

BIJLAGE I
SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Efient 5 mg filmomhulde tabletten.

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke tablet bevat 5 mg prasugrel (als hydrochloride).

Hulpstof: elke tablet bevat 2,7 mg lactose.

Voor een volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tablet (tablet).

Gele tabletten in de vorm van een dubbele pijl, met de inscriptie "5 MG" aan de ene zijde en "4760" aan de andere zijde.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Efient, gelijktijdig toegediend met acetylsalicylzuur (ASA), is geïndiceerd voor de preventie van atherotrombotische complicaties bij patiënten met acuut coronair syndroom (d.w.z. instabiele angina pectoris [UA], myocardinfarct zonder ST-elevatie [NSTEMI] of myocardinfarct met ST-elevatie [STEMI]) die primaire of uitgestelde percutane coronaire interventie (PCI) ondergaan.

Zie rubriek 5.1 voor meer informatie.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

Volwassenen

Efient moet worden gestart met een eenmalige oplaaddosis van 60 mg en worden voortgezet met 10 mg eenmaal daags. Patiënten die Efient gebruiken, moeten daarnaast dagelijks ASA gebruiken (75 mg tot 325 mg).

Bij patiënten met acuut coronair syndroom (ACS) die met PCI worden behandeld, kan voortijdige stopzetting van een bloedplaatjesaggregatieremmer, zoals Efient, leiden tot een verhoogd risico op trombose, myocardinfarct of overlijden als gevolg van de onderliggende aandoening van de patiënt. Een behandeling van maximaal 12 maanden is aan te bevelen, tenzij stopzetting van Efient klinisch geïndiceerd is (zie rubrieken 4.4 en 5.1).

Patiënten ≥ 75 jaar

Het gebruik van Efient bij patiënten ≥ 75 jaar wordt in het algemeen niet aanbevolen. Als na een zorgvuldige en individuele baten-risicobeoordeling door de voorschrijvende arts (zie rubriek 4.4) een behandeling noodzakelijk is bij patiënten in de leeftijdsgroep ≥ 75 jaar, dan behoort na een oplaaddosis van 60 mg, een lagere onderhoudsdosis van 5 mg te worden voorgeschreven. Patiënten ≥ 75 jaar hebben een verhoogde gevoeligheid op bloedingen en een hogere blootstelling aan de actieve metabooliet van prasugrel (zie rubrieken 4.4, 4.8 en 5.2). Het bewijs voor de 5 mg dosis is enkel gebaseerd op farmacodynamische/farmacokinetische analyses, en er bestaan geen huidige klinische gegevens over de veiligheid van deze dosering bij de patiëntengroep ≥ 75 jaar.

Patiënten met een gewicht <60 kg

Efient moet worden gestart met een eenmalige oplaaddosis van 60 mg en worden voortgezet in een dosering van 5 mg eenmaal daags. De onderhoudsdosis van 10 mg wordt niet aanbevolen. Reden hiervoor is een verhoogde blootstelling aan de actieve metabooliet van prasugrel en een verhoogd risico op bloedingen bij patiënten met een lichaamsgewicht <60 kg die eenmaal daags een dosis van 10 mg gebruiken, in vergelijking met patiënten ≥ 60 kg. Werkzaamheid en veiligheid van de dosis van 5 mg zijn niet prospectief beoordeeld (zie rubrieken 4.4, 4.8 en 5.2).

Nierfunctiestoornis

Er is geen dosisaanpassing nodig voor patiënten met een gestoorde nierfunctie, onder wie patiënten met terminale nierinsufficiëntie (zie rubriek 5.2). De therapeutische ervaring bij patiënten met een gestoorde nierfunctie is beperkt (zie rubriek 4.4).

Leverfunctiestoornis

Er is geen dosisaanpassing nodig voor patiënten met een licht tot matig gestoorde leverfunctie (Child Pughklasse A en B) (zie rubriek 5.2). De therapeutische ervaring bij patiënten met een licht of matig gestoorde leverfunctie is beperkt (zie rubriek 4.4).

Kinderen en adolescenten

Efient wordt niet aanbevolen voor gebruik bij kinderen jonger dan 18 jaar vanwege het ontbreken van gegevens over veiligheid en werkzaamheid.

Wijze van toediening

Voor oraal gebruik. Efient kan met of zonder voedsel worden ingenomen. De werking kan het snelst intreden als de oplaaddosis van 60 mg prasugrel op de nuchtere maag wordt ingenomen (zie rubriek 5.2). De tablet niet breken of fijnmaken.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor het werkzame bestanddeel of voor één van de hulpstoffen.

Actieve pathologische bloedingen.

Voorgeschiedenis van cerebrovasculair accident (CVA) of transient ischaemic attack (TIA).

Ernstige leverfunctiestoornis (Child Pughklasse C).

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Bloedingsrisico

In het klinische fase 3-onderzoek waren de belangrijkste exclusiecriteria onder meer een verhoogd risico op bloedingen, anemie, trombocytopenie en een voorgeschiedenis van pathologische intracraniale bevindingen. Patiënten met acuut coronair syndroom die PCI ondergingen en met Efient en ASA werden behandeld, vertoonden een verhoogd risico op grote en kleine bloedingen volgens het TIMI-classificatiesysteem. Daarom dient gebruik van Efient bij patiënten met een verhoogd bloedingsrisico alleen te worden overwogen wanneer de voordelen met betrekking tot de preventie van ischemische complicaties zwaarwegender worden geacht dan het risico op ernstige bloedingen. Dit punt van zorg geldt in het bijzonder voor patiënten:

- ≥ 75 jaar (zie hieronder);
- met bloedingsneiging (bv. als gevolg van een recent trauma, recente operatie, recente of recidiverende gastro-intestinale bloeding of actief ulcus pepticum);
- met een lichaamsgewicht <60 kg (zie rubrieken 4.2 en 4.8). Bij deze patiënten wordt de onderhoudsdosis van 10 mg niet aanbevolen en dient een onderhoudsdosis van 5 mg te worden gebruikt;
- aan wie gelijktijdig geneesmiddelen worden toegediend die het bloedingsrisico kunnen verhogen, zoals orale antistollingsmiddelen, clopidogrel, niet-steroïde anti-inflammatoire middelen (NSAID's) en fibrinolytica.

Voor patiënten met een actieve bloeding voor wie een omkeerbaar farmacologisch effect van Efient noodzakelijk is, kan bloedplaatjestransfusie op zijn plaats zijn.

Het gebruik van Efient bij patiënten ≥ 75 jaar wordt in het algemeen niet aanbevolen en mag alleen voorzichtig worden gestart nadat een zorgvuldige en individuele baten-risicobeoordeling door de voorschrijvend arts uitwijst dat de voordelen met betrekking tot de preventie van ischemische complicaties zwaarder wegen dan het risico op ernstige bloedingen. In het klinische fase 3-onderzoek hadden deze patiënten een groter risico op bloedingen, waaronder fatale bloedingen, in vergelijking met patiënten < 75 jaar. Als Efient wordt voorgeschreven, dient een lagere onderhoudsdosis van 5 mg te worden gebruikt; de onderhoudsdosis van 10 mg wordt niet aanbevolen (zie rubrieken 4.2 en 4.8).

De therapeutische ervaring met prasugrel bij patiënten met een gestoorde nierfunctie (waaronder terminale nierinsufficiëntie) en patiënten met een matig gestoorde leverfunctie is beperkt. Deze patiënten hebben mogelijk een verhoogd bloedingsrisico. Daarom is voorzichtigheid geboden wanneer prasugrel bij deze patiënten wordt gebruikt.

Patiënten moeten erover worden geïnformeerd dat het bij gebruik van prasugrel (in combinatie met ASA) langer dan normaal kan duren voordat een bloeding stopt en dat ze elke abnormale bloeding (locatie en duur) aan de arts moeten melden.

Operatie

Patiënten moet worden geadviseerd artsen en tandartsen te vertellen dat ze prasugrel gebruiken voordat een operatie wordt gepland en voordat een nieuw geneesmiddel wordt gebruikt. Als een patiënt een electieve operatie moet ondergaan en een plaatjesaggregatieremmend effect niet wenselijk is, moet het gebruik van Efient minimaal 7 dagen voorafgaand aan de operatie worden gestaakt. Bij patiënten die na stopzetting van prasugrel binnen 7 dagen een CABG-operatie ondergaan, kan de frequentie en ernst van bloedingen verhoogd zijn (zie rubriek 4.8). De voordelen en risico's van prasugrel dienen zorgvuldig te worden afgewogen bij patiënten bij wie de coronaire anatomie niet is vastgesteld en urgente CABG tot de mogelijkheden behoort.

Overgevoeligheid, waaronder angio-oedeem

Overgevoelighedsreacties waaronder angio-oedeem zijn gerapporteerd bij patiënten die prasugrel kregen, waaronder patiënten met een voorgeschiedenis van overgevoeligheid voor clopidogrel. Geadviseerd wordt patiënten van wie bekend is dat ze een allergie hebben voor thienopyridines te monitoren op klachten van overgevoeligheid (zie rubriek 4.8).

Trombotische trombocytopenische purpura (TTP)

Er zijn gevallen van TTP gemeld bij het gebruik van prasugrel. TTP is een ernstige aandoening die direct moet worden behandeld.

Lactose

Patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen als galactose-intolerantie, lapp lactase deficiëntie of glucose-galactose malabsorptie mogen Efient niet gebruiken.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Warfarine: gelijktijdige toediening van Efient en andere cumarinederivaten dan warfarine is niet onderzocht. Vanwege de kans op een verhoogd bloedingsrisico is voorzichtigheid geboden wanneer warfarine (of andere cumarinederivaten) en prasugrel gelijktijdig worden toegediend (zie rubriek 4.4).

Niet-steroïde anti-inflammatoire middelen (NSAID's): gelijktijdige toediening met chronisch gebruikte NSAID's is niet onderzocht. Vanwege de kans op een verhoogd bloedingsrisico is voorzichtigheid geboden wanneer chronisch gebruikte NSAID's (waaronder COX-2-remmers) en EFIENT gelijktijdig worden toegediend (zie rubriek 4.4).

Efient kan wel gelijktijdig worden toegediend met geneesmiddelen die door cytochroom P450-enzymen (waaronder statinen) worden gemetaboliseerd, of met geneesmiddelen die inductoren of remmers van cytochroom P450-enzymen zijn. Ook kan Efient gelijktijdig worden toegediend met ASA, heparine, digoxine en geneesmiddelen die de pH in de maag verhogen, zoals

protonpompremmers en H₂-blokkers. Hoewel dit niet in specifieke interactiestudies is onderzocht, is Efient in het klinische fase 3-onderzoek gelijktijdig toegediend met laagmoleculairgewichtheparine, bivalirudine en GP IIb/IIIa-remmers (geen informatie beschikbaar over het gebruikte type GP IIb/IIIa-remmer) zonder aanwijzingen voor klinisch significante ongewenste interacties.

Effecten van andere geneesmiddelen op Efient

Acetylsalicylzuur: Efient dient gelijktijdig met acetylsalicylzuur (ASA) te worden toegediend. Hoewel er kans is op een farmacodynamische interactie met ASA die leidt tot een verhoogd bloedingsrisico, zijn de werkzaamheid en veiligheid van prasugrel aangetoond bij patiënten die gelijktijdig met ASA werden behandeld.

Heparine: een enkelvoudige intraveneuze bolusdosis van ongefractioneerde heparine (100 E/kg) leidde niet tot een significante verandering in de door prasugrel gemedieerde remming van de bloedplaatjesaggregatie. Prasugrel leidde evenmin tot een significante verandering in het effect van heparine op stollingsmetingen. Beide geneesmiddelen kunnen daarom gelijktijdig worden toegediend. Een verhoogd bloedingsrisico is mogelijk wanneer Efient gelijktijdig met heparine wordt toegediend.

Statinen: atorvastatine (80 mg per dag) leidde niet tot veranderingen in de farmacokinetiek en de bloedplaatjesaggregatieremmende werking van prasugrel. Daarom is het niet te verwachten dat statinen, die substraten van CYP3A zijn, effect hebben op de farmacokinetiek van prasugrel of de bloedplaatjesaggregatieremmende werking van prasugrel.

Geneesmiddelen die de pH in de maag verhogen: dagelijkse gelijktijdige toediening van ranitidine (een H₂-blokker) of lansoprazol (een protonpompremmer) leidde niet tot veranderingen in de AUC en T_{max} van de actieve metaboliet van prasugrel, maar verlaagde wel de C_{max} met respectievelijk 14% en 29%. In het klinische fase 3-onderzoek werd Efient toegediend zonder rekening te houden met gelijktijdige toediening van een protonpompremmer of H₂-blokker. De werking van prasugrel kan het snelst intreden als de oplaaddosis van 60 mg prasugrel zonder gelijktijdig gebruik van protonpompremmers wordt toegediend.

Remmers van CYP3A: ketoconazol (400 mg per dag), een selectieve en krachtige remmer van CYP3A4 en CYP3A5, had geen invloed op de door prasugrel gemedieerde remming van de bloedplaatjesaggregatie en de AUC en T_{max} van de actieve metaboliet van prasugrel, maar verlaagde wel de C_{max} met 34% tot 46%. Daarom is het niet te verwachten dat CYP3A-remmers als antimycotica uit de groep van de azoolderivaten, hiv-proteaseremmers, claritromycine, telitromycine, verapamil, diltiazem, indinavir, ciprofloxacine en grapefruitsap een significant effect hebben op de farmacokinetiek van de actieve metaboliet.

Inductoren van cytochromen P450: rifampicine (600 mg per dag), een krachtige inductor van CYP3A en CYP2B6 en een inductor van CYP2C9, CYP2C19 en CYP2C8, leidde niet tot een significante verandering in de farmacokinetiek van prasugrel. Daarom is het niet te verwachten dat bekende CYP3A-inductoren als rifampicine, carbamazepine en andere inductoren van cytochromen P450 een significant effect hebben op de farmacokinetiek van de actieve metaboliet.

Effecten van Efient op andere geneesmiddelen

Digoxine: prasugrel heeft geen klinisch significant effect op de farmacokinetiek van digoxine.

Door CYP2C9 gemetaboliseerde geneesmiddelen: prasugrel remt CYP2C9 niet, omdat het geen invloed heeft op de farmacokinetiek van S-warfarine. Vanwege de kans op een verhoogd bloedingsrisico is voorzichtigheid geboden wanneer warfarine en Efient gelijktijdig worden toegediend (zie rubriek 4.4).

Door CYP2B6 gemetaboliseerde geneesmiddelen: prasugrel is een zwakke remmer van CYP2B6. Bij gezonde proefpersonen verlaagde prasugrel de blootstelling aan hydroxybupropion, een door CYP2B6 gemedieerde metaboliet van bupropion, met 23%. Klinisch gezien is dit effect waarschijnlijk alleen

een punt van zorg wanneer prasugrel gelijktijdig wordt toegediend met geneesmiddelen waarvoor CYP2B6 de enige metabole route is en die een smal therapeutisch bereik hebben (bv. cyclofosfamide, efavirenz).

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Er is geen klinisch onderzoek uitgevoerd onder zwangere vrouwen of vrouwen die borstvoeding geven.

Dierexperimenteel onderzoek wijst uit dat er geen directe schadelijke effecten voor de zwangerschap zijn, ontwikkeling van de embryo/de foetus, de bevalling of de postnatale ontwikkeling (zie rubriek 5.3). Omdat voortplantingsonderzoek bij dieren niet altijd de respons bij de mens voorspelt, mag Efiënt tijdens de zwangerschap alleen worden gebruikt als het mogelijke voordeel voor de moeder het mogelijke risico voor de foetus rechtvaardigt.

Het is niet bekend of prasugrel bij de mens overgaat in de moedermelk. Uit experimenteel onderzoek bij dieren is gebleken dat prasugrel in de moedermelk wordt uitgescheiden. Het gebruik van prasugrel tijdens het geven van borstvoeding wordt niet aanbevolen.

Prasugrel had geen effect op de vruchtbaarheid van mannetjes- en vrouwtjesratten bij orale doses van maximaal 240 keer de aanbevolen dagelijkse onderhoudsdosis voor de mens (op basis van mg/m²).

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en van het vermogen om machines te bedienen

Er is geen onderzoek verricht met betrekking tot de effecten op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. Naar verwachting heeft prasugrel geen of verwaarloosbare invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

4.8 Bijwerkingen

a. Samenvatting van het veiligheidsprofiel

De veiligheid bij patiënten met acuut coronair syndroom die PCI ondergaan, is geëvalueerd in één clopidogrel-gecontroleerd onderzoek (TRITON) waarin 6741 patiënten werden behandeld met prasugrel (oplaaddosis 60 mg en onderhoudsdosis 10 mg eenmaal daags) gedurende de mediaan van 14,5 maand (5802 patiënten werden langer dan 6 maanden behandeld, 4136 patiënten langer dan 1 jaar). Het percentage patiënten bij wie het gebruik van het onderzoeksmiddel vanwege ongewenste voorvallen werd gestaakt, bedroeg 7,2% voor prasugrel en 6,3% voor clopidogrel. Hiervan waren voor beide geneesmiddelen bloedingen de meest voorkomende ongewenste voorvallen die leidden tot stopzetting van het onderzoeksmiddel (2,5% voor prasugrel en 1,4% voor clopidogrel).

Bloedingen

Bloedingen niet gerelateerd aan een coronaire bypassoperatie (CABG)

In tabel 1 wordt aangegeven hoe vaak patiënten in het TRITON-onderzoek een niet aan CABG gerelateerde bloeding hadden. De incidentie van niet-CABG-gerelateerde ernstige bloedingen volgens de TIMI-criteria, waaronder levensbedreigende en fatale bloedingen, alsmede van kleine bloedingen volgens de TIMI-criteria was statistisch significant hoger bij proefpersonen die met prasugrel werden behandeld in vergelijking met clopidogrel in de populaties UA/NSTEMI en Alle ACS'en. In de STEMI-populatie werd geen significant verschil gezien. De meest voorkomende locatie van een spontane bloeding was het maag-darmkanaal (1,7% met prasugrel en 1,3% met clopidogrel); de meest voorkomende locatie van een niet-spontane bloeding was de arteriële punctieplaats (1,3% met prasugrel en 1,2% met clopidogrel).

Tabel 1: Incidentie van niet-CABG-gerelateerde bloedingen^a (% van de patiënten)

Voorval	Alle ACS'en		UA/NSTEMI		STEMI	
	Prasugrel ^b + ASA (N=6741)	Clopidogrel ^b + ASA (N=6716)	Prasugrel ^b + ASA (N=5001)	Clopidogrel ^b + ASA (N=4980)	Prasugrel ^b + ASA (N=1740)	Clopidogrel ^b + ASA (N=1736)
Grote bloeding volgens TIMI-criteria ^c	2,2	1,7	2,2	1,6	2,2	2,0
Levensbedreigen ^d	1,3	0,8	1,3	0,8	1,2	1,0
Fataal	0,3	0,1	0,3	0,1	0,4	0,1
Symptomatische ICB ^e	0,3	0,3	0,3	0,3	0,2	0,2
Inotrope middelen nodig	0,3	0,1	0,3	0,1	0,3	0,2
Chirurgische interventie nodig	0,3	0,3	0,3	0,3	0,1	0,2
Transfusie nodig (≥4 eenheden)	0,7	0,5	0,6	0,3	0,8	0,8
Kleine bloeding volgens TIMI-criteria ^f	2,4	1,9	2,3	1,6	2,7	2,6

a Centraal beoordeelde voorvallen gedefinieerd volgens de criteria van de onderzoeksgroep Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI).

b Waar nodig werden ook andere standaardtherapieën toegepast.

c Elke intracraniale bloeding of elke klinisch manifeste bloeding die gepaard gaat met een hemoglobinedaling van ≥3,1 mmol/l.

d Levensbedreigende bloeding is een subcategorie van grote bloeding volgens de TIMI-criteria en omvat de eronder vermelde, ingesprongen typen. Patiënten kunnen in meer dan één rij zijn meegeteld.

e ICB=intracraniale bloeding.

f Klinisch manifeste bloeding die gepaard gaat met een hemoglobinedaling van ≥1,9 mmol/l maar <3,1 mmol/l.

Patiënten ≥75 jaar

In het klinische fase 3-onderzoek waren de percentages niet-CABG-gerelateerde grote en kleine bloedingen volgens de TIMI-criteria voor patiënten in twee leeftijdsgroepen als volgt:

Leeftijd	Prasugrel	Clopidogrel
≥75 jaar (N=1785)	9,0% (1,0% fataal)	6,9% (0,1% fataal)
<75 jaar (N=11672)	3,8% (0,2% fataal)	2,9% (0,1% fataal)

Patiënten <60 kg

In het klinische fase 3-onderzoek waren de percentages niet-CABG-gerelateerde grote en kleine bloedingen volgens de TIMI-criteria voor patiënten in twee gewichtsgroepen als volgt:

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

Bij patiënten ≥ 60 kg en < 75 jaar bedroegen de percentages niet-CABG-gerelateerde grote en kleine bloedingen volgens de TIMI-criteria 3,6% voor prasugrel en 2,8% voor clopidogrel; de percentages voor fatale bloeding waren 0,2% voor prasugrel en 0,1% voor clopidogrel.

Coronair bypassoperatie (CABG) gerelateerde bloedingen

In het klinische fase 3-onderzoek ondergingen 437 patiënten in de loop van het onderzoek een CABG. Bij deze patiënten was het percentage CABG-gerelateerde grote en kleine bloedingen volgens de TIMI-criteria 14,1% in de prasugrelgroep en 4,5% in de clopidogrelgroep. Het hogere bloedingsrisico bij proefpersonen die met prasugrel werden behandeld, hield aan tot 7 dagen na de laatste dosis van het onderzoeksmiddel. Bij patiënten die binnen 3 dagen voorafgaand aan de CABG thienopyridine ontvingen, bedroeg de frequentie van grote of kleine bloedingen volgens de TIMI-criteria 26,7% (12 van de 45 patiënten) in de prasugrelgroep tegen 5,0% (3 van de 60 patiënten) in de clopidogrelgroep. Bij patiënten die hun laatste dosis thienopyridine binnen 4 tot 7 dagen voorafgaand aan de CABG ontvingen, nam de frequentie af tot 11,3% (9 van de 80 patiënten) in de prasugrelgroep en 3,4% (3 van de 89 patiënten) in de clopidogrelgroep. Wanneer het middel langer dan 7 dagen niet was gebruikt, werd in de percentages CABG-gerelateerde bloedingen geen verschil tussen de behandelgroepen waargenomen (zie rubriek 4.4).

b. Samenvatting van de bijwerkingen in tabelvorm

Tabel 2 bevat een overzicht van de hemorragische en niet-hemorragische bijwerkingen in TRITON of die spontaan gemeld werden, ingedeeld naar frequentie en systeem/orgaanklasse. De frequenties zijn als volgt gedefinieerd:

zeer vaak ($\geq 1/10$); vaak ($\geq 1/100$ tot $< 1/10$); soms ($\geq 1/1.000$ tot $\leq 1/100$);

zelden ($\geq 1/10.000$ tot $\leq 1/1.000$); zeer zelden ($\leq 1/10.000$); niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Tabel 2: Hemorragische en niet-hemorragische bijwerkingen

Systeem/orgaanklasse	Vaak	Soms	Zelden	Niet bekend
Bloed- en lymfestelselaandoeningen	Anemie		Trombocytopenie	Trombotische trombocytopenische purpura (TTP): zie rubriek 4.4
Immuunsysteem-aandoeningen		Overgevoeligheid, waaronder angio-oedeem		
Oog-aandoeningen		Oogbloeding		
Bloedvat-aandoeningen	Hematoom			
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinum-aandoeningen	Epistaxis	Hemoptoë		
Maagdarmstelselaandoeningen	Gastro-intestinale bloeding	Retroperitoneale bloeding Rectale bloeding Haematochezia Gingivale bloeding		
Huid- en onderhuid-aandoeningen	Huiduitslag Ecchymose			
Nier- en urineweg-aandoeningen	Hematurie			

Systeem/orgaan klasse	Vaak	Soms	Zelden	Niet bekend
<i>Algemene aandoeningen en toedienings- plaatsstoornisse n</i>	Hematoom op punctieplaats Bloeding op punctieplaats			
<i>Letsels, intoxicaties en verrichtings- complicaties</i>	Contusie	Postprocedurele bloeding	Subcutaan hematoom	

Bij patiënten met of zonder voorgeschiedenis van TIA of CVA was de incidentie van CVA in het klinische fase 3-onderzoek als volgt (zie rubriek 4.4):

Voorgeschiedenis van TIA of CVA	Prasugrel	Clopidogrel
Ja (N=518)	6,5% (2,3% ICB*)	1,2% (0% ICB*)
Nee (N=13090)	0,9% (0,2% ICB*)	1,0% (0,3% ICB*)

* ICB=intracranieële bloeding.

4.9 Overdosering

Overdosering van Efiënt kan leiden tot een verlengde bloedingstijd en daaropvolgende bloedingscomplicaties. Er zijn geen gegevens beschikbaar over de omkering van het farmacologische effect van prasugrel; als echter onmiddellijke correctie van een verlengde bloedingstijd nodig is, kan transfusie van bloedplaatjes en/of andere bloedproducten worden overwogen.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische groep: Bloedplaatjesaggregatie remmer, heparine niet meegerekend. ATC-code: B01AC22.

Farmacodynamiek

Prasugrel is een remmer van bloedplaatjesactivatie en -aggregatie doordat de actieve metabooliet van prasugrel een onomkeerbare binding aangaat met de P2Y₁₂-klasse van ADP-receptoren op bloedplaatjes. Omdat bloedplaatjes een rol spelen in de initiatie en/of ontwikkeling van trombotische complicaties van atherosclerotische ziekte, kan remming van de bloedplaatjesfunctie leiden tot verlaging van het percentage cardiovasculaire voorvallen als overlijden, myocardinfarct of CVA.

Na toediening van een oplaaddosis van 60 mg prasugrel vindt remming van door ADP geïnduceerde bloedplaatjesaggregatie plaats na 15 minuten met 5 µM ADP en na 30 minuten met 20 µM ADP. De maximale remming door prasugrel van door ADP geïnduceerde bloedplaatjesaggregatie is 83% met 5 µM ADP en 79% met 20 µM ADP, waarbij in beide gevallen 89% van de gezonde proefpersonen en patiënten met stabiele atherosclerose na 1 uur ten minste 50% remming van de bloedplaatjesaggregatie bereikte. De door prasugrel gemedieerde remming van de bloedplaatjesaggregatie vertoont zowel met 5 µM als met 20 µM ADP een lage variabiliteit tussen proefpersonen (9%) en binnen proefpersonen (12%). De gemiddelde steady-state-remming van de bloedplaatjesaggregatie was respectievelijk 74% en 69% voor 5 µM ADP en 20 µM ADP, en werd bereikt na 3 tot 5 dagen toediening van de onderhoudsdosis van 10 mg prasugrel voorafgegaan door een oplaaddosis van 60 mg. Meer dan 98% van de proefpersonen had tijdens de onderhoudsdosering een aggregatieremming van ≥20%.

De bloedplaatjesaggregatie keerde na behandeling geleidelijk terug naar de uitgangswaarden: na

toediening van een enkelvoudige oplaaddosis van 60 mg prasugrel in 7 tot 9 dagen en na stopzetting van de onderhoudsdosering bij steady-state in 5 dagen.

Clopidogrel: na toediening van 75 mg clopidogrel eenmaal daags gedurende 10 dagen werden 40 gezonde proefpersonen overgezet op prasugrel 10 mg eenmaal daags met of zonder een oplaaddosis van 60 mg. Met prasugrel werd een vergelijkbare of hogere remming van de bloedplaatjesaggregatie waargenomen. Directe overschakeling op een oplaaddosis van 60 mg prasugrel resulteerde in de snelste aanvang van hogere bloedplaatjesremming. Na toediening van een oplaaddosis van 900 mg clopidogrel (met ASA) werden 56 proefpersonen met ACS gedurende 14 dagen behandeld met ofwel prasugrel 10 mg eenmaal daags of clopidogrel 150 mg eenmaal daags, waarna ze gedurende nog eens 14 dagen werden overgezet op clopidogrel 150 mg of prasugrel 10 mg. Bij patiënten die overschakelden op prasugrel 10 mg werd een hogere aggregatieremming waargenomen dan bij patiënten die met clopidogrel 150 mg werden behandeld. Er zijn geen gegevens beschikbaar over patiënten die van een oplaaddosis clopidogrel direct overschakelden op een oplaaddosis prasugrel.

Werkzaamheid en veiligheid bij acuut coronair syndroom (ACS)

In het fase 3-TRITON-onderzoek is Efiënt (prasugrel) vergeleken met clopidogrel, waarbij beide middelen in combinatie met ASA en andere standaardtherapieën werden toegediend. TRITON was een multicentrisch, internationaal, gerandomiseerd, dubbelblind, in parallelle groepen uitgevoerd onderzoek onder 13.608 patiënten. De patiënten hadden ACS met matige tot ernstige UA, NSTEMI of STEMI en werden behandeld met PCI.

Patiënten met UA/NSTEMI binnen 72 uur na optreden van symptomen of STEMI tussen 12 uur tot 14 dagen na optreden van symptomen werden gerandomiseerd na vaststelling van de coronaire anatomie. Patiënten met STEMI binnen 12 uur na optreden van symptomen en ingepland voor primaire PCI konden worden gerandomiseerd zonder kennis van de coronaire anatomie. Voor alle patiënten gold dat de oplaaddosis kon worden toegediend op een willekeurig tijdstip tussen randomisatie en 1 uur nadat de patiënt het katheterisatielab had verlaten.

Patiënten die waren gerandomiseerd om prasugrel (oplaaddosis van 60 mg gevolgd door 10 mg eenmaal daags) of clopidogrel (oplaaddosis 300 mg gevolgd door 75 mg eenmaal daags) te ontvangen, werden gedurende de mediaan van 14,5 maand (maximaal 15 maanden met een follow-up van minimaal 6 maanden) behandeld. De patiënten ontvingen eveneens ASA (75 mg tot 325 mg eenmaal daags). Gebruik van een thienopyridine binnen 5 dagen voor werving was een exclusie criterium. Andere therapieën, zoals heparine en GP IIb/IIIa-remmers, werden toegediend als de arts dit nodig achtte. Ongeveer 40% van de patiënten (in elk van beide behandelgroepen) ontving GP IIb/IIIa-remmers ter ondersteuning van PCI (geen informatie beschikbaar over het gebruikte type GP IIb/IIIa-remmer). Ongeveer 98% van de patiënten (in elk van beide behandelgroepen) ontving rechtstreeks antitrombines (heparine, laagmoleculairgewichtheparine, bivalirudine of een ander middel) ter ondersteuning van PCI.

De primaire uitkomstmaat van het onderzoek was de tijd tot het eerste optreden van cardiovasculair (CV) overlijden, niet-fataal myocardinfarct (MI) of niet-fataal CVA. Analyse van het samengestelde eindpunt in de Alle ACS'en-populatie (gecombineerde UA/NSTEMI- en STEMI-cohorten) kwam overeen met de aangetoonde statistische superioriteit van prasugrel versus clopidogrel in de UA/NSTEMI-cohort ($p < 0,05$).

Alle ACS'en-populatie: Efiënt vertoonde ten opzichte van clopidogrel een superieure werkzaamheid in de reductie van de primaire samengestelde uitkomst evenals van de vooraf omschreven secundaire uitkomsten, waaronder stenttrombose (zie tabel 3). Het voordeel van prasugrel bleek binnen de eerste 3 dagen en hield aan tot het einde van het onderzoek. De superieure werkzaamheid ging gepaard met een toename van ernstige bloedingen (zie rubrieken 4.4 en 4.8). De patiëntenpopulatie was 92% blank, 26% vrouw en 39% ≥ 65 jaar. De voordelen van prasugrel waren niet afhankelijk van het gebruik van andere acute en langdurige cardiovasculaire therapieën, zoals heparine/laagmoleculairgewichtheparine, bivalirudine, intraveneuze GPIIb/IIIa-remmers, lipidenverlagende geneesmiddelen, bètablokkers en angiotensineconverteerend-enzymremmers. De werkzaamheid van prasugrel was niet afhankelijk van de ASA -dosis (75 mg tot 325 mg eenmaal

daags). Het gebruik van orale antistollingsmiddelen, andere bloedplaatjesaggregatieremmers dan het onderzoeksmiddel en chronische NSAID's was in TRITON niet toegestaan. In de Alle ACS'en-populatie was de incidentie van CV overlijden, niet-fataal MI of niet-fataal CVA bij gebruik van prasugrel lager dan bij gebruik van clopidogrel, ongeacht uitgangskkenmerken als leeftijd, geslacht, lichaamsgewicht, geografische regio, gebruik van GPIIb/IIIa-remmers en stenttype. Het voordeel was voornamelijk toe te schrijven aan een significante afname van niet-fataal MI (zie tabel 3). Bij proefpersonen met diabetes trad een significante reductie van het primaire samengestelde eindpunt en alle secundaire samengestelde eindpunten op.

Het waargenomen voordeel van prasugrel bij patiënten ≥ 75 jaar was minder groot dan dat waargenomen bij patiënten < 75 jaar. Patiënten ≥ 75 jaar hebben een verhoogd risico op bloedingen, waaronder fatale (zie rubriek 4.1, 4.4 en 4.8). Bij patiënten ≥ 75 jaar bij wie de baten van prasugrel meer duidelijk zijn, is de patiënt met diabetes, STEMI, een hoger risico van stent trombose of terugkomende complicaties..

Bij patiënten met een voorgeschiedenis van TIA of een voorgeschiedenis van ischemisch CVA meer dan 3 maanden voor de prasugreltherapie was er geen reductie van het primaire samengestelde eindpunt.

Tabel 3: Patiënten met uitkomsten in primaire analyse TRITON

Uitkomst	Prasugrel + ASA	Clopidogre I + ASA	Hazard Ratio (HR) (95% CI)	p-waarde
Alle ACS'en	(N=6813) %	(N=6795) %	0,812 (0,732-0,902)	<0,001
Primaire samengestelde uitkomst Cardiovasculair (CV) overlijden, niet-fataal MI of niet-fataal CVA	9,4	11,5		
Primaire afzonderlijke uitkomst				
CV overlijden	2,0	2,2	0,886 (0,701-1,118)	0,307
Niet-fataal MI	7,0	9,1	0,757 (0,672-0,853)	<0,001
Niet-fataal CVA	0,9	0,9	1,016 (0,712-1,451)	0,930
UA/NSTEMI	(N= 5044) %	(N=5030) %		
Primaire samengestelde uitkomst CV overlijden, niet-fataal MI of niet-fataal CVA	9,3	11,2	0,820 (0,726-0,927)	0,002
CV overlijden	1,8	1,8	0,979 (0,732-1,309)	0,885
Niet-fataal MI	7,1	9,2	0,761 (0,66- 0,873)	<0,001
Niet-fataal CVA	0,8	0,8	0,979 (0,633-1,513)	0,922
STEMI	(N= 1769) %	(N=1765) %		
Primaire samengestelde uitkomst CV overlijden, niet-fataal MI of niet-fataal CVA	9,8	12,2	0,793 (0,649-0,968)	0,019
CV overlijden	2,4	3,3	0,738 (0,497-1,094)	0,129
Niet-fataal MI	6,7	8,8	0,746 (0,588-0,948)	0,016
Niet-fataal CVA	1,2	1,1	1,097 (0,590-2,040)	0,770

In de Alle ACS'en-populatie liet analyse van elk van de secundaire eindpunten een significant voordeel ($p < 0,001$) van prasugrel versus clopidogrel zien. Hiertoe behoorden definitieve of waarschijnlijke stenttrombose aan het einde van het onderzoek (0,9% versus 1,8%; HR 0,498; CI 0,364-0,683); CV overlijden, niet-fataal MI of urgente revascularisatie van het doelvat tot en met 30 dagen (5,9% versus 7,4%; HR 0,784; CI 0,688-0,894); overlijden ongeacht oorzaak, niet-fataal MI of niet-fataal CVA tot onderzoekseinde (10,2% versus 12,1%; HR 0,831; CI 0,751-0,919); CV overlijden, niet-fataal MI, niet-fataal CVA of heropname vanwege cardiaal ischemisch voorval tot

onderzoekseinde (11,7 % versus 13,8%; HR 0,838; CI 0,762-0,921). Analyse van alle doodsoorzaken liet geen significant verschil zien tussen prasugrel en clopidogrel in de Alle ACS-en-populatie (2,76% versus 2,90%) in de UA/NSTEMI populatie (2,58% versus 2,41%) en in de STEMI populatie (3,28% versus 4,31%).

Prasugrel ging gepaard met een 50% reductie van stenttrombose gedurende de follow-upperiode van 15 maanden. De reductie in stenttrombose met Efient werd zowel vroeg als na 30 dagen waargenomen, en zowel bij gewone metalen stents als bij drug-eluting stents.

In een analyse van patiënten die een ischemische voorval overleefden, ging prasugrel gepaard met een reductie van de incidentie van daaropvolgende primaire eindpunten (7,8% voor prasugrel versus 11,9% voor clopidogrel).

Hoewel er met prasugrel een toename van bloedingen was, viel een analyse van het samengestelde eindpunt van overlijden ongeacht oorzaak, niet-fataal myocardinfarct, niet-fataal CVA en niet-CABG-gerelateerde ernstige bloeding volgens TIMI-criteria uit in het voordeel van Efient vergeleken met clopidogrel (hazard ratio 0,87; 95% CI 0,79-0,95; $p=0,004$). In TRITON waren er op elke 1000 met Efient behandelde patiënten 22 patiënten minder met een myocardinfarct en 5 meer met niet-CABG-gerelateerde ernstige bloedingen volgens TIMI-criteria, in vergelijking met patiënten die met clopidogrel werden behandeld.

Resultaten van een farmacodynamische/farmacogenomische studie bij 720 Aziatische ACS PCI-patiënten toonde aan dat met prasugrel, vergeleken met clopidogrel, hogere niveaus van bloedplaatjesremming worden bereikt en dat een oplaaddosis van 60 mg prasugrel en een onderhoudsdosis van 10 mg prasugrel een goed doseringsschema is bij Aziaten die ten minste 60 kg wegen en jonger zijn dan 75 jaar (zie rubriek 4.2).

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Prasugrel is een prodrug en wordt *in vivo* snel gemetaboliseerd tot een actieve metaboliet en inactieve metabolieten. De blootstelling aan de actieve metaboliet (AUC) vertoont een matige tot lage variabiliteit, zowel tussen proefpersonen (27%) als binnen proefpersonen (19%). De farmacokinetiek van prasugrel is vergelijkbaar bij gezonde proefpersonen, patiënten met stabiele atherosclerose en patiënten die een percutane coronaire interventie ondergaan.

Absorptie

De absorptie en het metabolisme van prasugrel verlopen snel en de piekplasmaconcentratie (C_{max}) van de actieve metaboliet wordt in ongeveer 30 minuten bereikt. De blootstelling aan de actieve metaboliet (AUC) neemt binnen het therapeutische doseringsbereik proportioneel toe. In een onderzoek onder gezonde proefpersonen had een vet- en calorierijke maaltijd geen invloed op de AUC van de actieve metaboliet, maar C_{max} daalde met 49% en de tijd totdat C_{max} werd bereikt (T_{max}) nam toe van 0,5 tot 1,5 uur. Efient werd in het TRITON-onderzoek toegediend zonder rekening te houden met de voeding. Daarom kan Efient worden toegediend zonder rekening te houden met de voeding; niettemin kan de werking van prasugrel het snelst intreden als de oplaaddosis op de nuchtere maag wordt ingenomen (zie rubriek 4.2).

Verdeling

De binding van de actieve metaboliet aan humaan serumalbumine (4% gebufferde oplossing) bedroeg 98%.

Metabolisme

Prasugrel wordt na orale toediening niet in plasma aangetroffen. Het wordt in de darmen snel gehydrolyseerd tot een thiolacton, dat vervolgens wordt omgezet in de actieve metaboliet door een enkele stap in het cytochroom P450-metabolisme, voornamelijk door CYP3A4 en CYP2B6 en in mindere mate door CYP2C9 en CYP2C19. De actieve metaboliet wordt door S-methylering of conjugatie aan cysteïne verder gemetaboliseerd tot twee inactieve verbindingen.

Bij gezonde proefpersonen, patiënten met stabiele atherosclerose en patiënten met ACS die Efiënt ontvingen, had genetische variatie in CYP3A5, CYP2B6, CYP2C9 of CYP2C19 geen relevant effect op de farmacokinetiek van prasugrel of de remming van de bloedplaatjesaggregatie door prasugrel.

Eliminatie

Ongeveer 68% van de prasugreldosis wordt in de urine uitgescheiden en 27% in de feces, als inactieve metabolieten. De actieve metaboliet heeft een eliminatiehalfwaardetijd van ongeveer 7,4 uur (spreiding 2 tot 15 uur).

Speciale populaties

Ouderen: in een onderzoek onder gezonde proefpersonen tussen de 20 en 80 jaar had leeftijd geen significant effect op de farmacokinetiek van prasugrel of de remming van de bloedplaatjesaggregatie door prasugrel. In het grote klinische fase 3-onderzoek was de gemiddelde geschatte blootstelling (AUC) aan het actieve metaboliet bij zeer oude patiënten (≥ 75 jaar) 19% hoger dan bij proefpersonen < 75 jaar. Prasugrel dient voorzichtig te worden gebruikt bij patiënten ≥ 75 jaar vanwege het mogelijke risico op bloedingen bij deze populatie (zie rubrieken 4.2 en 4.4).

Leverfunctiestoornis: er is geen dosisaanpassing nodig voor patiënten met een licht tot matig gestoorde leverfunctie (Child Pughklasse A en B). De farmacokinetiek van prasugrel en de remming van de bloedplaatjesaggregatie door prasugrel waren bij proefpersonen met een licht tot matig gestoorde leverfunctie vergelijkbaar met die bij gezonde proefpersonen. De farmacokinetiek en farmacodynamiek van prasugrel zijn niet onderzocht bij patiënten met een ernstig gestoorde leverfunctie. Prasugrel mag niet worden gebruikt bij patiënten met een ernstig gestoorde leverfunctie (zie rubriek 4.3).

Nierfunctiestoornis: er is geen dosisaanpassing nodig voor patiënten met een gestoorde nierfunctie, onder wie patiënten met terminale nierinsufficiëntie. De farmacokinetiek van prasugrel en de remming van de bloedplaatjesaggregatie door prasugrel waren bij patiënten met een matig gestoorde nierfunctie (GFR 30-50 ml/min/1,73 m²) en gezonde proefpersonen vergelijkbaar. Ook bij patiënten met terminale nierinsufficiëntie die hemodialyse nodig hadden, was de door prasugrel gemedieerde remming van de bloedplaatjesaggregatie vergelijkbaar met die bij gezonde proefpersonen, hoewel C_{\max} en de AUC van de actieve metaboliet bij patiënten met terminale nierinsufficiëntie met respectievelijk 51% en 42% daalden.

Lichaamsgewicht: de gemiddelde blootstelling (AUC) aan de actieve metaboliet van prasugrel is bij gezonde proefpersonen en patiënten met een lichaamsgewicht < 60 kg ongeveer 30 tot 40% hoger dan bij gezonde proefpersonen en patiënten ≥ 60 kg. Prasugrel dient voorzichtig te worden gebruikt bij patiënten met een lichaamsgewicht < 60 kg vanwege het mogelijke risico op bloedingen bij deze populatie (zie rubriek 4.4).

Etniciteit: in klinisch farmacologisch onderzoek was de AUC van de actieve metaboliet na aanpassing voor het lichaamsgewicht bij Chinese, Japanse en Koreaanse proefpersonen ongeveer 19% hoger dan bij blanke proefpersonen, hoofdzakelijk in verband met de hogere blootstelling bij Aziatische proefpersonen < 60 kg. Er is geen verschil in blootstelling tussen Chinese, Japanse en Koreaanse proefpersonen. Blootstelling bij proefpersonen van Afrikaanse en Latijns-Amerikaanse afkomst is vergelijkbaar met die bij blanken. Er wordt geen dosisaanpassing aanbevolen uitsluitend op grond van etniciteit.

Geslacht: de farmacokinetiek van prasugrel is bij mannen en vrouwen (zowel gezonde proefpersonen als patiënten) vergelijkbaar.

Kinderen en adolescenten: de farmacokinetiek en farmacodynamiek van prasugrel zijn niet onderzocht in een pediatrie populatie (zie rubriek 4.2).

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Niet-klinische gegevens duiden niet op een speciaal risico voor mensen. Deze gegevens zijn afkomstig van conventioneel onderzoek op het gebied van veiligheidsfarmacologie, toxiciteit bij herhaalde dosering, genotoxiciteit, carcinogeen potentieel, reproductietoxiciteit. Niet-klinische effecten werden uitsluitend waargenomen na blootstelling die geacht wordt beduidend hoger te liggen dan het maximale niveau waaraan de mens wordt blootgesteld, zodat deze niet relevant zijn voor klinische doeleinden.

Toxicologisch onderzoek naar de embryofetale ontwikkeling bij ratten en konijnen leverde geen aanwijzingen op voor misvormingen als gevolg van prasugrel. Bij een zeer hoge dosis (>240 maal de aanbevolen dagelijkse humane onderhoudsdosis op basis van mg/m^2) die effect had op het lichaamsgewicht en/of de voedselconsumptie van het moederdier, was sprake van een lichte daling van het lichaamsgewicht van de jongen (ten opzichte van een controlegroep). Bij pre- en postnataal onderzoek bij ratten had behandeling van het moederdier geen effect op de ontwikkeling van het gedrag of het voortplantingsstelsel van de jongen bij doses van maximaal 240 maal de aanbevolen dagelijkse humane onderhoudsdosis (op basis van mg/m^2).

In een tweejarig onderzoek bij ratten met blootstelling aan prasugrel tot meer dan 75 maal de aanbevolen therapeutische blootstelling bij de mens (op basis van plasmablootstelling aan de actieve en belangrijkste circulerende humane metabolieten) werden geen aan de verbinding gerelateerde tumoren waargenomen. Er was sprake van een verhoogde incidentie van tumoren (hepatocellulair adenoom) bij muizen die twee jaar waren blootgesteld aan hoge doses (>75 maal de humane blootstelling), maar dit effect werd ondergeschikt geacht aan de door prasugrel geïnduceerde enzyminductie. Het verband tussen levertumoren en geneesmiddelgeïnduceerde enzyminductie bij knaagdieren is in de literatuur goed gedocumenteerd. De toename van het aantal levertumoren bij muizen na toediening van prasugrel wordt niet als een relevant risico voor de mens beschouwd.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Tabletkern:

Microkristallijne cellulose

Mannitol (E421)

Croscarmellose natrium

Hypromellose (E464)

Magnesiumstearaat

Filmomhulling:

Lactose monohydraat

Hypromellose (E464)

Titaniumdioxide (E171)

Triacetine (E1518)

IJzeroxide geel (E172)

Talk

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

2 jaar.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities wat betreft de temperatuur. Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen lucht en vocht.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Blisterverpakking van aluminiumfolie in doosjes met 14, 28, 30, 30 (x1), 56, 84, 90 (x1) of 98 tabletten.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Geen bijzondere vereisten.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/HERNIEUWING VAN DE VERGUNNING

25 februari 2009

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Efient 10 mg filmomhulde tabletten.

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke tablet bevat 10 mg prasugrel (als hydrochloride).

Hulpstof: elke tablet bevat 2,1 mg lactose.

Voor een volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tablet (tablet).

Beige tabletten in de vorm van een dubbele pijl, met de inscriptie "10 MG" aan de ene zijde en "4759" aan de andere zijde.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Efient, gelijktijdig toegediend met acetylsalicylzuur (ASA), is geïndiceerd voor de preventie van atherotrombotische complicaties bij patiënten met acuut coronair syndroom (d.w.z. instabiele angina pectoris [UA], myocardinfarct zonder ST-elevatie [NSTEMI] of myocardinfarct met ST-elevatie [STEMI]) die primaire of uitgestelde percutane coronaire interventie (PCI) ondergaan.

Zie rubriek 5.1 voor meer informatie.

4.3 Dosering en wijze van toediening

Dosering

Volwassenen

Efient moet worden gestart met een eenmalige oplaaddosis van 60 mg en worden voortgezet met 10 mg eenmaal daags. Patiënten die Efient gebruiken, moeten daarnaast dagelijks ASA gebruiken (75 mg tot 325 mg).

Bij patiënten met acuut coronair syndroom (ACS) die met PCI worden behandeld, kan voortijdige stopzetting van een bloedplaatjesaggregatieremmer, zoals Efient, leiden tot een verhoogd risico op trombose, myocardinfarct of overlijden als gevolg van de onderliggende aandoening van de patiënt. Een behandeling van maximaal 12 maanden is aan te bevelen, tenzij stopzetting van Efient klinisch geïndiceerd is (zie rubrieken 4.4 en 5.1).

Patiënten ≥ 75 jaar

Het gebruik van Efient bij patiënten ≥ 75 jaar wordt in het algemeen niet aanbevolen. Als na een zorgvuldige en individuele baten-risicobeoordeling door de voorschrijvende arts (zie rubriek 4.4) een behandeling noodzakelijk is bij patiënten in de leeftijdsgroep ≥ 75 jaar, dan behoort na een oplaaddosis van 60 mg, een lagere onderhoudsdosis van 5 mg te worden voorgeschreven. Patiënten ≥ 75 jaar hebben een verhoogde gevoeligheid op bloedingen en een hogere blootstelling aan de actieve metabooliet van prasugrel (zie rubrieken 4.4, 4.8 en 5.2). Het bewijs voor de 5 mg dosis is enkel gebaseerd op farmacodynamische/farmacokinetische analyses, en er bestaan geen huidige klinische gegevens over de veiligheid van deze dosering bij de patiëntengroep ≥ 75 jaar.

Patiënten met een gewicht <60 kg

Efient moet worden gestart met een eenmalige oplaaddosis van 60 mg en worden voortgezet in een dosering van 5 mg eenmaal daags. De onderhoudsdosis van 10 mg wordt niet aanbevolen. Reden hiervoor is een verhoogde blootstelling aan de actieve metabooliet van prasugrel en een verhoogd risico op bloedingen bij patiënten met een lichaamsgewicht <60 kg die eenmaal daags een dosis van 10 mg gebruiken, in vergelijking met patiënten ≥ 60 kg. Werkzaamheid en veiligheid van de dosis van 5 mg zijn niet prospectief beoordeeld (zie rubrieken 4.4, 4.8 en 5.2).

Nierfunctiestoornis

Er is geen dosisaanpassing nodig voor patiënten met een gestoorde nierfunctie, onder wie patiënten met terminale nierinsufficiëntie (zie rubriek 5.2). De therapeutische ervaring bij patiënten met een gestoorde nierfunctie is beperkt (zie rubriek 4.4).

Leverfunctiestoornis

Er is geen dosisaanpassing nodig voor patiënten met een licht tot matig gestoorde leverfunctie (Child Pughklasse A en B) (zie rubriek 5.2). De therapeutische ervaring bij patiënten met een licht of matig gestoorde leverfunctie is beperkt (zie rubriek 4.4).

Kinderen en adolescenten

Efient wordt niet aanbevolen voor gebruik bij kinderen jonger dan 18 jaar vanwege het ontbreken van gegevens over veiligheid en werkzaamheid.

Wijze van toediening

Voor oraal gebruik. Efient kan met of zonder voedsel worden ingenomen. De werking kan het snelst intreden als de oplaaddosis van 60 mg prasugrel op de nuchtere maag wordt ingenomen (zie rubriek 5.2). De tablet niet breken of fijnmaken.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor het werkzame bestanddeel of voor één van de hulpstoffen.

Actieve pathologische bloedingen.

Voorgeschiedenis van cerebrovasculair accident (CVA) of transient ischaemic attack (TIA).

Ernstige leverfunctiestoornis (Child Pughklasse C).

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Bloedingsrisico

In het klinische fase 3-onderzoek waren de belangrijkste exclusiecriteria onder meer een verhoogd risico op bloedingen, anemie, trombocytopenie en een voorgeschiedenis van pathologische intracraniale bevindingen. Patiënten met acuut coronair syndroom die PCI ondergingen en met Efient en ASA werden behandeld, vertoonden een verhoogd risico op grote en kleine bloedingen volgens het TIMI-classificatiesysteem. Daarom dient gebruik van Efient bij patiënten met een verhoogd bloedingsrisico alleen te worden overwogen wanneer de voordelen met betrekking tot de preventie van ischemische complicaties zwaarwegender worden geacht dan het risico op ernstige bloedingen. Dit punt van zorg geldt in het bijzonder voor patiënten:

- ≥ 75 jaar (zie hieronder);
- met bloedingsneiging (bv. als gevolg van een recent trauma, recente operatie, recente of recidiverende gastro-intestinale bloeding of actief ulcus pepticum);
- met een lichaamsgewicht <60 kg (zie rubrieken 4.2 en 4.8). Bij deze patiënten wordt de onderhoudsdosis van 10 mg niet aanbevolen en dient een onderhoudsdosis van 5 mg te worden gebruikt;
- aan wie gelijktijdig geneesmiddelen worden toegediend die het bloedingsrisico kunnen verhogen, zoals orale antistollingsmiddelen, clopidogrel, niet-steroïde anti-inflammatoire middelen (NSAID's) en fibrinolytica.

Voor patiënten met een actieve bloeding voor wie een omkeerbaar farmacologisch effect van Efient noodzakelijk is, kan bloedplaatjestransfusie op zijn plaats zijn.

Het gebruik van Efiënt bij patiënten ≥ 75 jaar wordt in het algemeen niet aanbevolen en mag alleen voorzichtig worden gestart nadat een zorgvuldige en individuele baten-risicobeoordeling door de voorschrijvend arts uitwijst dat de voordelen met betrekking tot de preventie van ischemische complicaties zwaarder wegen dan het risico op ernstige bloedingen. In het klinische fase 3-onderzoek hadden deze patiënten een groter risico op bloedingen, waaronder fatale bloedingen, in vergelijking met patiënten < 75 jaar. Als Efiënt wordt voorgeschreven, dient een lagere onderhoudsdosis van 5 mg te worden gebruikt; de onderhoudsdosis van 10 mg wordt niet aanbevolen (zie rubrieken 4.2 en 4.8).

De therapeutische ervaring met prasugrel bij patiënten met een gestoorde nierfunctie (waaronder terminale nierinsufficiëntie) en patiënten met een matig gestoorde leverfunctie is beperkt. Deze patiënten hebben mogelijk een verhoogd bloedingsrisico. Daarom is voorzichtigheid geboden wanneer prasugrel bij deze patiënten wordt gebruikt.

Patiënten moeten erover worden geïnformeerd dat het bij gebruik van prasugrel (in combinatie met ASA) langer dan normaal kan duren voordat een bloeding stopt en dat ze elke abnormale bloeding (locatie en duur) aan de arts moeten melden.

Operatie

Patiënten moet worden geadviseerd artsen en tandartsen te vertellen dat ze prasugrel gebruiken voordat een operatie wordt gepland en voordat een nieuw geneesmiddel wordt gebruikt. Als een patiënt een electieve operatie moet ondergaan en een plaatjesaggregatieremmend effect niet wenselijk is, moet het gebruik van Efiënt minimaal 7 dagen voorafgaand aan de operatie worden gestaakt. Bij patiënten die na stopzetting van prasugrel binnen 7 dagen een CABG-operatie ondergaan, kan de frequentie en ernst van bloedingen verhoogd zijn (zie rubriek 4.8). De voordelen en risico's van prasugrel dienen zorgvuldig te worden afgewogen bij patiënten bij wie de coronaire anatomie niet is vastgesteld en urgente CABG tot de mogelijkheden behoort.

Overgevoeligheid, waaronder angio-oedeem

Overgevoelighedsreacties waaronder angio-oedeem zijn gerapporteerd bij patiënten die prasugrel kregen, waaronder patiënten met een voorgeschiedenis van overgevoeligheid voor clopidogrel. Geadviseerd wordt patiënten van wie bekend is dat ze een allergie hebben voor thienopyridines te monitoren op klachten van overgevoeligheid (zie rubriek 4.8).

Trombotische trombocytopenische purpura (TTP)

Er zijn gevallen van TTP gemeld bij het gebruik van prasugrel. TTP is een ernstige aandoening die direct moet worden behandeld.

Lactose

Patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen als galactose-intolerantie, lapp lactase deficiëntie of glucose-galactose malabsorptie mogen Efiënt niet gebruiken.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Warfarine: gelijktijdige toediening van Efiënt en andere cumarinederivaten dan warfarine is niet onderzocht. Vanwege de kans op een verhoogd bloedingsrisico is voorzichtigheid geboden wanneer warfarine (of andere cumarinederivaten) en prasugrel gelijktijdig worden toegediend (zie rubriek 4.4).

Niet-steroïde anti-inflammatoire middelen (NSAID's): gelijktijdige toediening met chronisch gebruikte NSAID's is niet onderzocht. Vanwege de kans op een verhoogd bloedingsrisico is voorzichtigheid geboden wanneer chronisch gebruikte NSAID's (waaronder COX-2-remmers) en EFIËNT gelijktijdig worden toegediend (zie rubriek 4.4).

Efiënt kan wel gelijktijdig worden toegediend met geneesmiddelen die door cytochroom P450-enzymen (waaronder statinen) worden gemetaboliseerd, of met geneesmiddelen die inductoren of remmers van cytochroom P450-enzymen zijn. Ook kan Efiënt gelijktijdig worden toegediend met ASA, heparine, digoxine en geneesmiddelen die de pH in de maag verhogen, zoals

protonpompremmers en H₂-blokkers. Hoewel dit niet in specifieke interactiestudies is onderzocht, is Efient in het klinische fase 3-onderzoek gelijktijdig toegediend met laagmoleculairgewichtheparine, bivalirudine en GP IIb/IIIa-remmers (geen informatie beschikbaar over het gebruikte type GP IIb/IIIa-remmer) zonder aanwijzingen voor klinisch significante ongewenste interacties.

Effecten van andere geneesmiddelen op Efient

Acetylsalicylzuur: Efient dient gelijktijdig met acetylsalicylzuur (ASA) te worden toegediend. Hoewel er kans is op een farmacodynamische interactie met ASA die leidt tot een verhoogd bloedingsrisico, zijn de werkzaamheid en veiligheid van prasugrel aangetoond bij patiënten die gelijktijdig met ASA werden behandeld.

Heparine: een enkelvoudige intraveneuze bolusdosis van ongefractioneerde heparine (100 E/kg) leidde niet tot een significante verandering in de door prasugrel gemedieerde remming van de bloedplaatjesaggregatie. Prasugrel leidde evenmin tot een significante verandering in het effect van heparine op stollingsmetingen. Beide geneesmiddelen kunnen daarom gelijktijdig worden toegediend. Een verhoogd bloedingsrisico is mogelijk wanneer Efient gelijktijdig met heparine wordt toegediend.

Statinen: atorvastatine (80 mg per dag) leidde niet tot veranderingen in de farmacokinetiek en de bloedplaatjesaggregatieremmende werking van prasugrel. Daarom is het niet te verwachten dat statinen, die substraten van CYP3A zijn, effect hebben op de farmacokinetiek van prasugrel of de bloedplaatjesaggregatieremmende werking van prasugrel.

Geneesmiddelen die de pH in de maag verhogen: dagelijkse gelijktijdige toediening van ranitidine (een H₂-blokker) of lansoprazol (een protonpompremmer) leidde niet tot veranderingen in de AUC en T_{max} van de actieve metaboliet van prasugrel, maar verlaagde wel de C_{max} met respectievelijk 14% en 29%. In het klinische fase 3-onderzoek werd Efient toegediend zonder rekening te houden met gelijktijdige toediening van een protonpompremmer of H₂-blokker. De werking van prasugrel kan het snelst intreden als de oplaaddosis van 60 mg prasugrel zonder gelijktijdig gebruik van protonpompremmers wordt toegediend.

Remmers van CYP3A: ketoconazol (400 mg per dag), een selectieve en krachtige remmer van CYP3A4 en CYP3A5, had geen invloed op de door prasugrel gemedieerde remming van de bloedplaatjesaggregatie en de AUC en T_{max} van de actieve metaboliet van prasugrel, maar verlaagde wel de C_{max} met 34% tot 46%. Daarom is het niet te verwachten dat CYP3A-remmers als antimycotica uit de groep van de azoolderivaten, hiv-proteaseremmers, claritromycine, telitromycine, verapamil, diltiazem, indinavir, ciprofloxacine en grapefruitsap een significant effect hebben op de farmacokinetiek van de actieve metaboliet.

Inductoren van cytochromen P450: rifampicine (600 mg per dag), een krachtige inductor van CYP3A en CYP2B6 en een inductor van CYP2C9, CYP2C19 en CYP2C8, leidde niet tot een significante verandering in de farmacokinetiek van prasugrel. Daarom is het niet te verwachten dat bekende CYP3A-inductoren als rifampicine, carbamazepine en andere inductoren van cytochromen P450 een significant effect hebben op de farmacokinetiek van de actieve metaboliet.

Effecten van Efient op andere geneesmiddelen

Digoxine: prasugrel heeft geen klinisch significant effect op de farmacokinetiek van digoxine.

Door CYP2C9 gemetaboliseerde geneesmiddelen: prasugrel remt CYP2C9 niet, omdat het geen invloed heeft op de farmacokinetiek van S-warfarine. Vanwege de kans op een verhoogd bloedingsrisico is voorzichtigheid geboden wanneer warfarine en Efient gelijktijdig worden toegediend (zie rubriek 4.4).

Door CYP2B6 gemetaboliseerde geneesmiddelen: prasugrel is een zwakke remmer van CYP2B6. Bij gezonde proefpersonen verlaagde prasugrel de blootstelling aan hydroxybupropion, een door CYP2B6 gemedieerde metaboliet van bupropion, met 23%. Klinisch gezien is dit effect waarschijnlijk alleen

een punt van zorg wanneer prasugrel gelijktijdig wordt toegediend met geneesmiddelen waarvoor CYP2B6 de enige metabole route is en die een smal therapeutisch bereik hebben (bv. cyclofosfamide, efavirenz).

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Er is geen klinisch onderzoek uitgevoerd onder zwangere vrouwen of vrouwen die borstvoeding geven.

Dierexperimenteel onderzoek wijst uit dat er geen directe schadelijke effecten voor de zwangerschap zijn, ontwikkeling van de embryo/de foetus, de bevalling of de postnatale ontwikkeling (zie rubriek 5.3). Omdat voortplantingsonderzoek bij dieren niet altijd de respons bij de mens voorspelt, mag Efiënt tijdens de zwangerschap alleen worden gebruikt als het mogelijke voordeel voor de moeder het mogelijke risico voor de foetus rechtvaardigt.

Het is niet bekend of prasugrel bij de mens overgaat in de moedermelk. Uit experimenteel onderzoek bij dieren is gebleken dat prasugrel in de moedermelk wordt uitgescheiden. Het gebruik van prasugrel tijdens het geven van borstvoeding wordt niet aanbevolen.

Prasugrel had geen effect op de vruchtbaarheid van mannetjes- en vrouwtjesratten bij orale doses van maximaal 240 keer de aanbevolen dagelijkse onderhoudsdosis voor de mens (op basis van mg/m²).

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en van het vermogen om machines te bedienen

Er is geen onderzoek verricht met betrekking tot de effecten op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. Naar verwachting heeft prasugrel geen of verwaarloosbare invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

4.8 Bijwerkingen

a. Samenvatting van het veiligheidsprofiel

De veiligheid bij patiënten met acuut coronair syndroom die PCI ondergaan, is geëvalueerd in één clopidogrel-gecontroleerd onderzoek (TRITON) waarin 6741 patiënten werden behandeld met prasugrel (oplaaddosis 60 mg en onderhoudsdosis 10 mg eenmaal daags) gedurende de mediaan van 14,5 maand (5802 patiënten werden langer dan 6 maanden behandeld, 4136 patiënten langer dan 1 jaar). Het percentage patiënten bij wie het gebruik van het onderzoeksmiddel vanwege ongewenste voorvallen werd gestaakt, bedroeg 7,2% voor prasugrel en 6,3% voor clopidogrel. Hiervan waren voor beide geneesmiddelen bloedingen de meest voorkomende ongewenste voorvallen die leidden tot stopzetting van het onderzoeksmiddel (2,5% voor prasugrel en 1,4% voor clopidogrel).

Bloedingen

Bloedingen niet gerelateerd aan een coronaire bypassoperatie (CABG)

In tabel 1 wordt aangegeven hoe vaak patiënten in het TRITON-onderzoek een niet aan CABG gerelateerde bloeding hadden. De incidentie van niet-CABG-gerelateerde ernstige bloedingen volgens de TIMI-criteria, waaronder levensbedreigende en fatale bloedingen, alsmede van kleine bloedingen volgens de TIMI-criteria was statistisch significant hoger bij proefpersonen die met prasugrel werden behandeld in vergelijking met clopidogrel in de populaties UA/NSTEMI en alle ACS'en. In de STEMI-populatie werd geen significant verschil gezien. De meest voorkomende locatie van een spontane bloeding was het maag-darmkanaal (1,7% met prasugrel en 1,3% met clopidogrel); de meest voorkomende locatie van een niet-spontane bloeding was de arteriële punctieplaats (1,3% met prasugrel en 1,2% met clopidogrel).

Tabel 1: Incidentie van niet-CABG-gerelateerde bloedingen^a (% van de patiënten)

Voorval	Alle ACS'en		UA/NSTEMI		STEMI	
	Prasugrel ^b + ASA (N=6741)	Clopidogrel ^b + ASA (N=6716)	Prasugrel ^b + ASA (N=5001)	Clopidogrel ^b + ASA (N=4980)	Prasugrel ^b + ASA (N=1740)	Clopidogrel ^b + ASA (N=1736)
Grote bloeding volgens TIMI-criteria ^c	2,2	1,7	2,2	1,6	2,2	2,0
d Levensbedreigend	1,3	0,8	1,3	0,8	1,2	1,0
Fataal	0,3	0,1	0,3	0,1	0,4	0,1
Symptomatische ICB ^e	0,3	0,3	0,3	0,3	0,2	0,2
Inotrope middelen nodig	0,3	0,1	0,3	0,1	0,3	0,2
Chirurgische interventie nodig	0,3	0,3	0,3	0,3	0,1	0,2
Transfusie nodig (≥4 eenheden)	0,7	0,5	0,6	0,3	0,8	0,8
Kleine bloeding volgens TIMI-criteria ^f	2,4	1,9	2,3	1,6	2,7	2,6

a Centraal beoordeelde voorvallen gedefinieerd volgens de criteria van de onderzoeksgroep Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI).

b Waar nodig werden ook andere standaardtherapieën toegepast.

c Elke intracraniale bloeding of elke klinisch manifeste bloeding die gepaard gaat met een hemoglobinedaling van ≥3,1 mmol/l.

d Levensbedreigende bloeding is een subcategorie van grote bloeding volgens de TIMI-criteria en omvat de eronder vermelde, ingesprongen typen. Patiënten kunnen in meer dan één rij zijn meegeteld.

e ICB=intracraniale bloeding.

f Klinisch manifeste bloeding die gepaard gaat met een hemoglobinedaling van ≥1,9 mmol/l maar <3,1 mmol/l.

Patiënten ≥75 jaar

In het klinische fase 3-onderzoek waren de percentages niet-CABG-gerelateerde grote en kleine bloedingen volgens de TIMI-criteria voor patiënten in twee leeftijdsgroepen als volgt:

Leeftijd	Prasugrel	Clopidogrel
≥75 jaar (N=1785)	9,0% (1,0% fataal)	6,9% (0,1% fataal)
<75 jaar (N=11672)	3,8% (0,2% fataal)	2,9% (0,1% fataal)

Patiënten <60 kg

In het klinische fase 3-onderzoek waren de percentages niet-CABG-gerelateerde grote en kleine bloedingen volgens de TIMI-criteria voor patiënten in twee gewichtsgroepen als volgt:

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

Bij patiënten ≥ 60 kg en < 75 jaar bedroegen de percentages niet-CABG-gerelateerde grote en kleine bloedingen volgens de TIMI-criteria 3,6% voor prasugrel en 2,8% voor clopidogrel; de percentages voor fatale bloeding waren 0,2% voor prasugrel en 0,1% voor clopidogrel.

Coronair bypassoperatie (CABG) gerelateerde bloedingen

In het klinische fase 3-onderzoek ondergingen 437 patiënten in de loop van het onderzoek een CABG. Bij deze patiënten was het percentage CABG-gerelateerde grote en kleine bloedingen volgens de TIMI-criteria 14,1% in de prasugrelgroep en 4,5% in de clopidogrelgroep. Het hogere bloedingsrisico bij proefpersonen die met prasugrel werden behandeld, hield aan tot 7 dagen na de laatste dosis van het onderzoeksmiddel. Bij patiënten die binnen 3 dagen voorafgaand aan de CABG thienopyridine ontvingen, bedroeg de frequentie van grote of kleine bloedingen volgens de TIMI-criteria 26,7% (12 van de 45 patiënten) in de prasugrelgroep tegen 5,0% (3 van de 60 patiënten) in de clopidogrelgroep. Bij patiënten die hun laatste dosis thienopyridine binnen 4 tot 7 dagen voorafgaand aan de CABG ontvingen, nam de frequentie af tot 11,3% (9 van de 80 patiënten) in de prasugrelgroep en 3,4% (3 van de 89 patiënten) in de clopidogrelgroep. Wanneer het middel langer dan 7 dagen niet was gebruikt, werd in de percentages CABG-gerelateerde bloedingen geen verschil tussen de behandelgroepen waargenomen (zie rubriek 4.4).

b. Samenvatting van de bijwerkingen in tabelvorm

Tabel 2 bevat een overzicht van de hemorragische en niet-hemorragische bijwerkingen in TRITON of die spontaan gemeld werden, ingedeeld naar frequentie en systeem/orgaanklasse. De frequenties zijn als volgt gedefinieerd:

zeer vaak ($\geq 1/10$), vaak ($\geq 1/100$ tot $< 1/10$), soms ($\geq 1/1.000$ tot $\leq 1/100$),

zelden ($\geq 1/10.000$ tot $\leq 1/1.000$), zeer zelden ($\leq 1/10.000$), niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Tabel 2: Hemorragische en niet-hemorragische bijwerkingen

Systeem/ orgaanklasse	Vaak	Soms	Zelden	Niet bekend
Bloed- en lymfestelsel- aandoeningen	Anemie		Trombocytopenie	Trombotische trombocytopenische purpura (TTP): zie rubriek 4.4
Immuunsysteem- aandoeningen		Overgevoelighed , waaronder angio-oedeem		
Oog- aandoeningen		Oogbloeding		
Bloedvat- aandoeningen	Hematoom			
Ademhalingsstel- sel-, borstkas- en mediastinum- aandoeningen	Epistaxis	Hemoptoë		
Maagdarmstelsel- aandoeningen	Gastro-intestinale bloeding	Retroperitoneale bloeding Rectale bloeding Haematochezia Gingivale bloeding		
Huid- en onderhuid- aandoeningen	Huiduitslag Ecchymose			
Nier- en urine- wag-	Hematurie			

Systeem/ orgaanklasse	Vaak	Soms	Zelden	Niet bekend
<i>aandoeningen</i>				
<i>Algemene aandoeningen en toedienings- plaatsstoornisse n</i>	Hematoom op punctieplaats Bloeding op punctieplaats			
<i>Letsels, intoxicaties en verrichtings- complicaties</i>	Contusie	Postprocedurele bloeding	Subcutaan hematoom	

Bij patiënten met of zonder voorgeschiedenis van TIA of CVA was de incidentie van CVA in het klinische fase 3-onderzoek als volgt (zie rubriek 4.4):

Voorgeschiedenis van TIA of CVA	Prasugrel	Clopidogrel
Ja (N=518)	6,5% (2,3% ICB*)	1,2% (0% ICB*)
Nee (N=13090)	0,9% (0,2% ICB*)	1,0% (0,3% ICB*)

* ICB=intracranieële bloeding.

4.9 Overdosering

Overdosering van Efixent kan leiden tot een verlengde bloedingstijd en daaropvolgende bloedingscomplicaties. Er zijn geen gegevens beschikbaar over de omkering van het farmacologische effect van prasugrel; als echter onmiddellijke correctie van een verlengde bloedingstijd nodig is, kan transfusie van bloedplaatjes en/of andere bloedproducten worden overwogen.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische groep: Bloedplaatjesaggregatie remmer, heparine niet meegerekend. ATC-code: B01AC22.

Farmacodynamiek

Prasugrel is een remmer van bloedplaatjesactivatie en -aggregatie doordat de actieve metabooliet van prasugrel een onomkeerbare binding aangaat met de P2Y₁₂-klasse van ADP-receptoren op bloedplaatjes. Omdat bloedplaatjes een rol spelen in de initiatie en/of ontwikkeling van trombotische complicaties van atherosclerotische ziekte, kan remming van de bloedplaatjesfunctie leiden tot verlaging van het percentage cardiovasculaire voorvallen als overlijden, myocardinfarct of CVA.

Na toediening van een oplaaddosis van 60 mg prasugrel vindt remming van door ADP geïnduceerde bloedplaatjesaggregatie plaats na 15 minuten met 5 µM ADP en na 30 minuten met 20 µM ADP. De maximale remming door prasugrel van door ADP geïnduceerde bloedplaatjesaggregatie is 83% met 5 µM ADP en 79% met 20 µM ADP, waarbij in beide gevallen 89% van de gezonde proefpersonen en patiënten met stabiele atherosclerose na 1 uur ten minste 50% remming van de bloedplaatjesaggregatie bereikte. De door prasugrel gemedieerde remming van de bloedplaatjesaggregatie vertoont zowel met 5 µM als met 20 µM ADP een lage variabiliteit tussen proefpersonen (9%) en binnen proefpersonen (12%). De gemiddelde steady-state-remming van de bloedplaatjesaggregatie was respectievelijk 74% en 69% voor 5 µM ADP en 20 µM ADP, en werd bereikt na 3 tot 5 dagen toediening van de onderhoudsdosis van 10 mg prasugrel voorafgegaan door een oplaaddosis van 60 mg. Meer dan 98% van de proefpersonen had tijdens de onderhoudsdosering een aggregatieremming van ≥20%.

De bloedplaatjesaggregatie keerde na behandeling geleidelijk terug naar de uitgangswaarden: na toediening van een enkelvoudige oplaaddosis van 60 mg prasugrel in 7 tot 9 dagen en na stopzetting van de onderhoudsdosering bij steady-state in 5 dagen.

Clopidogrel: na toediening van 75 mg clopidogrel eenmaal daags gedurende 10 dagen werden 40 gezonde proefpersonen overgezet op prasugrel 10 mg eenmaal daags met of zonder een oplaaddosis van 60 mg. Met prasugrel werd een vergelijkbare of hogere remming van de bloedplaatjesaggregatie waargenomen. Directe overschakeling op een oplaaddosis van 60 mg prasugrel resulteerde in de snelste aanvang van hogere bloedplaatjesremming. Na toediening van een oplaaddosis van 900 mg clopidogrel (met ASA) werden 56 proefpersonen met ACS gedurende 14 dagen behandeld met ofwel prasugrel 10 mg eenmaal daags of clopidogrel 150 mg eenmaal daags, waarna ze gedurende nog eens 14 dagen werden overgezet op clopidogrel 150 mg of prasugrel 10 mg. Bij patiënten die overschakelden op prasugrel 10 mg werd een hogere aggregatieremming waargenomen dan bij patiënten die met clopidogrel 150 mg werden behandeld. Er zijn geen gegevens beschikbaar over patiënten die van een oplaaddosis clopidogrel direct overschakelden op een oplaaddosis prasugrel.

Werkzaamheid en veiligheid bij acuut coronair syndroom (ACS)

In het fase 3-TRITON-onderzoek is Eflent (prasugrel) vergeleken met clopidogrel, waarbij beide middelen in combinatie met ASA en andere standaardtherapieën werden toegediend. TRITON was een multicentrisch, internationaal, gerandomiseerd, dubbelblind, in parallelle groepen uitgevoerd onderzoek onder 13.608 patiënten. De patiënten hadden ACS met matige tot ernstige UA, NSTEMI of STEMI en werden behandeld met PCI.

Patiënten met UA/NSTEMI binnen 72 uur na optreden van symptomen of STEMI tussen 12 uur tot 14 dagen na optreden van symptomen werden gerandomiseerd na vaststelling van de coronaire anatomie. Patiënten met STEMI binnen 12 uur na optreden van symptomen en ingepland voor primaire PCI konden worden gerandomiseerd zonder kennis van de coronaire anatomie. Voor alle patiënten gold dat de oplaaddosis kon worden toegediend op een willekeurig tijdstip tussen randomisatie en 1 uur nadat de patiënt het katheterisatielab had verlaten.

Patiënten die waren gerandomiseerd om prasugrel (oplaaddosis van 60 mg gevolgd door 10 mg eenmaal daags) of clopidogrel (oplaaddosis 300 mg gevolgd door 75 mg eenmaal daags) te ontvangen, werden gedurende de mediaan van 14,5 maand (maximaal 15 maanden met een follow-up van minimaal 6 maanden) behandeld. De patiënten ontvingen eveneens ASA (75 mg tot 325 mg eenmaal daags). Gebruik van een thienopyridine binnen 5 dagen voor werving was een exclusiecriteria. Andere therapieën, zoals heparine en GP IIb/IIIa-remmers, werden toegediend als de arts dit nodig achtte. Ongeveer 40% van de patiënten (in elk van beide behandelgroepen) ontving GP IIb/IIIa-remmers ter ondersteuning van PCI (geen informatie beschikbaar over het gebruikte type GP IIb/IIIa-remmer). Ongeveer 98% van de patiënten (in elk van beide behandelgroepen) ontving rechtstreeks antitrombines (heparine, laagmoleculairgewichtheparine, bivalirudine of een ander middel) ter ondersteuning van PCI.

De primaire uitkomstmaat van het onderzoek was de tijd tot het eerste optreden van cardiovasculair (CV) overlijden, niet-fataal myocardinfarct (MI) of niet-fataal CVA. Analyse van het samengestelde eindpunt in de Alle ACS'en-populatie (gecombineerde UA/NSTEMI- en STEMI-cohorten) kwam overeen met de aangetoonde statistische superioriteit van prasugrel versus clopidogrel in de UA/NSTEMI-cohort ($p < 0,05$).

Alle ACS'en-populatie: Eflent vertoonde ten opzichte van clopidogrel een superieure werkzaamheid in de reductie van de primaire samengestelde uitkomst evenals van de vooraf omschreven secundaire uitkomsten, waaronder stenttrombose (zie tabel 3). Het voordeel van prasugrel bleek binnen de eerste 3 dagen en hield aan tot het einde van het onderzoek. De superieure werkzaamheid ging gepaard met een toename van ernstige bloedingen (zie rubrieken 4.4 en 4.8). De patiëntenpopulatie was 92% blank, 26% vrouw en 39% ≥ 65 jaar. De voordelen van prasugrel waren niet afhankelijk van het gebruik van andere acute en langdurige cardiovasculaire therapieën, zoals heparine/laagmoleculairgewichtheparine, bivalirudine, intraveneuze GPIIb/IIIa-remmers, lipidenverlagende geneesmiddelen, bètablokkers en angiotensineconverterend-enzymremmers. De

werkzaamheid van prasugrel was niet afhankelijk van de ASA -dosis (75 mg tot 325 mg eenmaal daags). Het gebruik van orale antistollingsmiddelen, andere bloedplaatjesaggregatieremmers dan het onderzoeksmiddel en chronische NSAID's was in TRITON niet toegestaan. In de Alle ACS'en-populatie was de incidentie van CV overlijden, niet-fataal MI of niet-fataal CVA bij gebruik van prasugrel lager dan bij gebruik van clopidogrel, ongeacht uitgangskennmerken als leeftijd, geslacht, lichaamsgewicht, geografische regio, gebruik van GPIIb/IIIa-remmers en stenttype. Het voordeel was voornamelijk toe te schrijven aan een significante afname van niet-fataal MI (zie tabel 3). Bij proefpersonen met diabetes trad een significante reductie van het primaire samengestelde eindpunt en alle secundaire samengestelde eindpunten op.

Het waargenomen voordeel van prasugrel bij patiënten ≥ 75 jaar was minder groot dan dat waargenomen bij patiënten < 75 jaar. Patiënten ≥ 75 jaar hebben een verhoogd risico op bloedingen, waaronder fatale (zie rubrieken 4.1, 4.4 en 4.8). Bij patiënten ≥ 75 jaar bij wie de baten van prasugrel meer duidelijk zijn, is de patiënt met diabetes, STEMI, een hoger risico van stent trombose of terugkomende complicaties..

Bij patiënten met een voorgeschiedenis van TIA of een voorgeschiedenis van ischemisch CVA meer dan 3 maanden voor de prasugreltherapie was er geen reductie van het primaire samengestelde eindpunt.

Tabel 3: Patiënten met uitkomsten in primaire analyse TRITON

Uitkomst	Prasugrel + ASA	Clopidogrel + ASA	Hazard Ratio (HR) (95% CI)	p- waarde
Alle ACS'en	(N=6813) %	(N=6795) %	0,812 (0,732-0,902)	<0,001
Primaire samengestelde uitkomst Cardiovasculair (CV) overlijden, niet-fataal MI of niet-fataal CVA	9,4	11,5		
Primaire afzonderlijke uitkomst				
CV overlijden	2,0	2,2	0,886 (0,701-1,118)	0,307
Niet-fataal MI	7,0	9,1	0,757 (0,672-0,853)	<0,001
Niet-fataal CVA	0,9	0,9	1,016 (0,712-1,451)	0,930
UA/NSTEMI	(N= 5044) %	(N=5030) %		
Primaire samengestelde uitkomst CV overlijden, niet-fataal MI of niet-fataal CVA	9,3	11,2	0,820 (0,726-0,927)	0,002
CV overlijden	1,8	1,8	0,979 (0,732-1,309)	0,885
Niet-fataal MI	7,1	9,2	0,761 (0,66- 0,873)	<0,001
Niet-fataal CVA	0,8	0,8	0,979 (0,633-1,513)	0,922
STEMI	(N= 1769) %	(N=1765) %		
Primaire samengestelde uitkomst CV overlijden, niet-fataal MI of niet-fataal CVA	9,8	12,2	0,793 (0,649-0,968)	0,019
CV overlijden	2,4	3,3	0,738 (0,497-1,094)	0,129
Niet-fataal MI	6,7	8,8	0,746 (0,588-0,948)	0,016
Niet-fataal CVA	1,2	1,1	1,097 (0,590-2,040)	0,770

In de Alle ACS'en-populatie liet analyse van elk van de secundaire eindpunten een significant voordeel ($p < 0,001$) van prasugrel versus clopidogrel zien. Hiertoe behoorden definitieve of waarschijnlijke stenttrombose aan het einde van het onderzoek (0,9% versus 1,8%; HR 0,498; CI 0,364-0,683); CV overlijden, niet-fataal MI of urgente revascularisatie van het doelvat tot en met 30 dagen (5,9% versus 7,4%; HR 0,784; CI 0,688-0,894); overlijden ongeacht oorzaak, niet-fataal MI of niet-fataal CVA tot onderzoekseinde (10,2% versus 12,1%; HR 0,831; CI 0,751-0,919); CV overlijden, niet-fataal MI, niet-fataal CVA of heropname vanwege een cardiaal ischemisch voorval tot

onderzoekseinde (11,7 % versus 13,8%; HR 0,838; CI 0,762-0,921). Analyse van alle doodsoorzaken liet geen significant verschil zien tussen prasugrel en clopidogrel in de Alle ACS-en-populatie (2,76% versus 2,90%) in de UA/NSTEMI populatie (2,58% versus 2,41%) en in de STEMI populatie (3,28% versus 4,31%).

Prasugrel ging gepaard met een 50% reductie van stenttrombose gedurende de follow-upperiode van 15 maanden. De reductie in stenttrombose met Efient werd zowel vroeg als na 30 dagen waargenomen, en zowel bij gewone metalen stents als bij drug-eluting stents.

In een analyse van patiënten die een ischemisch voorval overleefden, ging prasugrel gepaard met een reductie van de incidentie van daaropvolgende primaire eindpunten (7,8% voor prasugrel versus 11,9% voor clopidogrel).

Hoewel er met prasugrel een toename van bloedingen was, viel een analyse van het samengestelde eindpunt van overlijden ongeacht oorzaak, niet-fataal myocardinfarct, niet-fataal CVA en niet-CABG-gerelateerde ernstige bloeding volgens TIMI-criteria uit in het voordeel van Efient vergeleken met clopidogrel (hazard ratio 0,87; 95% CI 0,79-0,95; $p=0,004$). In TRITON waren er op elke 1000 met Efient behandelde patiënten 22 patiënten minder met een myocardinfarct en 5 meer met niet-CABG-gerelateerde ernstige bloedingen volgens TIMI-criteria, in vergelijking met patiënten die met clopidogrel werden behandeld.

Resultaten van een farmacodynamische/farmacogenomische studie bij 720 Aziatische ACS PCI-patiënten toonde aan dat met prasugrel, vergeleken met clopidogrel, hogere niveaus van bloedplaatjesremming worden bereikt en dat een oplaaddosis van 60 mg prasugrel en een onderhoudsdosis van 10 mg prasugrel een goed doseringsschema is bij Aziaten die ten minste 60 kg wegen en jonger zijn dan 75 jaar (zie rubriek 4.2).

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Prasugrel is een prodrug en wordt *in vivo* snel gemetaboliseerd tot een actieve metaboliet en inactieve metabolieten. De blootstelling aan de actieve metaboliet (AUC) vertoont een matige tot lage variabiliteit, zowel tussen proefpersonen (27%) als binnen proefpersonen (19%). De farmacokinetiek van prasugrel is vergelijkbaar bij gezonde proefpersonen, patiënten met stabiele atherosclerose en patiënten die een percutane coronaire interventie ondergaan.

Absorptie

De absorptie en het metabolisme van prasugrel verlopen snel en de piekplasmaconcentratie (C_{max}) van de actieve metaboliet wordt in ongeveer 30 minuten bereikt. De blootstelling aan de actieve metaboliet (AUC) neemt binnen het therapeutische doseringsbereik proportioneel toe. In een onderzoek onder gezonde proefpersonen had een vet- en calorierijke maaltijd geen invloed op de AUC van de actieve metaboliet, maar C_{max} daalde met 49% en de tijd totdat C_{max} werd bereikt (T_{max}) nam toe van 0,5 tot 1,5 uur. Efient werd in het TRITON-onderzoek toegediend zonder rekening te houden met de voeding. Daarom kan Efient worden toegediend zonder rekening te houden met de voeding; niettemin kan de werking van prasugrel het snelst intreden als de oplaaddosis op de nuchtere maag wordt ingenomen (zie rubriek 4.2).

Verdeling

De binding van de actieve metaboliet aan humaan serumalbumine (4% gebufferde oplossing) bedroeg 98%.

Metabolisme

Prasugrel wordt na orale toediening niet in plasma aangetroffen. Het wordt in de darmen snel gehydrolyseerd tot een thiolacton, dat vervolgens wordt omgezet in de actieve metaboliet door een enkele stap in het cytochroom P450-metabolisme, voornamelijk door CYP3A4 en CYP2B6 en in mindere mate door CYP2C9 en CYP2C19. De actieve metaboliet wordt door S-methylering of conjugatie aan cysteïne verder gemetaboliseerd tot twee inactieve verbindingen.

Bij gezonde proefpersonen, patiënten met stabiele atherosclerose en patiënten met ACS die Efiënt ontvingen, had genetische variatie in CYP3A5, CYP2B6, CYP2C9 of CYP2C19 geen relevant effect op de farmacokinetiek van prasugrel of de remming van de bloedplaatjesaggregatie door prasugrel.

Eliminatie

Ongeveer 68% van de prasugreldosis wordt in de urine uitgescheiden en 27% in de feces, als inactieve metabolieten. De actieve metaboliet heeft een eliminatiehalfwaardetijd van ongeveer 7,4 uur (spreiding 2 tot 15 uur).

Speciale populaties

Ouderen: in een onderzoek onder gezonde proefpersonen tussen de 20 en 80 jaar had leeftijd geen significant effect op de farmacokinetiek van prasugrel of de remming van de bloedplaatjesaggregatie door prasugrel. In het grote klinische fase 3-onderzoek was de gemiddelde geschatte blootstelling (AUC) aan het actieve metaboliet bij zeer oude patiënten (≥ 75 jaar) 19% hoger dan bij proefpersonen < 75 jaar. Prasugrel dient voorzichtig te worden gebruikt bij patiënten ≥ 75 jaar vanwege het mogelijke risico op bloedingen bij deze populatie (zie rubrieken 4.2 en 4.4).

Leverfunctiestoornis: er is geen dosisaanpassing nodig voor patiënten met een licht tot matig gestoorde leverfunctie (Child Pughklasse A en B). De farmacokinetiek van prasugrel en de remming van de bloedplaatjesaggregatie door prasugrel waren bij proefpersonen met een licht tot matig gestoorde leverfunctie vergelijkbaar met die bij gezonde proefpersonen. De farmacokinetiek en farmacodynamiek van prasugrel zijn niet onderzocht bij patiënten met een ernstig gestoorde leverfunctie. Prasugrel mag niet worden gebruikt bij patiënten met een ernstig gestoorde leverfunctie (zie rubriek 4.3).

Nierfunctiestoornis: er is geen dosisaanpassing nodig voor patiënten met een gestoorde nierfunctie, onder wie patiënten met terminale nierinsufficiëntie. De farmacokinetiek van prasugrel en de remming van de bloedplaatjesaggregatie door prasugrel waren bij patiënten met een matig gestoorde nierfunctie (GFR 30-50 ml/min/1,73 m²) en gezonde proefpersonen vergelijkbaar. Ook bij patiënten met terminale nierinsufficiëntie die hemodialyse nodig hadden, was de door prasugrel gemedieerde remming van de bloedplaatjesaggregatie vergelijkbaar met die bij gezonde proefpersonen, hoewel C_{\max} en de AUC van de actieve metaboliet bij patiënten met terminale nierinsufficiëntie met respectievelijk 51% en 42% daalden.

Lichaamsgewicht: de gemiddelde blootstelling (AUC) aan de actieve metaboliet van prasugrel is bij gezonde proefpersonen en patiënten met een lichaamsgewicht < 60 kg ongeveer 30 tot 40% hoger dan bij gezonde proefpersonen en patiënten ≥ 60 kg. Prasugrel dient voorzichtig te worden gebruikt bij patiënten met een lichaamsgewicht < 60 kg vanwege het mogelijke risico op bloedingen bij deze populatie (zie rubriek 4.4).

Etniciteit: in klinisch farmacologisch onderzoek was de AUC van de actieve metaboliet na aanpassing voor het lichaamsgewicht bij Chinese, Japanse en Koreaanse proefpersonen ongeveer 19% hoger dan bij blanke proefpersonen, hoofdzakelijk in verband met de hogere blootstelling bij Aziatische proefpersonen < 60 kg. Er is geen verschil in blootstelling tussen Chinese, Japanse en Koreaanse proefpersonen. Blootstelling bij proefpersonen van Afrikaanse en Latijns-Amerikaanse afkomst is vergelijkbaar met die bij blanken. Er wordt geen dosisaanpassing aanbevolen uitsluitend op grond van etniciteit.

Geslacht: de farmacokinetiek van prasugrel is bij mannen en vrouwen (zowel gezonde proefpersonen als patiënten) vergelijkbaar.

Kinderen en adolescenten: de farmacokinetiek en farmacodynamiek van prasugrel zijn niet onderzocht in een pediatrie populatie (zie rubriek 4.2).

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Niet-klinische gegevens duiden niet op een speciaal risico voor mensen. Deze gegevens zijn afkomstig van conventioneel onderzoek op het gebied van veiligheidsfarmacologie, toxiciteit bij herhaalde dosering, genotoxiciteit, carcinogeen potentieel, reproductietoxiciteit. Niet-klinische effecten werden uitsluitend waargenomen na blootstelling die geacht wordt beduidend hoger te liggen dan het maximale niveau waaraan de mens wordt blootgesteld, zodat deze niet relevant zijn voor klinische doeleinden.

Toxicologisch onderzoek naar de embryofetale ontwikkeling bij ratten en konijnen leverde geen aanwijzingen op voor misvormingen als gevolg van prasugrel. Bij een zeer hoge dosis (>240 maal de aanbevolen dagelijkse humane onderhoudsdosis op basis van mg/m^2) die effect had op het lichaamsgewicht en/of de voedselconsumptie van het moederdier, was sprake van een lichte daling van het lichaamsgewicht van de jongen (ten opzichte van een controlegroep). Bij pre- en postnataal onderzoek bij ratten had behandeling van het moederdier geen effect op de ontwikkeling van het gedrag of het voortplantingsstelsel van de jongen bij doses van maximaal 240 maal de aanbevolen dagelijkse humane onderhoudsdosis (op basis van mg/m^2).

In een tweejarig onderzoek bij ratten met blootstelling aan prasugrel tot meer dan 75 maal de aanbevolen therapeutische blootstelling bij de mens (op basis van plasmablootstelling aan de actieve en belangrijkste circulerende humane metabolieten) werden geen aan de verbinding gerelateerde tumoren waargenomen. Er was sprake van een verhoogde incidentie van tumoren (hepatocellulair adenoom) bij muizen die twee jaar waren blootgesteld aan hoge doses (>75 maal de humane blootstelling), maar dit effect werd ondergeschikt geacht aan de door prasugrel geïnduceerde enzyminductie. Het verband tussen levertumoren en geneesmiddelgeïnduceerde enzyminductie bij knaagdieren is in de literatuur goed gedocumenteerd. De toename van het aantal levertumoren bij muizen na toediening van prasugrel wordt niet als een relevant risico voor de mens beschouwd.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Tabletkern:

Microkristallijne cellulose

Mannitol (E421)

Croscarmellose natrium

Hypromellose (E464)

Magnesiumstearaat

Filmomhulling:

Lactose monohydraat

Hypromellose (E464)

Titaniumdioxide (E171)

Triacetine (E1518)

IJzeroxide rood (E172)

IJzeroxide geel (E172)

Talk

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

2 jaar.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities wat betreft de temperatuur. Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen lucht en vocht.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Blisterverpakking van aluminiumfolie in doosjes met 14, 28, 30, 30 (x1), 56, 84, 90 (x1) of 98 tabletten.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Geen bijzondere vereisten.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/HERNIEUWING VAN DE VERGUNNING

25 februari 2009

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

BIJLAGE II

- A. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR DE
VERVAARDIGING VERANTWOORDELIJK VOOR
VRIJGIFTE**

- B. VOORWAARDEN VERBONDEN AAN DE VERGUNNING
VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

**A. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR DE VERVAARDIGING
VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**

Naam en adres van de fabrikant verantwoordelijk voor vrijgifte

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

**B. VOORWAARDEN VERBONDEN AAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE
HANDEL BRENGEN**

- **AAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN
GESTELDE VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN DE
LEVERING EN HET GEBRUIK**

Geneesmiddel onderworpen aan medisch recept

- **VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT VEILIGHEID EN
EFFECTIEF GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL**

De houder van deze vergunning zou aan alle voorschrijvers, die betrokken zijn bij het behandelen van patiënten met prasugrel, van voorlichtingsmateriaal moeten voorzien. Het samenstellen en de verspreiding van deze informatie zou moeten worden besproken met de wetenschappelijke verenigingen. De resultaten van deze bespreking, en indien van toepassing het materiaal, moet worden goedgekeurd door Nationale Bevoegde Autoriteiten en beschikbaar zijn voordat het in elke lidstaat op de markt wordt gebracht.

Het voorlichtingsmateriaal moet het volgende bevatten:

- Een kopie van de SPC
- Met de nadruk op:
 - Ernstige bloedingscomplicaties komen meer voor bij patiënten ≥ 75 jaar (inclusief fatale voorvallen) of diegene met een gewicht < 60 kg.
 - Behandeling met prasugrel wordt in het algemeen niet aanbevolen bij patiënten ≥ 75 jaar.
 - Als na een zorgvuldige en individuele baten-risicobeoordeling door de voorschrijvende arts een behandeling noodzakelijk is bij patiënten in de leeftijdsgroep ≥ 75 jaar, dan behoort na een oplaaddosis van 60 mg, een lagere onderhoudsdosis van 5 mg te worden voorgeschreven.
 - Patiënten met een gewicht < 60 kg zouden een lagere onderhoudsdosis van 5 mg moeten krijgen.
 - Het bewijs voor een 5 mg dosis is alleen gebaseerd op PK/PD analyses en er bestaan geen huidige klinische gegevens over de veiligheid van deze dosis bij de risicovolle subgroep.

- **ANDERE VOORWAARDEN**

Farmacovigilantiesysteem

De houder van de vergunning dient ervoor in te staan dat het Farmacovigilantiesysteem, zoals gepresenteerd in module 1.8.1. van de vergunning, op orde is en functioneert zolang als het product op de markt is.

Risicomanagementplan

De houder van de vergunning voor het in de handel brengen verplicht zich tot uitvoering van de studies en de bijkomende activiteiten op het gebied van de geneesmiddelenbewaking die zijn opgesomd in het Geneesmiddelenbewakingsplan zoals overeengekomen in revisie 1.4 van het risicomanagementplan (RMP) weergegeven in module 1.8.2 van de aanvraag van de vergunning voor het in de handel brengen en in alle volgende updates van het RMP die door het CHMP goedgekeurd zijn.

Overeenkomstig de CHMP Richtlijn voor Risicomanagementsystemen voor geneesmiddelen voor humaan gebruik dient het geactualiseerde RMP tegelijk met de volgende *Periodic Safety Update Report* (PSUR) ingediend te worden.

Bovendien dient een geactualiseerd RMP ingediend te worden:

- Als er nieuwe informatie wordt ontvangen die van invloed kan zijn op de huidige veiligheidsspecificaties, het Geneesmiddelenbewakingsplan of de activiteiten voor het minimaliseren van risico's.
- binnen 60 dagen na het bereiken van een belangrijke mijlpaal (wat betreft Geneesmiddelenbewaking of minimalisering van risico's).
- Op verzoek van de EMEA.

BIJLAGE III
ETIKETTERING EN BIJSLUITER

A. ETIKETERING

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

DOOS MET FILMOMHULDE TABLETTEN à 5 mg

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Efient 5 mg filmomhulde tabletten
prasugrel

2. GEHALTE AAN WERKZA(A)M(E) BESTANDDE(E)L(EN)

Elke tablet bevat 5 mg prasugrel (als hydrochloride)

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Bevat lactose. Zie de bijsluiter voor meer informatie.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

14 filmomhulde tabletten
28 filmomhulde tabletten
30x1 filmomhulde tablet
56 filmomhulde tabletten
84 filmomhulde tabletten
90x1 filmomhulde tablet
98 filmomhulde tabletten
30 filmomhulde tabletten

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Voor gebruik de bijsluiter lezen.
Voor oraal gebruik

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET BEREIK EN ZICHT VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het bereik en zicht van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren in de originele verpakking ter bescherming tegen lucht en vocht.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEbruIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

Geneesmiddel op medisch voorschrift

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Efient 5 mg

GEGEVENS DIE TEN MINSTE OP BLISTERVERPAKKINGEN OF STRIPS MOETEN WORDEN VERMELD

BLISTER MET FILMOMHULDE TABLETTEN à 5 mg

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Efient 5 mg filmomhulde tabletten
prasugrel

2. NAAM VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Lilly

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Lot

5. OVERIGE

<MA, DI, WO, DO, VR, ZA, ZO>

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

DOOS MET FILMOMHULDE TABLETTEN à 10 mg

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Efient 10 mg filmomhulde tabletten
prasugrel

2. GEHALTE AAN WERKZA(A)M(E) BESTANDDE(E)L(EN)

Elke tablet bevat 10 mg prasugrel (als hydrochloride)

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Bevat lactose. Zie de bijsluiter voor meer informatie.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

14 filmomhulde tabletten
28 filmomhulde tabletten
30x1 filmomhulde tablet
56 filmomhulde tabletten
84 filmomhulde tabletten
90x1 filmomhulde tablet
98 filmomhulde tabletten
30 filmomhulde tabletten

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Voor gebruik de bijsluiter lezen.

Voor oraal gebruik

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET BEREIK EN ZICHT VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het bereik en zicht van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren in de originele verpakking ter bescherming tegen lucht en vocht.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

Geneesmiddel op medisch voorschrift

16. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Efient 10 mg

GEGEVENS DIE TEN MINSTE OP BLISTERVERPAKKINGEN OF STRIPS MOETEN WORDEN VERMELD

BLISTER MET FILMOMHULDE TABLETTEN à 10 mg

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Efient 10 mg filmomhulde tabletten
prasugrel

**2. NAAM VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL
BRENGEN**

Lilly

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Lot

5. OVERIGE

<MA, DI, WO, DO, VR, ZA, ZO >

B. BIJSLUITER

BIJSLUITER: INFORMATIE VOOR DE GEBRUIK(ST)ER

Efient 10 mg filmomhulde tabletten

Efient 5 mg filmomhulde tabletten

Prasugrel

Lees de hele bijsluiter zorgvuldig door voordat u start met het innemen van dit geneesmiddel.

- Bewaar deze bijsluiter. Het kan nodig zijn om deze nog eens door te lezen.
- Hebt u nog vragen, raadpleeg dan uw arts of apotheker.
- Dit geneesmiddel is aan u persoonlijk voorgeschreven. Geef dit geneesmiddel niet door aan anderen. Dit geneesmiddel kan schadelijk voor hen zijn, zelfs als de verschijnselen dezelfde zijn als waarvoor u het geneesmiddel heeft gekregen.
- Wanneer één van de bijwerkingen ernstig wordt of als er bij u een bijwerking optreedt die niet in deze bijsluiter is vermeld, raadpleeg dan uw arts of apotheker.

In deze bijsluiter:

1. Wat is Efient en waarvoor wordt het gebruikt
2. Wat u moet weten voordat u Efient inneemt
3. Hoe wordt Efient ingenomen
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u Efient
6. Aanvullende informatie

1. WAT IS EFIENT EN WAARVOOR WORDT HET GEBRUIKT

Efient behoort tot een groep geneesmiddelen die 'bloedplaatjesaggregatieremmers' worden genoemd. Bloedplaatjes zijn zeer kleine celdeeltjes die in het bloed circuleren. Wanneer een bloedvat beschadigd raakt, bijvoorbeeld wanneer het wordt doorgesneden, klonteren bloedplaatjes samen om een bloedstolsel (trombus) te helpen vormen. Bloedplaatjes zijn daarom noodzakelijk voor het stelpen van een bloeding. Als er bloedstolsels ontstaan in een verhard bloedvat, bijvoorbeeld een slagader, kunnen deze stolsels zeer gevaarlijk zijn omdat ze de bloedtoevoer kunnen blokkeren, met als gevolg een hartaanval (myocardinfarct), een beroerte (herseninfect) of de dood. Stolsels in slagaders die het hart van bloed voorzien, kunnen de bloedtoevoer ook doen afnemen en zo onstabiele angina pectoris (ernstige pijn op de borst) veroorzaken.

Efient remt het klonteren van bloedplaatjes en verkleint daardoor de kans op het ontstaan van een bloedstolsel.

Uw arts heeft u Efient voorgeschreven omdat u al eens een hartinfarct of onstabiele angina heeft gehad en bent behandeld met een procedure om de verstopte slagaders van het hart te openen. Mogelijk zijn bij u ook een of meer stents geplaatst om een verstopte of vernauwde slagader die het hart van bloed voorziet, open te houden. Efient verkleint de kans dat u opnieuw een hartinfarct of een herseninfect krijgt of door een van deze atherotrombotische complicaties komt te overlijden. Uw arts zal u ook acetylsalicylzuur (aspirine) geven, een andere bloedplaatjesaggregatieremmer.

2. WAT U MOET WETEN VOORDAT U EFIENT INNEEMT

Neem Efient niet in

- als u allergisch (overgevoelig) bent voor prasugrel of voor één van de andere bestanddelen van Efient. Een allergische reactie kan worden herkend aan huiduitslag, jeuk, een gezwollen gezicht, gezwollen lippen of kortademigheid. Als dit op u van toepassing is, vertel dit dan **onmiddellijk** aan uw arts.
- als u een aandoening heeft die momenteel bloedverlies veroorzaakt, bijvoorbeeld bloedverlies uit de maag of darmen.
- als u ooit een beroerte of een transient ischaemic attack (TIA) heeft gehad.
- als u een ernstige leveraandoening heeft.

Wees extra voorzichtig met Efient

Alvorens Efient in te nemen, moet u uw arts inlichten als een van de volgende situaties op u van toepassing is:

- als u een verhoogd risico op bloedingen heeft, bijvoorbeeld vanwege:
 - leeftijd van 75 jaar of ouder. Uw arts dient een dagelijkse dosis van 5 mg voor te schrijven, omdat patiënten ouder dan 75 jaar een groter risico op bloedingen hebben;
 - een recent ernstig letsel;
 - recente operatie (met inbegrip van bepaalde tandheelkundige ingrepen);
 - recent of terugkerend bloedverlies uit de maag of darmen (vb. een maagzweer, darmpoliepen);
 - lichaamsgewicht van minder dan 60 kg. Uw arts dient een dagelijkse dosis van 5 mg Efient voor te schrijven als u minder dan 60 kg weegt;
 - nieraandoening of matige leverproblemen;
 - gebruik van bepaalde soorten geneesmiddelen (zie 'Inname met andere geneesmiddelen' hierna);
 - geplande operatie (met inbegrip van bepaalde tandheelkundige ingrepen) in de komende zeven dagen. Uw arts kan u vragen tijdelijk met het innemen van Efient te stoppen op grond van het verhoogde bloedingsrisico.
- als u een allergische reactie (overgevoelighedsreactie) op clopidogrel of enig andere bloedplaatjesaggregatieremmer heeft gehad vertel het dan aan uw arts voordat u begint met de Efient behandeling. Als u vervolgens Efient neemt en een allergische reactie krijgt die kan worden herkend aan huiduitslag, jeuk, een gezwollen gezicht, gezwollen lippen of kortademigheid moet u dat **onmiddellijk** aan uw arts vertellen.

Als u Efient gebruikt:

Als u een aandoening ontwikkelt die trombotische trombocytopenische purpura (of TTP) wordt genoemd, vertel dit dan onmiddellijk aan uw arts. Deze aandoening uit zich als koorts en bloeduitstortingen onder de huid, die eruit kunnen zien als rode minuscule puntjes, met of zonder onverklaarbare extreme vermoeidheid, verwarring, gele verkleuring van de huid of de ogen (geelzucht) (zie rubriek 4 'MOGELIJKE BIJWERKINGEN').

Inname met andere geneesmiddelen

Vertel uw arts als u andere geneesmiddelen gebruikt of kort geleden heeft gebruikt. Dit geldt ook voor geneesmiddelen die u zonder recept kunt krijgen, voedingssupplementen en geneeskrachtige kruiden. Het is vooral belangrijk dat u het uw arts vertelt als u wordt behandeld met clopidogrel (een bloedplaatjesaggregatieremmer), warfarine (een antistollingsmiddel) of 'niet-steroïde anti-inflammatoire middelen' tegen pijn en koorts (zoals ibuprofen, naproxen, etoricoxib). Deze geneesmiddelen kunnen het bloedingsrisico verhogen als ze samen met Efient worden gebruikt.

Gebruik alleen andere geneesmiddelen terwijl u Efient gebruikt als uw arts u dit toestaat.

Inname van Efient met voedsel en drank

Efient kan met of zonder voedsel worden ingenomen.

Zwangerschap en borstvoeding

Vertel het uw arts als u zwanger wordt of probeert te worden terwijl u Efient gebruikt. U mag Efient alleen gebruiken nadat u met uw arts de mogelijke voordelen en alle mogelijke risico's voor uw ongeboren kind heeft besproken.

Als u borstvoeding geeft, vraag dan uw arts of apotheker om advies voordat u een geneesmiddel gaat gebruiken.

Rijvaardigheid en het gebruik van machines

Er is geen onderzoek verricht met betrekking tot de effecten van Efient op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. Het is onwaarschijnlijk dat Efient invloed heeft op de rijvaardigheid of het vermogen om machines te bedienen.

Belangrijke informatie over enkele bestanddelen van Efient

Efient bevat lactose. Als een arts u heeft verteld dat u een intolerantie voor bepaalde suikers heeft, neem dan contact op met uw arts voordat u dit geneesmiddel inneemt.

3. HOE WORDT EFIENT INGENOMEN

Volg bij het innemen van Efient nauwgezet het advies van uw arts. Raadpleeg bij twijfel uw arts of apotheker.

Uw arts zal u vertellen hoeveel tabletten Efient u moet innemen. De gebruikelijke dosering van Efient is 10 mg per dag. U start de behandeling met een eenmalige dosis van 60 mg.

Als u minder dan 60 kg weegt of ouder dan 75 jaar bent, is de dosering 5 mg Efient per dag.

Uw arts zal u ook vertellen dat u acetylsalicylzuur moet gebruiken en welke dosis u hiervan moet innemen (meestal tussen 75 mg en 325 mg per dag).

U kunt Efient met of zonder voedsel innemen. Neem uw dosis elke dag ongeveer op dezelfde tijd in. U mag de tablet niet breken of fijnmaken.

Het is belangrijk dat u uw arts, tandarts en apotheker vertelt dat u Efient gebruikt.

Efient mag niet worden gebruikt door kinderen en adolescenten jonger dan 18 jaar.

Wat u moet doen als u meer van Efient heeft ingenomen dan u zou mogen

Neem onmiddellijk contact op met uw arts of het ziekenhuis, omdat u mogelijk risico loopt op een ernstige bloeding. Laat de arts de verpakking met Efient zien.

Wat u moet doen wanneer u bent vergeten Efient in te nemen

Als u uw geplande dagelijkse dosis heeft overgeslagen, neemt u Efient in zodra u eraan denkt. Als u uw dosis de hele dag bent vergeten, gaat u de volgende dag gewoon door met de gebruikelijke dosis Efient. Neem niet twee doses in op één dag. Bij de verpakkingen met 14, 28, 56, 84 en 98 tabletten kunt u controleren op welke dag u voor het laatst een tablet Efient heeft ingenomen aan de hand van de kalender die op de blister is afgedrukt.

Als u stopt met het innemen van Efient

Stop niet met het innemen van Efient zonder uw arts te raadplegen. Het is belangrijk dat u de eventuele stopzetting van Efient eerst met uw arts bespreekt, vooral omdat zowel de risico's als de voordelen op een regelmatig gebruik zijn gebaseerd.

Als u nog vragen heeft over het gebruik van dit geneesmiddel, vraag dan uw arts of apotheker.

4. MOGELIJKE BIJWERKINGEN

Zoals alle geneesmiddelen kan Efiënt bijwerkingen veroorzaken, hoewel niet iedereen deze bijwerkingen krijgt.

Neem **onmiddellijk** contact op met uw arts als u een of meer van de volgende klachten heeft:

- plotselinge gevoelloosheid of zwakte van een arm, een been of het gezicht, vooral als dit slechts aan één kant van het lichaam optreedt,
- plotselinge verwardheid, moeite met praten of begrijpen van anderen,
- plotselinge moeite met lopen of verlies van evenwicht of coördinatie,
- plotselinge duizeligheid of plotselinge hevige hoofdpijn zonder bekende oorzaak.

Alle bovenstaande klachten kunnen aanwijzingen zijn voor een beroerte. Een beroerte is een bijwerking van Efiënt die soms voorkomt bij patiënten die nog nooit een beroerte of transiënt ischaemisch attack (TIA) hebben gehad.

Neem ook **onmiddellijk** contact op met uw arts als u een of meer van de volgende klachten heeft:

- koorts en bloeditstoringen onder de huid, die eruit kunnen zien als rode minuscule puntjes, met of zonder onverklaarbare extreme vermoeidheid, verwarring, gele verkleuring van de huid of de ogen (geelzucht) (zie rubriek 2 'WAT U MOET WETEN VOORDAT U EFIËNT INNEEMT')
- huiduitslag, jeuk of een opgezwollen gezicht, gezwollen lippen/tong of ademnood. Dit kunnen verschijnselen van een allergische reactie zijn (zie rubriek 2 'WAT U MOET WETEN VOORDAT U EFIËNT INNEEMT')

Vertel het uw arts **direct** als u een of meer van de volgende klachten heeft;

- bloed in uw urine,
- bloedverlies uit uw rectum, bloed in uw ontlasting of zwarte ontlasting,
- niet te stelpen bloedverlies, bijvoorbeeld uit een snijwond.

Alle bovenstaande klachten kunnen aanwijzingen zijn voor een bloeding, de meest voorkomende bijwerking van Efiënt. Hoewel een ernstige bloeding soms voorkomt, kan deze wel levensbedreigend zijn.

Vaak voorkomende bijwerkingen (komen voor bij 1 tot 10 op de 100 gebruikers)

- Bloeding in de maag of darmen
- Bloeding uit een prikplaats
- Neusbloeding
- Huiduitslag
- Kleine rode bloeditstoringen in de huid (ecchymose)
- Bloed in de urine
- Hematoom (bloeding onder de huid op een injectieplaats, of in een spier, waardoor zwelling ontstaat)
- Laag hemoglobinegehalte of laag aantal rode bloedcellen (anemie)
- Bloeditstoring

Soms voorkomende bijwerkingen (komen voor bij 1 tot 10 op de 1.000 gebruikers)

- Allergische reactie (huiduitslag, jeuk, gezwollen lippen/tong of ademnood)
- Spontane bloeding uit het oog, rectum of tandvlees of in de buik rond de inwendige organen
- Bloeding na een operatie
- Ophoesten van bloed
- Bloed in de ontlasting

Zelden voorkomende bijwerkingen (komen voor bij 1 tot 10 op de 10.000 gebruikers)

- Lage aantal bloedplaatje
- Subcutaan hematoom (bloeding onder de huid waardoor een zwelling ontstaat)

Wanneer één van de bijwerkingen ernstig wordt of als er bij u een bijwerking optreedt die niet in deze bijsluiter is vermeld, raadpleeg dan uw arts of apotheker.

5. HOE BEWAART U EFIENT

Buiten het bereik en zicht van kinderen houden.

Gebruik Efient niet meer na de vervaldatum die staat vermeld op de blister en de doos na EXP. De vervaldatum verwijst naar de laatste dag van die maand.

Bewaren in de originele verpakking ter bescherming tegen lucht en vocht.

Spoel geneesmiddelen niet door de gootsteen of de WC en gooi ze niet in de vuilnisbak. Vraag uw apotheker wat u met geneesmiddelen moet doen die niet meer nodig zijn. Ze worden dan op een verantwoorde manier vernietigd en komen niet in het milieu.

6. AANVULLENDE INFORMATIE

Wat bevat Efient

- Het werkzame bestanddeel is prasugrel.
Efient 10 mg: elke tablet bevat 10 mg prasugrel (als hydrochloride).
Efient 5 mg: elke tablet bevat 5 mg prasugrel (als hydrochloride).
- De andere bestanddelen zijn microkristallijne cellulose, mannitol (E421), croscarmellose natrium, hypromellose (E464), magnesiumstearaat, lactose monohydraat, titaniumdioxide (E171), triacetine (E1518), ijzeroxide rood (alleen tabletten van 10 mg) (E172), ijzeroxide geel (E172) en talk.

Hoe ziet Efient er uit en wat is de inhoud van de verpakking

Efient 10 mg: de tabletten zijn beige en hebben de vorm van een dubbele pijl, met de inscriptie "10 MG" aan de ene zijde en "4759" aan de andere zijde.

Efient 5 mg: de tabletten zijn geel en hebben de vorm van een dubbele pijl, met de inscriptie "5 MG" aan de ene zijde en "4760" aan de andere zijde.

Efient is verkrijgbaar in verpakkingen met 14, 28, 30, 56, 84, 90 en 98 tabletten.
Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden eventueel in de handel gebracht.

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen

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

Fabrikant:

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

Neem voor alle informatie met betrekking tot dit geneesmiddel contact op met de lokale vertegenwoordiger van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen:

Belgique/België/Belgien

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

Lilly Hungária Kft.
Tel: + 36 1 328 5100

Česká republika

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

Malta

Charles de Giorgio Ltd.
Tel: +356 25600 500

Danmark

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

Nederland

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

Deutschland

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

Norge

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

Eesti

Eli Lilly Holdings Limited Eesti filiaal
Tel: +372 6 817280

Österreich

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

Ελλάδα

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

Polska

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

España

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

Portugal

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

France

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

România

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

Ireland

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

Slovenija

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

Ísland

Icepharma hf.
Sími: +354 540 8000

Slovenská republika

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

Italia

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

Suomi/Finland

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

Κύπρος

Phadisco Ltd
Τηλ: +357 22 715000

Sverige

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

Latvija

Eli Lilly Holdings Limited pārstāvniecība Latvijā
Tel: +371 67364000

United Kingdom

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

Lietuva

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

Deze bijsluiter is voor de laatste keer goedgekeurd in

Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europese Geneesmiddelen Bureau: <http://www.ema.europa.eu/>