrel nem gátolta a CYP2C9-et, mivel nem befolyásolta az S-warfarin farmakokinetikáját. A vérzés megnövekedett kockázatának lehetősége miatt a warfarin és Efient csak elővigyázatosan adható együtt (lásd 4.4 pont)

A CYP2B6 enzim által metabolizálódó gyógyszerek: A prasugrel a CYP2B6 gyenge inhibitora. Egészséges egyéneknél a prasugrel 23%-kal csökkentette a hidroxibupropion, a bupropion CYP2B6 által közvetített metabolitjának expozícióját. Ez a hatás valószínűleg csak akkor okozhat gondot klinikailag, ha a prasugrelt olyan gyógyszerekkel alkalmazzák együttesen, amelyek számára a CYP2B6 az egyetlen lebontási út és terápiás ablakuk szűk (pl. ciklofoszfamid, efavirenz).

4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

Nem végeztek klinikai vizsgálatot terhes vagy szoptató nőknél.

Az állatkísérletek nem utalnak a terhességet, az embrionális/magzati fejlődést, szülést vagy a szülés utáni fejlődést közvetlenül vagy közvetett módon károsan befolyásoló hatásra (lásd 5.3 pont). Mivel az állati reprodukcióra vonatkozó vizsgálatok nem mindig jelzik előre a humán választ, a terhesség során az Efient csak akkor alkalmazható, ha az anyát érintő lehetséges előny kiegyenlíti a lehetséges magzati kockázatot.

Nem ismert, hogy a prasugrel kiválasztódik-e az emberi anyatejbe. Állatkísérletek azt mutatták, hogy a prasugrel kiválasztódik az anyatejbe. A prasugrel alkalmazása szoptatás alatt nem ajánlott.

A prasugrelnek nem volt hatása azon hím és nőstény patkányok fertilitására, amelyek az ajánlott napi humán fenntartó adag - mg/m²-re számított – 240-szeresének voltak kitéve.

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A készítménynek a gépjárművezetéshez és gépek kezeléséhez szükséges képességeket befolyásoló hatásait nem vizsgálták. A prasugrel várhatóan nem, vagy csak elhanyagolható mértékben befolyásolja a gépjárművezetéshez és gépek kezeléséhez szükséges képességeket.

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

a. A biztonságossági profil összefoglalása

A PCI-vel kezelt akut koronária szindrómás betegek esetében a biztonságosságot egy klopidoгрél-kontrollált vizsgálatban (TRITON) értékelték, melynek során 6741 beteget kezeltek prasugrellel (60 mg telítõ adaggal és napi egyszeri 10 mg-os fenntartó adaggal) középértékében 14,5 hónapos időtartam során (5802 beteget kezeltek több mint 6 hónapon keresztül, 4136 beteget kezeltek több mint egy éven keresztül). A vizsgálati gyógyszerrel történő kezelés mellékhatások miatti megszakításának aránya 7,2% volt a prasugrel és 6,3% a klopidoгрél esetén. Ezek közül a vérzés volt a leggyakoribb olyan mellékhatás mindkét készítménynél, amely a vizsgált gyógyszer alkalmazásának megszakításához vezetett (2,5% a prasugrel és 1,4% a klopidoгрél esetén).

Vérzés

Nem koronária artéria bypass graft műtét (CABG) kapcsán létrejövő vérzés

A TRITON-vizsgálatban a nem CABG-hez kapcsolható vérzések gyakoriságát az 1. táblázat mutatja. A nem CABG műtéthez kapcsolható súlyos vérzések előfordulása (beleértve az életveszélyes és a letális kimenetelűeket is) csakúgy, mint a TIMI minor vérzések gyakorisága statisztikailag szignifikánsan nagyobb volt azon egyéneknél, akiket prasugrellel kezeltek, mint akiket klopidogréllal, az UA/NSTEMI és a teljes ACS csoportban. A STEMI populációban nem mutatkozott szignifikáns különbség. A spontán vérzés leggyakoribb helye a gyomor-bél traktus volt (1,7% arányban a prasugrel és 1,3% arányban a klopidogrel esetében), a provokált vérzés leggyakoribb lokalizációja az artéria punkció helye volt (1,3% arányban a prasugrel és 1,2% arányban a klopidogrel esetében).

1. táblázat: nem CABG-hez kapcsolódó vérzések incidenciája^a (betegek %-a)

Esemény	Össz ACS		UA/NSTEMI		STEMI	
	Prasugrel ^b +ASA (N=6741)	Klopidogrel ^b +ASA (N=6716)	Prasugrel ^b +ASA (N=5001)	Klopidogrel ^b +ASA (N=4980)	Prasugrel ^b +ASA (N=1740)	Klopidogrel ^b +ASA (N=1736)
TIMI major vérzés ^c	2,2	1,7	2,2	1,6	2,2	2,0
Életet veszélyeztető ^d	1,3	0,8	1,3	0,8	1,2	1,0
Letális	0,3	0,1	0,3	0,1	0,4	0,1
Tünettel járó ICH ^e	0,3	0,3	0,3	0,3	0,2	0,2
Pozitív inotróp szert igénylő	0,3	0,1	0,3	0,1	0,3	0,2
Sebészi beavatkozást igénylő	0,3	0,3	0,3	0,3	0,1	0,2
Transzfúziót igénylő (≥4 egység)	0,7	0,5	0,6	0,3	0,8	0,8
TIMI minor vérzés ^f	2,4	1,9	2,3	1,6	2,7	2,6

a Központilag megítélt esetek, amelyek a Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) Study Group kritériumai alapján kerültek meghatározásra.

b Egyéb standard kezeléseket alkalmaztak, amennyiben szükséges volt.

c Bármely intrakraniális vérzés, vagy bármely klinikailag nyilvánvaló vérzés a hemoglobin ≥5 g/dl-nél nagyobb mértékű csökkenésével.

d Az életet veszélyeztető vérzés a TIMI major vérzés-alcsoportban van, és tartalmazza a lentebb külön bekezdésekben felsorolt típusokat. A betegek egynél több sorba is tartozhatnak.

e ICH= intrakraniális vérzés.

f Klinikailag nyilvánvaló vérzés a hemoglobin 3 g/dl-nél nagyobb, de 5 g/dl-nél kisebb csökkenésével.

75 éves- és ennél idősebb betegek

A 3. fázisú klinikai vizsgálatban a nem CABG műtéthez kapcsolódó TIMI major és minor vérzések aránya két korcsoportban a következő volt:

Kor	Prasugrel	Klopidogrel
≥75 év (N=1785)	9,0% (1,0% letális)	6,9% (0,1% letális)
<75 év (N=11672)	3,8% (0,2% letális)	2,9% (0,1% letális)

60 kg-nál kisebb testtömegű betegek

A 3. fázisú klinikai vizsgálatban a nem CABG műtéthez kapcsolódó major és minor vérzések aránya két testtömeg-csoportban a következő volt:

Testtömeg	Prasugrel	Klopidogrél
<60 kg (N=664)	10,1% (0% letális)	6,5% (0,3% letális)
≥60 kg (N=12672)	4,2% (0,3% letális)	3,3% (0,1% letális)

60 kg-nál nagyobb testtömegű és 75 évesnél fiatalabb betegeknél a nem CABG műtéthez kapcsolódó súlyos-és enyhe fokú vérzés gyakorisága 3,6% volt a prasugrel és 2,8% a klopidogrél esetén, a végzetes kimenetelű vérzés gyakorisága pedig 0,2% volt a prasugrel- és 0,1% a klopidogrél esetében.

CABG műtéthez kapcsolódó vérzés

A 3. fázisú klinikai vizsgálatban 437 betegnél végeztek CABG műtétet a vizsgálat ideje alatt. Ezen betegeknél a CABG-hez kapcsolódó TIMI major és minor vérzések gyakorisága 14,1% volt a prasugrel- és 4,5% a klopidogrél-csoportban. A prasugrellel kezelt betegek magasabb vérzéses szövődményi kockázata a vizsgált gyógyszer legutolsó adagja után 7 napig állt fenn. Azoknál a betegeknél, akik a CABG műtét előtti 3 napon belül még megkapták tienopiridin adagjukat, a TIMI major- és minor vérzés aránya 26,7% volt a prasugrel-csoportban (45 betegből 12), míg 5% a klopidogrél-csoportban (60 betegből 3). Azon betegeknél, akik a tienopiridin utolsó adagját a CABG műtét előtti 4-7 nap közötti időben kapták meg, a gyakoriság 11,3%-ra csökkent (80 betegből 9) a prasugrel-csoportban és 3,4%-ra (89 betegből 3) a klopidogrél-csoportban. A CABG-hez kapcsolódó vérzés gyakorisága hasonló volt a két kezelési csoportban több mint 7 nappal a gyógyszer abbahagyása után (lásd 4.4 pont).

b. A mellékhatások táblázatos összefoglalása

A 2. táblázat összegzi a TRITON-vizsgálat során észlelt, illetve a spontán jelentett vérzéses és nem vérzéses mellékhatásokat gyakoriság és szervrendszer szerint csoportosítva. A gyakoriság az alábbiak szerint került meghatározásra:

Nagyon gyakori ($\geq 1/10$); gyakori ($\geq 1/100 - < 1/10$); nem gyakori ($\geq 1/1000 - < 1/100$); ritka ($\geq 1/10\ 000 - < 1/1000$); nagyon ritka ($< 1/10\ 000$); nem ismert (a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg).

2. táblázat: Vérzéses és nem vérzéses mellékhatások

Szervrendszer	Gyakori	Nem gyakori	Ritka	Nem ismert
<i>Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek</i>	Anaemia		Thrombocytopaenia	Thromboticus thrombocytopaeniás purpura (TTP) -lásd 4.4 pont
<i>Immunrendszeri betegségek és tünetek</i>		Túlérzékenység, beleértve az angiooedemát		
<i>Szembetegségek és szemészeti tünetek</i>		Szem-bevérzés		
<i>Érbetegségek és tünetek</i>	Haematoma			
<i>Légzőrendszeri mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek</i>	Orrvérzés	Haemoptysis		
<i>Emésztő-rendszeri betegségek és tünetek</i>	Gastro-intestinalis vérzés	Retroperitoneális vérzés Rektális vérzés Haematochezia Ínyvérzés		
<i>A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei</i>	Kiütés Ecchymosis			
<i>Vese- és húgyúti betegségek és tünetek</i>	Haematuria			
<i>Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók</i>	Az érpunkció helyén kialakult haematoma Vérzés a szúrás helyén			
<i>Sérülés, mérgezés és a beavatkozással kapcsolatos szövődmények</i>	Contusio	Beavatkozás utáni vérzés	Subcutan haematoma	

A stroke előfordulása a 3. fázisú klinikai vizsgálat során anamnézisben szereplő stroke vagy TIA mellett, illetve ezek hiánya esetén a következőképpen alakult (lásd 4.4 pont):

TIA vagy stroke az anamnézisben	Prasugrel	Klopidogréll
Igen (N=518)	6,5% (2,3% ICH*)	1,2% (0% ICH*)
Nem (N=13090)	0,9% (0,2% ICH*)	1,0% (0,3% ICH*)

* ICH = intrakraniális vérzés

4.9 Túladagolás

Az Efient túladagolása megnyúlt vérzési időhöz és következményes vérzéses szövödményekhez vezethet. Nem áll rendelkezésre adat a prasugrel farmakológiai hatásának visszafordításáról, mindazonáltal amennyiben a megnyúlt vérzési idő azonnali korrekciója szükséges, thrombocytá transzfúzió és/vagy egyéb vérkészítmények adása megfontolható.

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: Thrombocytá aggregáció-gátlók, kivéve a heparint. ATC kód: B01AC22.

Farmakodinámia

A prasugrel thrombocytá-aktiváció- és -aggregáció-gátló, aktív metabolitja a thrombocyták P2Y₁₂ csoportú ADP-receptoraihoz irreverzibilisen kötődve fejt ki hatását. Minthogy a thrombocyták részt vesznek az atherosclerosis trombotikus szövödményeinek kialakításában és/vagy kifejlődésében, a thrombocytá funkció gátlása csökkentheti a kardiovaszkuláris események előfordulásának gyakoriságát, mint amilyen a halál, a szívinfarktus vagy a stroke.

A prasugrel 60 mg-os telítő adagát követően az ADP által indukált thrombocytáaggregáció 5 µM ADP esetén 15 perc után, 20 µM ADP esetén 30 perc után következik be. Az ADP által indukált thrombocytáaggregáció prasugrellel történő gátlásának maximuma 5 µM ADP-vel 83%, 20 µM ADP-vel 79%, mindkét esetben mind egészséges egyének, mind stabil atherosclerosis mutató betegek 89%-ában lehetett elérni legalább 50%-os thrombocytáaggregáció-gátlást 1 óra alatt. A prasugrel által közvetített thrombocytáaggregáció gátlás alacsony egyének-közötti (9%) és egyéneken-belüli (12%) variabilitást mutatott mind 5 µM, mind 20 µM ADP-t alkalmazva. A thrombocytáaggregáció átlagos steady-state gátlása 74%-os és 69%-os volt az 5 µM, illetve a 20 µM ADP adag esetén és ennek elérése a 60 mg-os telítő adagot követő 10 mg fenntartó adaggal végzett 3-5 napos kezelés után következett be. Az egyének több mint 89%-ánál lehetett elérni 20%-os vagy ezt meghaladó thrombocytáaggregáció-gátlást a fenntartó kezelés során.

A prasugrel egyszeri 60 mg-os telítő adagjának alkalmazása után 7-9 nappal a thrombocytáaggregáció fokozatosan visszaállt az alapértékekre, ugyanez az egyensúlyi állapotból 5 nappal a fenntartó kezelés megszakítása után következett be.

Klopidogrel: 75 mg klopidogrel napi egyszeri, 10 napon át történő alkalmazását követően 40 egészséges egyént napi egyszeri 10 mg prasugrel-kezelésre állítottak át, 60 mg-os telítő adagot követően vagy anélkül. A thrombocytáaggregáció hasonló- vagy erősebb gátlását figyelték meg prasugrellel. Közvetlenül 60 mg-os telítő prasugrel adagra történő váltás eredményezte az erősebb thrombocytá gátlás leggyorsabb felépülését. 900 mg telítő adagban alkalmazott klopidogrel (acetilszalicilsavval együtt) adását követően 56 akut koronária szindrómás beteget kezeltek 14 napon keresztül napi egyszeri 10 mg prasugrellel vagy napi egyszeri 150 mg klopidogrellel, majd váltottak vagy 150 mg klopidogrelre vagy 10 mg prasugrelre újabb 14 napon keresztül. A thrombocytáaggregáció nagyobb fokú gátlását figyelték meg a 10 mg prasugrelre állított betegeknél, a 150 mg klopidogrellel kezeltékhez képest. Klopidogrel telítő adagról közvetlenül prasugrel telítő adagra történő átállításra vonatkozó adatok nem állnak rendelkezésre.

Hatásosság és biztonság akut koronária szindrómában (ACS)

A 3. fázisú TRITON vizsgálat az Efient-et (prasugrel) hasonlította össze a klopidogrellel, melynek során mindkettőt ASA-val együtt és egyéb standard gyógyszeres terápia mellett alkalmazták. A TRITON 13608

betegre kiterjedő, nemzetközi, multicentrikus, randomizált, kettős-vak, párhuzamos csoportú vizsgálat volt. A betegeknek acut koronária szindrómájuk volt - közepes és magas rizikójú instabil angina, ST-eleváció nélküli miokardialis infarktus vagy ST-elevációval járó miokardialis infarktus - és kezelésük PCI-vel történt.

A koronária morfológia birtokában randomizálták azokat az UA/NSTEMI betegeket, akiknek tünetei az előző 72 órán belül jelentkeztek, illetve azokat a STEMI betegeket, akiknek tünetei az előző 12 óra és 14 nap között jelentkeztek. A 12 órán belüli tünetekkel jelentkező STEMI betegek, akiknél primer PCI-t terveztek, a koronária anatómia ismerete nélkül voltak randomizálhatók. Az összes beteg esetében a telítő adag adása azon időtartamon belül bármikor történhetett, amely a randomizáció és a katéteres labor elhagyása utáni 1 óra között telt el.

A prasugrellel kezelt randomizált betegek (60 mg telítő adag, melyet napi egyszeri 10 mg fenntartó adag követett) vagy a klopidozgréllal kezelt randomizált betegek (300 mg telítő adag, melyet napi egyszeri 75 mg fenntartó adag követett) középértéken 14,5 hónapig álltak kezelés alatt (maximum 15 hónap, minimálisan 6 hónap utánkövetési idővel). A betegek ASA-t is szedtek (napi egyszeri 75-325 mg-ot). A vizsgálatba való besorolást megelőző 5 napon belül bármely tienopiridin alkalmazása kizáró ok volt. Egyéb kezelések, pl. heparin és GPIIb/IIIa inhibitor alkalmazása a kezelő orvos belátása szerint történt. A betegek megközelítőleg 40%-a (a terápiás csoportok mindegyikéből) kapott GPIIb/IIIa inhibitor kezelést a PCI kiegészítéseként (nincs adat arra nézve, hogy melyik típusú GPIIb/IIIa inhibitor alkalmazták). A betegek mintegy 98%-a (a terápiás csoportok mindegyikéből) részesült antitrombin kezelésben (heparin, alacsony molekulású heparin, bivalrudin vagy egyéb szer) a PCI direkt támogatásaként.

A vizsgálat elsődleges végpont mérőszáma a kardiovaszkuláris eredetű halál bekövetkeztének, a nem letális miokardialis infarktusnak, vagy a nem letális stroke-nak első előfordulási időpontja volt. Minden ACS populáció (kevert UA/NSTEMI és STEMI csoport) összesített végpontjának elemzése kontingens volt a prasugrel UA/NSTEMI csoportban kimutatott statisztikai előnyével a klopidozgréllal összehasonlítva ($p < 0,05$).

A teljes ACS betegcsoport: Az Efiént hatásosabbnak mutatkozott, mint a klopidozgrél mind az elsődleges kombinált végpontok, mind az előre meghatározott szekunder végpontok tekintetében, beleértve a sztent trombólízisokat (lásd 3. táblázat). A prasugrel előnye az első három napban láthatóvá vált és maradt is a vizsgálat befejeztéig. A nagyobb hatásosság együtt járt a súlyos vérzések számának emelkedésével (lásd 4.4 és 4.8 pont). A betegcsoport 92% férfiből, 26%-a nő és 39%-a 65 éves vagy annál idősebb volt. A prasugrel előnye független volt egyéb akut- és hosszútávú kardiovaszkuláris kezelésektől, beleértve a heparint/alacsony molekulású heparint, bivalrudint, intravénás GPIIb/IIIa inhibitorokat, lipidcsökkentő gyógyszereket, béta blokkolókat és ACE-gátlókat. A prasugrel hatásossága független volt az ASA adagjától (75-325 mg, naponta egyszer). Orális antikoagulánsok, nem a vizsgálatba tartozó egyéb thrombocita gátlók és krónikus nemszteroid gyulladásgátlók alkalmazása a TRITON-vizsgálat során nem volt megengedett. A teljes ACS populációban a prasugrelhez a kardiovaszkuláris eredetű halál, a nem halálos miokardialis infarktus és a nem halálos stroke ritkább előfordulása társult, összevetve a klopidozgréllal, tekintet nélkül olyan alapvető sajátosságokra, mint a kor, a nem, a testtömeg, a földrajzi elhelyezkedés, a GPIIb/IIIa inhibitorok alkalmazása és a sztent típusa. Az előny oka elsősorban a nem halálos miokardialis infarktusok számának jelentős csökkenése volt (lásd 3. táblázat). A diabéteszes betegeknél mind a primer, mind a szekunder összesített végpontok száma szignifikánsan csökkent.

A prasugrel megfigyelt előnye kisebb volt 75 éves vagy annál idősebb betegeknél, mint a 75 év alatti betegeknél. 75 éves vagy annál idősebb betegeknél a vérzés kockázata nagyobb volt, beleértve a végzetes kimenetelűeket is (lásd 4.2, 4.4 és 4.8 pont). Azon 75 éves vagy annál idősebb betegek közé, akiknél a prasugrel megfigyelt előnye nyilvánvalóbb volt, azok tartoztak, akiknek diabéteszük, ST-elevációval járó miokardialis infarktusuk (STEMI), magasabb sztent trombólízis kockázatuk illetve ismétlődő eseményeik voltak.

Azon betegeknél, akiknél az anamnézisben a prasugrel-terápia előtt 3 hónapnál régebben TIA vagy ischaemiás stroke szerepelt, nem történt csökkenés a primer összesített végpontok tekintetében.

3. táblázat: A betegek kimeneteli eseményei a TRITON primer vizsgálatban

	Prasugrel + ASA	Klopidogrél +ASA	Kockázati arány (hazard ratio, HR) (95% CI)	p-érték
Kimeneteli események				
Összes akut koronária szindróma	(N = 6813) %	(N = 6795) %		
Primer összesített kimeneteli események Kardiovaszkuláris (CV) halál, nem halálos MI, nem halálos stroke	9,4	11,5	0,812 (0,732, 0,902)	<0,001
Primer egyéni kimeneteli események				
CV halál	2,0	2,2	0,886 (0,701, 1,118)	0,307
Nem halálos MI	7,0	9,1	0,757 (0,672, 0,853)	<0,001
Nem halálos stroke	0,9	0,9	1,016 (0,712, 1,451)	0,930
Instabil AP/NSTEMI	(N = 5044) %	(N = 5030) %		
Primer összesített kimeneteli események Kardiovaszkuláris (CV) halál, nem halálos MI, nem halálos stroke	9,3	11,2	0,820 (0,726, 0,927)	0,002
CV halál	1,8	1,8	0,979 (0,732, 1,309)	0,885
Nem halálos MI	7,1	9,2	0,761 (0,663, 0,873)	<0,001
Nem halálos stroke	0,8	0,8	0,979 (0,633, 1,513)	0,922
STEMI	(N = 1769) %	(N = 1765) %		
Primer összesített kimeneteli események Kardiovaszkuláris (CV) halál, nem halálos MI, nem halálos stroke	9,8	12,2	0,793 (0,649, 0,968)	0,019
CV halál	2,4	3,3	0,738 (0,497, 1,094)	0,129
Nem halálos MI	6,7	8,8	0,746 (0,588, 0,948)	0,016
Nem halálos stroke	1,2	1,1	1,097 (0,590, 2,040)	0,770

A teljes ACS csoportban a szekunder végpontok mindegyikének vizsgálata a prasugrel szignifikáns előnyét ($p < 0,001$) mutatta a klopidogréllel szemben. Ezek közé tartozott a bizonyított vagy valószínűsített sztent trombozisz a vizsgálat végén (0,9% vs 1,8%; HR 0,498; CI 0,364, 0,683); a CV halál, a nem halálos MI vagy sürgető cél artéria revaszkularizáció 30 napon belül (5,9% vs 7,4%; HR 0,784; CI 0,688, 0,894); a bármely okból bekövetkezett halál, a nem halálos MI, a nem halálos stroke a vizsgálat folyamán (10,2% vs 12,1%; HR 0,831; CI 0,751, 0,919); a CV halál, a nem halálos MI, a nem halálos stroke vagy kardiális ischaemiás történés miatti kórházi kezelés a vizsgálat folyamán (11,7% vs 13,8%; HR 0,838; CI 0,762, 0,921). Az összes eredetű halálozás elemzése nem mutatott jelentős különbséget a prasugrel és a

klopidrogrél között a teljes ACS csoportban (2,76% vs 2,90%), az instabil AP/NSTEMI csoportban (2,58% vs 2,41%) és a STEMI csoportban (3,28% vs 4,31%).

A prasugrel-kezeléshez a sztent trombózisok számának 50%-os csökkenése társult a 15 hónapos követési időszak során. A sztent trombózisok számának csökkenését az Efient-kezelés során mind a korai, mind a 30 napon túli előfordulást illetően megfigyelték, a tisztán fém- és a gyógyszerkibocsátó sztentek esetén egyaránt.

Azon betegeknél, akik túléltek egy ischaemiás eseményt, a prasugrelhez az újabb primer végpont események számának csökkenése társult (7,8% a prasugrel vs 11,9% a klopidrogrél esetén).

Bár a vérzések száma nőtt a prasugrel-kezelés mellett, a kombinált végpont események elemzése – a bármely okból bekövetkezett halál, a nem halálos miokardialis infarktus, a nem halálos stroke és a nem CABG műtéthez kapcsolható TIMI major vérzés – az Efient-re nézve volt kedvező a klopidrogréllal összehasonlítva (kockázati arány 0,87; 95% CI, 0,79 – 0,95; p=0,004). A TRITON-vizsgálatban minden 1000 Efient-tel kezelt betegből 22-vel kevesebb beteg szenvedett miokardialis infarktust, illetve a nem CABG műtéthez kapcsolható TIMI major vérzés 5 esettel többször fordult elő, mint a klopidrogréllal kezeltéknél.

Egy farmakodinámiás/farmakogenomikai vizsgálat (melyet 720 ázsiai, akut koronária szindrómás, PCI-n átesett beteg bevonásával végeztek) eredményei azt igazolták, hogy a prasugrellel nagyobb mértékű thrombocyt-gátlást értek el, mint a klopidrogréllal, és a prasugrel 60 mg-os telítő adag/10 mg-os fenntartó adag megfelelő adagolás olyan ázsiai egyéneknél, akiknek testtömege legalább 60 kg, és akik 75 évesnél fiatalabbak (lásd 4.2 pont).

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

A prasugrel un. „prodrug”, amely *in vivo* gyorsan metabolizálódik aktív metabolittá és inaktív metabolitokká. Az aktív metabolit expozíció (AUC) mérsékelten alacsony egyének-közötti (27%) és egyéneken-belüli (19%) variabilitást mutat. A prasugrel farmakokinetikája hasonló egészséges egyéneken, stabil atherosclerotikus betegeknél és a perkután koronária intervencióban részesülő betegeknél.

Felszívódás

A prasugrel felszívódása és lebomlása gyors, az aktív metabolit a plazma csúcskoncentrációt hozzávetőleg 30 perc alatt éri el. Az aktív metabolit expozíciója (AUC) arányosan emelkedik a terápiás dózistartományban. Egy egészséges egyéneken végzett vizsgálat során az aktív metabolit AUC-t nem befolyásolta a magas zsír- és magas kalóriatartalmú táplálkozás, azonban a C_{max} 49%-kal csökkent és a csúcskoncentráció elérésének ideje (T_{max}) 0,5-ről 1,5 órára nőtt. A TRITON-vizsgálatban az Efient alkalmazása étkezéstől függetlenül történt. Ezért az Efient étkezéstől függetlenül alkalmazható; mindazonáltal a leggyorsabb hatáskezdet a prasugrel telítő adag éhgyomorra történő bevételekor valósul meg (lásd 4.2 pont).

Eloszlás

Az aktív metabolit humán szérumalbuminhoz való kötődése (4%-os pufferelt oldatban) 98% volt.

Lebomlás

Per os alkalmazást követően a prasugrel a plazmában nem mutatható ki. A bélben gyorsan tiolaktonná hidrolizálódik, mely a citokróm P450 metabolizmus egyetlen lépésében, elsősorban a CYP3A4 és a CYP2B6 által és kisebb mértékben a CYP2C9 és a CYP2C19 által alakul át aktív metabolittá. Az aktív metabolit S-metiláció- vagy ciszteinnel történő konjugáció során tovább bomlik két inaktív vegyületre.

Egészséges egyéneknél, stabil atherosclerotikus betegeknek és Efiént-kezelésben részesülő akut koronária szindrómás betegeknek a CYP3A5, CYP2B6, CYP2C9, vagy CYP2C19 genetikai variációinak nem volt számottevő hatása a prasugrel farmakokinetikájára, vagy a thrombocytáaggregáció gátlására.

Kiürülés

A prasugrel dózis megközelítőleg 68%-a a vizelettel és 27%-a a széklettel választódik ki, inaktív metabolitok formájában. Az aktív metabolit féleletideje mintegy 7,4 óra (2-15 óra között).

Speciális populációk

Időskorúak: 20 és 80 év közötti egészséges egyének egyik vizsgálatában az életkornak nem volt jelentős hatása a prasugrel farmakokinetikájára vagy thrombocytáaggregáció-gátló hatására. A nagy 3. fázisú klinikai vizsgálatban az aktív metabolit átlagos becsült expozíciója (AUC) 19%-kal volt magasabb a nagyon idős (75 éves vagy idősebb) betegeknek, mint a 75 évnél fiatalabbaknak. A prasugrelt óvatosan kell alkalmazni 75 éves vagy idősebb korban a vérzéses szövődmények kockázatának lehetősége miatt ebben a populációban (lásd 4.2 és 4.4 pont).

Májkárosodás: Nem szükséges dózismódosítás enyhén vagy közepesen károsodott májfunkciójú betegek esetében (Child Pugh A és B osztály). A prasugrel farmakokinetikája vagy a thrombocytá funkcióra gyakorolt gátló hatása hasonló mind enyhén vagy közepesen károsodott májfunkciójú betegeknek, mind egészséges egyéneknek. Nem vizsgálták a prasugrel farmakokinetikáját és farmakodinámiáját súlyos májkárosodásban szenvedő betegeknek. Súlyos májkárosodás esetén a prasugrelt nem szabad alkalmazni (lásd 4.3 pont).

Vesekárosodás: Nem szükséges dózismódosítás vesekárosodott betegeknek, beleértve a végállapotú vesebetegségben szenvedőket (ESRD). A prasugrel farmakokinetikája vagy a thrombocytá funkcióra gyakorolt gátló hatása hasonló a közepes fokú vesekárosodásban szenvedő (GFR 30-<50 ml/min/1,73m²) és az egészséges egyének esetében. A prasugrel által mediált thrombocytáaggregáció gátlás hasonló volt mind hemodialízist igénylő végállapotú vesebetegek, mind egészséges egyének összehasonlításakor, jóllehet az aktív metabolit C_{max} és AUC-értékei 51%-kal illetve 42%-kal csökkentek végstádiumú vesebetegekben.

Testtömeg: A prasugrel aktív metabolitjának átlagos expozíciója (AUC) hozzávetőlegesen 30-40%-kal magasabb egészséges egyéneknek és 60 kg-nál kisebb testtömegű betegekben, mint a 60 kg-os vagy annál nagyobb testtömegűek esetén. A prasugrelt óvatosan kell alkalmazni a 60 kg-nál alacsonyabb testtömegű betegeknek a vérzéses szövődmények kockázatának lehetősége miatt ebben a populációban (lásd 4.4 pont).

Etnikai sajátosságok: A klinikai farmakológiai vizsgálatokban a testtömegre vonatkoztatott korrekció után az aktív metabolit AUC értéke mintegy 19%-kal magasabb volt kínai, japán és koreai egyéneknek, a fehérbőrűekhez képest, ami túlnyomórészt a 60 kg alatti ázsiai betegeknek kialakult magasabb expozícióval volt kapcsolatos. A kínai, japán és koreai egyének között nincs különbség az expozíció tekintetében. Az afrikai és a hispán egyének expozíciója a fehérbőrűekéhez hasonló. Nem szükséges a dózis módosítása az etnikai különbözőség alapján.

Nem: Egészséges egyéneknél és a betegek körében a prasugrel farmakokinetikája hasonló volt a férfiaknak és a nőknek.

Gyermekek és serdülők: A prasugrel farmakokinetikáját és farmakodinamikáját gyermekeknek nem vizsgálták (lásd 4.2 pont).

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

A hagyományos – farmakológiai biztonságossági, ismételt dózistoxicitási, genotoxicitási, karcinogenitási, reprodukciós toxicitási – vizsgálatokból származó nem klinikai jellegű adatok azt igazolták, hogy a készítmény nem jelent különleges veszélyt az emberre.

A nem klinikai vizsgálatok során észlelt hatásokat csak a maximális humán expozíciót jóval meghaladónak tartott expozíciónál figyelték meg, melyeknek a klinikai alkalmazás szempontjából csekély a jelentősége.

Patkányon és nyúlön végzett, embrionális- és magzati fejlődésre vonatkozó toxicitási vizsgálatok nem bizonyítottak a prasugrel következtében kialakuló fejlődési rendellenességeket. Igen magas adag alkalmazásakor (az ajánlott napi humán fenntartó adag 240-szeresénél nagyobb értékek esetén, mg/m² alapon számolva), amely már az anyai testtömegre és/vagy a táplálékfogyasztásra is hatással volt, az utódok testtömegének mérsékelt csökkenése volt megfigyelhető a kontrollokéhoz képest. Pre- és posztnatális patkánykísérletekben az anyaállatok kezelése nem volt hatással az utódok viselkedési vagy reprodukciós fejlődésére az ajánlott napi humán fenntartó adag 240-szeres expozíciója mellett (mg/m²-re számítva).

Nem figyelték meg a hatóanyaggal kapcsolatba hozható daganatokat egy 2-éves patkánykísérlet során, amelyben az ajánlott humán terápiás expozíciót több mint 75-ször meghaladó prasugrel expozíciót alkalmaztak (a keringő aktív- és főbb humán metabolitok plazma expozíciója alapján). Daganatos folyamatok (hepatocelluláris adenomák) növekvő előfordulását figyelték meg magas dózisnak (a humán expozíció több mint 75-szörösének) 2 évig kitett egerekben, amelyet a prasugrel által kiváltott enzimidukciónak tudtak be. A májdaganatok és a készítmény által kiváltott enzimidukció rágszálókra jellemző társulása az irodalomban jól dokumentált. A májdaganatok számának növekedése egérben a prasugrel alkalmazás során nem tekinthető lényeges humán kockázatnak.

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

Tabletta mag:
Mikrokristályos cellulóz
Mannit (E421)
Kroszkarmellóz-nátrium
Hipromellóz (E464)
Magnézium-sztearát

Filmbevonat:
Laktóz-monohidrát
Hipromellóz (E464)
Titán-dioxid (E171)
Triacetin (E1518)
Vörös vasoxid (E172)
Sárga vasoxid (E172)
Talkum

6.2 Inkompatibilitások

Nem értelmezhető.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

2 év.

6.4 Különleges tárolási előírások

Ez a gyógyszer nem igényel különleges tárolást. A fénytől és a nedvességtől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

14, 28, 30, 30 (x1), 56, 84, 90 (x1) és 98 tableta buborékfóliában, faltkartonban.

Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések és egyéb, a készítmény kezelésével kapcsolatos információk

Nincsenek különleges előírások.

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

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

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

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

9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/ MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA

2009. február 25.

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

{ ÉÉÉÉ/HH }

II. MELLÉKLET

- A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT
FELELŐS GYÁRTÁSI ENGEDÉLY JOGOSULTJA**

- B. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLYBEN FOGLALT
FELTÉTELEK**

A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÁSI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

A gyártási tételek végfelszabadításáért felelős gyártó neve és címe

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

B. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLYBEN FOGLALT FELTÉTELEK

• A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁRA NÉZVE KÖTELEZŐ FORGALMAZÁSI ÉS RENDELHETŐSÉGI FELTÉTELEK ILLETVE KORLÁTOZÁSOK

Orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer.

• FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK, TEKINTETTEL A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÁSOS HASZNÁLATÁRA

A forgalomba hozatali engedély jogosultjának továbbképzési anyagot kell biztosítani minden olyan orvos részére, aki részt vehet a betegek prasugrellel történő kezelésében. Az anyag terjesztésének formáját és módját a megfelelő tudományos társaságokkal kell megtárgyalni. A megbeszélés eredményét - és ahol kell, az anyagot – a nemzeti illetékes hatóságnak kell jóváhagynia és ezeknek rendelkezésre kell állnia a forgalomba hozatal előtt minden tagállamban.

A továbbképzési anyagnak tartalmaznia kell:

- az alkalmazási előírás másolatát
- annak kiemelését, hogy:
 - a súlyos vérzéses események gyakoribbak 75 éves és ennél idősebb betegeknél (beleértve a halálos kimenetelűeket is), illetve 60 kg-nál alacsonyabb testtömegűeknél
 - a prasugrel-kezelés 75 éves és ennél idősebb betegeknél általában nem javasolt
 - amennyiben a kezelőorvos által elvégzett gondos egyéni haszon/kockázat elemzést követően a kezelést szükségesnek tartják a 75 éves és ennél idősebb betegcsoportban, akkor a 60 mg-os telítő adagot követően alacsonyabb, 5 mg-os fenntartó adagot kell adni
 - 60 kg-nál alacsonyabb testtömegű betegeknek alacsonyabb, 5 mg-os fenntartó adagot kell adni
 - az 5 mg-os adagra vonatkozó adat csak farmakokinetikai/farmakodinamikai elemzéseken alapul és jelenleg nincsenek klinikai adatok ezen adag biztonságosságára a kockázatnak kitett alcsoportokban
- **EGYÉB FELTÉTELEK**

A biztonságos gyógyszeralkalmazás (farmakovigilancia) rendszere

A Forgalomba Hozatali Engedély Jogosultjának kötelessége biztosítani, hogy a farmakovigilancia rendszere, melynek meg kell felelni a Forgalomba Hozatali Engedély Modul 1.8.1. verziójában foglaltaknak, hozzáférhető és érvényes legyen a készítmény forgalomba helyezése előtt és mindaddig, amíg az forgalomban van.

Kockázatkezelési terv

A forgalomba hozatali engedély jogosultja vállalja, hogy a forgalomba hozatali engedély iránti kérelem 1.8.2 moduljában bemutatott kockázatkezelési terv (Risk Management Plan, RMP) 1.4 verziójának, valamint az RMP CHMP által jóváhagyott minden soron következő aktualizálásának megfelelően elvégzi a farmakovigilancia tervben leírt vizsgálatokat és további farmakovigilancia tevékenységeket.

A CHMP humán alkalmazásra szánt gyógyszerek kockázatkezelési rendszeréről kiadott tájékoztatója alapján a frissített kockázatkezelési tervet a következő időszakos gyógyszerbiztonsági jelentés (PSUR) leadásával egyidejűleg kell benyújtani.

Továbbá frissített kockázatkezelési tervet kell benyújtani:

- ha olyan információk állnak rendelkezésre, melyek kihatással lehetnek az aktuális biztonságossági specifikációra, a farmakovigilancia tervre vagy a kockázatsökkentő tevékenységekre
- egy-egy (a farmakovigilancia vagy a kockázatsökkentés szempontjából) fontos mérföldkő elérését követő 60 napon belül
- az EMEA kérésére

III. MELLÉKLET
CÍMKESZÖVEG ÉS BETEGTÁJÉKOZTATÓ

A. CÍMKESZÖVEG

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

5mg FILMTABLETTA FALTKARTONBAN

1. A GYÓGYSZER MEGNEVEZÉSE

Efient 5 mg filmtabletta
prasugrel

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

5 mg prasugrel (hidroklorid formájában) tablettánként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Laktózt tartalmaz. További információkért lásd a betegtájékoztatót.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

14 filmtabletta
28 filmtabletta
30x1 filmtabletta
56 filmtabletta
84 filmtabletta
90x1 filmtabletta
98 filmtabletta
30 filmtabletta

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!
Szájon át történő alkalmazásra.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

A fénytől és a nedvességtől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN**11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME**

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

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

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

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL

Orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer.

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK**16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

Efient 5 mg

A BUBORÉKFÓLIÁN VAGY A SZALAGFÓLIÁN MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK

5 mg FILMTABLETTA, BUBORÉKFÓLIA

1. A GYÓGYSZER MEGNEVEZÉSE

Efient 5 mg filmtabletta
Prasugrel

2. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE

Lilly

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

5. EGYÉB INFORMÁCIÓK

H, K, SZE, CS, P, SZO, V

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

10 mg FILMTABLETTA FALTKARTONBAN

1. A GYÓGYSZER MEGNEVEZÉSE

Efient 10 mg filmtabletta
prasugrel

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

10 mg prasugrel (hidroklorid formájában) tablettánként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Laktózt tartalmaz. További információkért lásd a betegtájékoztatót.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

14 filmtabletta
28 filmtabletta
30x1 filmtabletta
56 filmtabletta
84 filmtabletta
90x1 filmtabletta
98 filmtabletta
30 filmtabletta

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!
Szájon át történő alkalmazásra.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

A fénytől és a nedvességtől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN**11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME**

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

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

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

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL

Orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer.

16. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK**16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

Efient 10 mg

A BUBORÉKFÓLIÁN VAGY A SZALAGFÓLIÁN MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK

10 mg FILMTABLETTA, BUBORÉKFÓLIA

1. A GYÓGYSZER MEGNEVEZÉSE

Efient 10 mg filmtabletta
Prasugrel

2. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE

Lilly

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot:

5. EGYÉB INFORMÁCIÓK

H, K, SZE, CS, P, SZO, V

B. BETEGTÁJÉKOZTATÓ

BETEGTÁJÉKOZTATÓ: INFORMÁCIÓK A FELHASZNÁLÓ SZÁMÁRA

Efient 10 mg filmtabletta

Efient 5 mg filmtabletta

Prasugrel

Mielőtt elkezdené alkalmazni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegtájékoztatót.

- Tartsa meg a betegtájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon orvosához vagy gyógyszerészéhez.
- Ezt a gyógyszert az orvos Önnek írta fel. Ne adja át a készítményt másnak, mert az ő számára ártalmas lehet, még abban az esetben is, ha tünetei az Önéhez hasonlóak.
- Ha bármely mellékhatás súlyossá válik, vagy ha a betegtájékoztatóban felsorolt mellékhatásokon kívül egyéb tünetet észlel, kérjük, értesítse orvosát vagy gyógyszerészét.

A betegtájékoztató tartalma:

1. Milyen típusú gyógyszer az Efient és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók az Efient alkalmazása előtt
3. Hogyan kell alkalmazni az Efient-et?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell az Efient-et tárolni?
6. További ismeretek

1. MILYEN TÍPUSÚ GYÓGYSZER AZ EFIENT ÉS MILYEN BETEGSÉGEK ESETÉN ALKALMAZHATÓ?

Az Efient a vérlemezék ellen ható gyógyszerek csoportjába tartozik. A vérlemezék igen kicsiny sejtcsomók, amelyek a vérben keringenek. Amikor az ér károsodást szenved - például átvágásra kerül - a vérlemezék összetapadnak, hogy segítsenek a véralvadék (trombus) képzésében. Ennélfogva a vérlemezék szerepe alapvető a vérzés megállításában. Ha az alvadékok megkeményedett falú érben (verőerek) képződnek, nagy veszélyt jelenthetnek, mivel elzárhatják a vérrellátást, ami szívrohamot (szívinfarktust), szélütést vagy halált okoz. A szívet ellátó verőerekben kialakuló véralvadékok csökkenthetik a szív vérellátását is, így instabil anginát (súlyos mellkasi fájdalmat) okoznak.

Az Efient gátolja a vérlemezék összetapadását, így csökkenti a véralvadék kialakulásának esélyét.

Az Efient-et azért írták fel az Ön számára, mivel már volt szívinfarktusa vagy instabil anginája és olyan eljárással kezelték, amely megnyitja a szív elzáródott verőereit. Elképzelhető, hogy Önnek egy vagy több un. sztentet helyeztek be, amelyek nyitva tartják a szív vérellátását biztosító, előzőleg elzárt vagy beszűkült eret. Az Efient csökkenti annak a kockázatát, hogy ismételt szívinfarktust vagy szélütést szenvedjen, vagy életét veszítse ezen érelzáródásos események egyikének következtében. Kezelőorvosa előír Önnek ezen kívül acetilszalicilsavat (pl. aszpirint) is, amely szintén vérlemezke-ellenes gyógyszer.

2. TUDNIVALÓK AZ EFIENT ALKALMAZÁSA ELŐTT

Ne alkalmazza az EFIENT-et

- Ha allergiás (túlérzékeny) a prasugrelre vagy az Efient bármely egyéb összetevőjére. Az allergiás reakció felismerhető jelei lehetnek, pl.: kiütés, viszketés, arcduzzadás, ajakdagadás vagy nehézlégzés. Amennyiben ilyet észlelne, **azonnal** közölje kezelőorvosával.
- Ha olyan betegsége van, ami jelenleg vérzést okoz, mint pl. gyomor- vagy bélvérzés.
- Ha valaha szélütése vagy átmeneti agyi keringészavara (TIA) fordult elő.
- Ha súlyos májbetegsége van.

Az Efient fokozott elővigyázatossággal alkalmazható

Mielőtt elkezdené az Efient szedését, közölje orvosával, ha az alább felsoroltak valamelyike vonatkozik Önre:

- Ha Önnek fokozott a vérzési kockázata, nevezetesen:
 - 75 éves vagy idősebb. Az orvosnak 5 mg-os napi dózist kell felírnia, mivel a 75 évnél idősebbeknél nagyobb valószínűséggel fordul elő vérzéses szövődmény.
 - A közelmúltban történt súlyos sérülése.
 - A közelmúltban műtete történt (beleértve bizonyos fogászati beavatkozásokat).
 - A közelmúltbeli vagy ismétlődő vérzése volt a gyomorból vagy a belekből (pl. gyomorfekély vagy vastagbél polip).
 - Testtömege kevesebb, mint 60 kg. Ha az Ön testtömege nem éri el a 60 kg-ot, kezelőorvosának napi 5 mg Efient-et kell felírnia az Ön számára.
 - Vesebetegsége vagy közepes fokú májműködési zavara van.
 - Bizonyos típusú gyógyszereket szed (lásd alább 'Egyéb gyógyszerek szedése').
 - Műtétet terveznek (beleértve bizonyos fogászati beavatkozásokat) a következő hét nap során. Kezelőorvosa az Efient szedésének átmeneti felfüggesztését kérheti Öntől a fokozott vérzéses kockázat miatt.
- Amennyiben volt korábban allergiás (túlérzékenységi) reakciója klopidogréllre vagy bármilyen más, véralvadásgátlószerre, kérjük, közölje ezt orvosával, mielőtt elkezdenék az Efient-kezelést. Ha ezután az Efient alkalmazására kerül sor és allergiás reakciót tapasztal, amely a kiütésről, viszketésről, az arc feldagadásáról, ajakduzzanatról vagy nehézlégzésről ismerhető fel, **azonnal** közölje orvosával.

Az Efient alkalmazásának ideje alatt:

Azonnal közölje orvosával, ha Önnél ún. trombotikus trombocitopéniás purpurának (TTP) nevezett állapot lép fel, amely lázzal és bőr alatti véraláfutásokkal (melyek piros tűszúrászerű pontokként jelenhetnek meg), tisztázatlan eredetű, nagyfokú fáradtsággal vagy anélkül, zavartsággal, a bőr vagy a szemek sárga elszíneződésével jár (lásd 4. pont LEHETSÉGES MELLÉKHATÁSOK).

A kezelés ideje alatt alkalmazott egyéb gyógyszerek

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát a jelenleg vagy nemrégiben szedett egyéb gyógyszereiről, beleértve a vény nélkül kapható készítményeket, az étrendkiegészítőket és növényi gyógyszereket is. Különösen fontos, hogy közölje orvosával, ha klopidogréllal (véralvadásgátló szer), warfarinnal (véralvadásgátló) vagy fájdalom és láz kapcsán ún. "nemszteroid gyulladásgátlóval" kezelik (ilyen pl. az ibuprofen, naproxen, etoricoxib). Az Efient-tel együtt alkalmazva ezek a gyógyszerek fokozhatják a vérzés kockázatát.

Az Efient-kezelés alatt egyéb gyógyszert csak kezelőorvosa jóváhagyásával szedjen.

Az Efient egyidejű alkalmazása bizonyos ételekkel vagy italokkal

Az Efient étkezés során vagy étkezések között is bevehető.

Terhesség és szoptatás

Közölje orvosával, ha Ön terhes lett vagy teherbe szeretne esni az Efient alkalmazásának időtartama alatt. Csak akkor szedjen Efient-et, ha a kezelőorvosával megbeszéltek a kezelés lehetséges előnyeit, illetve születendő gyermekét érintő lehetséges kockázatokat.

Ha Ön szoptat, kérje ki kezelőorvosa vagy gyógyszerésze véleményét bármely gyógyszer szedése előtt.

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és gépek kezeléséhez szükséges képességekre

Nem történtek olyan vizsgálatok, amelyek az Efient gépjárművezetésre, vagy gépekkel végzett tevékenységre gyakorolt esetleges hatását tisztázták volna. Az Efient valószínűleg nem befolyásolja az Ön képességét a gépjárművezetésre vagy a gépek kezelésére.

Fontos információk az Efient egyes összetevőiről

Az EFIENT tejcukrot tartalmaz. Amennyiben kezelőorvosa korábban már figyelmeztette Önt, hogy bizonyos cukrokra érzékeny, keresse fel orvosát, mielőtt elkezdi szedni ezt a gyógyszert.

3. HOGYAN KELL ALKALMAZNI AZ EFIENT-ET?

Az Efient-et mindig az orvos által elmondottaknak megfelelően alkalmazza. Amennyiben nem biztos az adagolást illetően, kérdezze meg orvosát vagy gyógyszerészét.

Orvosa közli Önnel, hány tablettát szedjen az Efient-ből. Az Efient szokásos napi adagja 10 mg. A kezelés egyszeri 60 mg-os kezdő adaggal indul.

Ha Ön 60 kg-nál kisebb testtömegű vagy 75 évesnél idősebb, az Efient napi adagja 5 mg. Kezelőorvosa acetilszalicilsav szedését és ennek pontos adagját is előírja az Ön számára (általában 75 mg - 325 mg naponta).

Az Efient-et étkezés során és étkezések között is beveheti. A gyógyszert naponta lehetőleg azonos időben vegye be. Ne törje el vagy zúzza szét a tablettát.

Fontos, hogy tájékoztassa orvosát, fogorvosát és gyógyszerészét, hogy Ön Efient-et szed.

Az Efient gyermekeknél vagy 18 év alatti serdülőknél nem alkalmazható.

Ha az előírtnál több Efient-et alkalmazott

Lépjön azonnal kapcsolatba kezelőorvosával vagy a kórházzal, mivel súlyos vérzés kockázata állhat fenn. Mutassa meg orvosának az Efient csomagolását.

Ha elfelejtette alkalmazni az Efient-et

Amennyiben elmulasztotta bevenni a napi adagot az esedékes időben, vegye be az Efient-et, amikor az eszébe jut. Amennyiben teljesen kifelejtette a napi adagot, másnap csak a szokásos Efient adagot vegye be. Ne vegyen be kétszeres adagot egy napon. A 14, 28, 56, 84 és 98 tablettát tartalmazó kiszerezések esetén a buborékfóliára nyomtatott naptár alapján ellenőrizheti, melyik napon vette be utoljára az Efient tablettát.

Ha idő előtt abbahagyja az Efient alkalmazását

Ne hagyja abba az Efient szedését anélkül, hogy orvosával megbeszélné. Különösen fontos, hogy megbeszélje kezelőorvosával az Efient esetleges elhagyását, mivel mind a kockázatok, mind az előnyök a rendszeres alkalmazáson alapulnak.

Ha bármilyen további kérdése van a készítmény alkalmazásával kapcsolatban, kérdezze meg orvosát vagy gyógyszerészét.

4. LEHETSÉGES MELLÉKHATÁSOK

Mint minden gyógyszer, így az Efient is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek.

Ha az alábbiak közül bármelyiket észleli, **haladéktalanul** lépjen kapcsolatba kezelőorvosával:

- Karjának, lábának vagy arcának hirtelen zsibbadása vagy gyengesége, különösen, ha a testnek csak az egyik oldalát érinti.
- Hirtelen zavartság, nehézség a beszédben vagy mások beszédének megértésében.
- Hirtelen kezdetű járási nehézség, egyensúlyvesztés vagy egyensúlyzavar.
- Hirtelen szédülés vagy ismeretlen okú hirtelen fellépő súlyos fejfájás.

A fentebb felsoroltak szélütés (sztrók) jelei lehetnek. A sztrók az Efient nem gyakori mellékhatása olyan betegeknek, akiknek soha nem volt sztrókjuk vagy átmeneti keringési zavaruk (TIA).

Azonnal közölje orvosával azt is, ha a következők bármelyikét veszi észre:

- Láz és véraláfutás a bőr alatt, melyek piros tűszúrászerű pontokként jelenhetnek meg, tisztázatlan eredetű, nagyfokú fáradtsággal vagy anélkül, zavartsággal, a bőr vagy a szemek sárga elszíneződésével (lásd 2. pont, TUDNIVALÓK AZ EFIENT ALKALMAZÁSA ELŐTT).
- Kiütés, viszketés vagy az arc feldagadása, ajak-, ill. nyelvduzzanat vagy nehézlégzés. Ezek allergiás reakció jelei lehetnek (lásd 2. pont, TUDNIVALÓK AZ EFIENT ALKALMAZÁSA ELŐTT).

Azonnal közölje orvosával, ha az alábbiak bármelyikét tapasztalja:

- Vér a vizeletében
- A végbélből történő vérzés, vér a székletben vagy fekete széklet (szurokszéklet)
- Csillapíthatatlan vérzés, pl egy vágásból

Bármely a fentiek közül vérzéssel szövődmény jele lehet, amely az Efient leggyakoribb mellékhatása. Habár nem gyakori, a súlyos vérzés életet veszélyeztető lehet.

Gyakori mellékhatások (100 beteg közül 1-10 betegnél fordul elő)

- Gyomor- vagy bélvérzés
- Injekció beadási helyéről történő vérzés
- Orrvérzés
- Bőrkiütés
- Apró vörös bevézések a bőrön (ecchymosis)
- Vervizelés
- Vérömleny (a bőr alá vagy az izomba történő bevézés, mely duzzanatot okoz)
- Alacsony hemoglobin érték vagy vörösvértestszám (vérszegénység)
- Véraláfutás

Nem gyakori mellékhatások (1000 beteg közül 1-10 betegnél fordul elő)

- Allergiás reakciók (kiütés, viszketés, ajak- ill. nyelvduzzanat vagy nehézlégzés)
- Spontán vérzés a szemből, végbélből, ínyből vagy a hasúri szervek körül
- Műtét utáni vérzés
- Vérköpés
- Vér a székletben

Ritka mellékhatások (10 000 beteg közül 1-10 betegnél fordul elő)

- Alacsony vérlemezkeszám
- Bőralatti vérömleny (duzzanatot okozó, a bőr alá történő bevézés)

Ha bármely mellékhatás súlyossá válik, vagy ha a betegtájékoztatóban felsorolt mellékhatásokon kívül egyéb tünetet észlel, kérjük, értesítse orvosát vagy gyógyszerészét.

5. HOGYAN KELL AZ EFIENT-ET TÁROLNI?

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

A buborékfólián és a dobozon feltüntetett lejárati idő után ne alkalmazza az Efient-et. A lejárati idő a megadott hónap utolsó napjára vonatkozik.

A fénytől és a nedvességtől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.

A gyógyszereket nem szabad a szennyvízzel vagy a háztartási hulladékkal együtt megsemmisíteni. Kérdezze meg gyógyszerészét, hogy szükségtelenné vált gyógyszereit miként semmisítse meg. Ezek az intézkedések elősegítik a környezet védelmét.

6. TOVÁBBI INFORMÁCIÓK

Mit tartalmaz az Efient

- A készítmény hatóanyaga a prasugrel.
Efient 10 mg: 10 mg prasugrel (hidroklorid formájában) tablettánként.
Efient 5 mg: 5 mg prasugrel (hidroklorid formájában) tablettánként.
- Egyéb összetevők: mikrokristályos cellulóz, mannit (E421), kroszkarmellóz-nátrium, hipromellóz (E464), magnézium-sztearát, laktóz-monohidrát, titán-dioxid (E171), triacetin (E1518), vörös vasoxid (csak a 10 mg-os tablettá) (E172), sárga vasoxid (E172) valamint talkum.

Milyen az Efient készítmény külleme és mit tartalmaz a csomagolás

Efient 10 mg: Drapp színű és kettős nyíl alakú tablettá, egyik oldalán "10 MG", a másik oldalán "4759" mélynyomású jelzéssel.

Efient 5 mg: Sárga színű és kettős nyíl alakú tablettá, egyik oldalán "5 MG", a másik oldalán "4760" mélynyomású jelzéssel.

Az Efient 14, 28, 30, 56, 84, 90 és 98 tablettát tartalmazó dobozban kerül forgalomba.

Nem feltétlenül mindegyik kiserelés kerül kereskedelmi forgalomba.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja

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

Gyártó:

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

A készítményhez kapcsolódó további kérdéseivel forduljon a forgalomba hozatali engedély jogosultjának helyi képviselőjéhez:

Belgique/België/Belgien

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

България

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

ΦΑΡΜΑΣΕΡΒ-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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

Lilly Hungária Kft.
Tel: + 36 1 328 5100

Malta

Charles de Giorgio Ltd.
Tel: +356 25600 500

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom

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

A betegtájékoztató engedélyezésének dátuma

A gyógyszeréről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu/>) található.