

VEDLEGG I
PREPARATOMTALE

1. LEGEMIDLETS NAVN

Efient 5 mg tabletter, filmdrasjerte.

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver tablett inneholder 5 mg prasugrel (som hydroklorid).

Hjelpestoff(er): hver tablett inneholder 2,7 mg laktose.

For fullstendig liste over hjelpestoffer se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Tablett, filmdrasjert.

Gule tabletter formet som en dobbel pil, preget med "5 MG" på den ene siden og "4760" på den andre.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Efient gitt samtidig med acetylsalisylsyre (ASA) er indisert for forebygging av aterosklerotiske hendelser hos pasienter med akutt koronarsyndrom (dvs. ustabil angina, hjerteinfarkt uten ST-segmentelevation [UA/NSTEMI] eller hjerteinfarkt med ST-segmentelevation [STEMI]) som gjennomgår primær eller forsinket perkutan koronarintervensjon (PCI).

For ytterligere informasjon henvises til pkt. 5.1.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dosering

Voksne

Efient skal innledes med en enkelt startdose på 60 mg og deretter fortsettes med 10 mg en gang daglig. Pasienter som tar Efient skal også ta ASA daglig (75 mg til 325 mg).

På grunn av pasientens underliggende sykdom kan prematur seponering av en hvilken som helst platehemmer, inkludert Efient, hos pasienter med akutt koronarsyndrom (ACS) som har blitt behandlet med PCI resultere i økt risiko for trombose, hjerteinfarkt eller dødsfall. Med mindre seponering av Efient er klinisk indisert er en behandling på opp til 12 måneder anbefalt (se pkt. 4.4 og 5.1).

Pasienter ≥ 75 år

Bruken av Efient hos pasienter ≥ 75 år er vanligvis ikke anbefalt. Dersom det etter en nøye individuell nytte/risikovurdering av forskrivende lege (se pkt. 4.4) er ansett som nødvendig med behandling av pasientgruppen ≥ 75 år, skal det etter en startdose på 60 mg forskrives en redusert vedlikeholdsdose på 5 mg. Pasienter ≥ 75 år har større følsomhet for blødning og høyere eksponering overfor den aktive metabolitten til prasugrel (se pkt. 4.4, 4.8, 5.1 og 5.2). Beviset for dosen på 5 mg er kun basert på farmakodynamiske/farmakokinetiske analyser, og det foreligger for øyeblikket ingen kliniske data for sikkerhet av denne dosen hos pasienter i aldersgruppen ≥ 75 år.

Pasienter som veier < 60 kg

Efient bør gis som en enkelt startdose på 60 mg, og deretter fortsettes med en dose på 5 mg en gang daglig. Vedlikeholdsdosen på 10 mg er ikke anbefalt. Dette skyldes økt eksponering overfor den aktive metabolitten til prasugrel, og økt blødningsrisiko hos pasienter med kroppsvekt < 60 kg når de

gis en dose på 10 mg en gang daglig, sammenlignet med pasienter ≥ 60 kg. Effekt og sikkerhet av dosen på 5 mg har ikke vært prospektivt vurdert (se pkt. 4.4, 4.8 og 5.2).

Nedsatt nyrefunksjon

Ingen dosejustering er nødvendig hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon, inkludert pasienter med nyresykdom i sluttstadiet (se pkt. 5.2). Det er begrenset terapeutisk erfaring hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon (se pkt. 4.4).

Nedsatt leverfunksjon

Ingen dosejustering er nødvendig hos pasienter med mild til moderat nedsatt leverfunksjon (Child Pugh klasse A og B) (se pkt. 5.2). Det er begrenset terapeutisk erfaring hos pasienter med mild og moderat hepatisk dysfunksjon (se pkt. 4.4).

Barn og ungdom

Efient er ikke anbefalt til barn under 18 år på grunn av manglende data vedrørende sikkerhet og effekt.

Administrasjonsmåte

Til oral bruk. Efient kan administreres med eller uten mat. Administrering av startdosen på 60 mg prasugrel i fastende tilstand kan sørge for hurtigst innsettende virkning (se pkt. 5.2). Ikke knus eller del tablett.

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor ett eller flere av hjelpestoffene.

Aktiv patologisk blødning.

En sykdomshistorie med slag eller transitoriske iskemiske anfall (TIA).

Alvorlig nedsatt leverfunksjon (Child Pugh klasse C).

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Blødningsrisiko

Viktige eksklusjonskriterier i den kliniske fase 3-studien inkluderte økt blødningsrisiko, anemi, trombocytopeni og en sykdomshistorie med intrakranielle patologiske funn. Pasienter med akutt koronarsyndrom som gjennomgikk PCI og ble behandlet med Efient og ASA viste en økt risiko for større og mindre blødninger ifølge TIMI-klassifikasjonssystem. Bruk av Efient hos pasienter med økt blødningsrisiko skal derfor kun vurderes når nytten i form av forebygging av iskemiske hendelser oppveier risikoen for alvorlige blødninger. Denne bekymringen gjelder særlig pasienter:

- ≥ 75 år (se nedenfor).
- med økt blødningstendens (f.eks. på grunn av nylig traume, nylig kirurgi, nylig eller tilbakevendende gastrointestinal blødning eller aktivt magesår)
- med kroppsvekt < 60 kg (se pkt. 4.2 og 4.8). Hos disse pasientene er vedlikeholdsdosen på 10 mg ikke anbefalt. En vedlikeholdsdose på 5 mg bør brukes.
- med samtidig administrering av legemidler som kan øke risikoen for blødning, inkludert orale antikoagulantia, klopidoogrel, ikke-steroid antiinflammatoriske midler (NSAIDs) og fibrinolytika.

For pasienter med aktiv blødning hvor reversering av den farmakologiske effekten av Efient er nødvendig kan det være hensiktsmessig med platestransfusjon.

Bruk av Efient hos pasienter ≥ 75 år er generelt ikke anbefalt, og bør bare foretas etter at en grundig evaluering av individuell nytte/risiko utført av forskrivende lege indikerer at nytten i form av forebygging av iskemiske hendelser oppveier risikoen for alvorlige blødninger. I den kliniske fase 3-studien hadde disse pasientene en større risiko for blødning, inkludert fatal blødning, sammenlignet med pasienter < 75 år. Vedlikeholdsdosen på 10 mg er ikke anbefalt. Dersom det foreskrives bør en lavere vedlikeholdsdose på 5 mg brukes (se pkt. 4.2 og 4.8).

Terapeutisk erfaring med prasugrel er begrenset hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon (inkludert ESRD) og hos pasienter med moderat nedsatt leverfunksjon. Disse pasientene kan ha en økt blødningsrisiko. Prasugrel skal derfor brukes med forsiktighet hos disse pasientene.

Pasientene bør informeres om at når de tar prasugrel (i kombinasjon med ASA) kan det ta lengre tid enn normalt å stoppe blødninger, og at de bør rapportere alle uvanlige blødninger (sted eller varighet) til legen sin.

Kirurgi

Pasientene bør rådes til å informere lege og tannlege om at de bruker prasugrel før planlegging av ethvert kirurgisk inngrep, og før et nytt legemiddel tas i bruk. Dersom en pasient skal gjennomgå elektiv kirurgi og platehemming ikke er ønsket, bør Efient seponeres minst 7 dager før inngrepet. Økt frekvens (treddobbel) og alvorlighetsgrad av blødninger kan forekomme hos pasienter som gjennomgår CABG-kirurgi innen 7 dager etter seponering av prasugrel (se pkt. 4.8). Hos pasienter der koronar anatomien ikke er definert og akutt CABG er en mulighet bør nytten og risikoen av prasugrel vurderes nøye.

Overømfintlighetsreaksjon inkludert angioødem

Overømfintlighetsreaksjoner inkludert angioødem er rapportert hos pasienter som får prasugrel. Dette inkluderer pasienter som har hatt overfølsomhetsreaksjoner overfor klopidogrel. Pasienter med kjent allergi overfor thienopyridiner bør følges opp for tegn på overfølsomhet (se pkt. 4.8).

Trombotisk trombocytopen purpura (TTP)

TTP er rapportert ved bruk av prasugrel. TTP er en alvorlig tilstand som krever rask behandling.

Laktose

Pasienter med sjeldne arvelige problemer med galaktoseintoleranse, en spesiell form for arvelig laktasemangel (Lapp lactase deficiency) eller glukose-galaktosemalabsorpsjon bør ikke ta Efient.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Warfarin: Samtidig administrering av Efient og andre kumarinderivater enn warfarin er ikke undersøkt. På grunn av potensialet for økt blødningsrisiko bør warfarin (og andre kumarinderivater) administreres med forsiktighet samtidig med prasugrel (se pkt. 4.4).

Ikke-steroide antiinflammatoriske midler (NSAIDs): Samtidig administrering med kroniske NSAIDs er ikke undersøkt. På grunn av en potensielt økt risiko for blødning bør kroniske NSAIDs (inkludert COX-2-hemmere) og Efient administreres samtidig med forsiktighet (se pkt. 4.4).

Efient kan administreres samtidig med legemidler som metaboliseres av cytokrom P-450-enzymet (inkludert statiner) eller legemidler som inducerer eller hemmer cytokrom P-450-enzymet. Efient kan også administreres samtidig med ASA, heparin, digoksin og legemidler som øker gastrisk pH, inkludert protonpumpehemmere og H₂-blokkere. Selv om det ikke er undersøkt i spesifikke interaksjonsstudier har Efient i den kliniske fase 3-studien blitt gitt samtidig med lavmolekylært heparin, bivalirudin og GP IIb/IIIa-hemmere (ingen tilgjengelig informasjon vedrørende hvilken type GP IIb/IIIa-hemmer som ble brukt) uten tegn på klinisk signifikante uønskede interaksjoner.

Effekten av andre legemidler på Efient:

Acetylsalisylsyre: Efient skal administreres samtidig med acetylsalisylsyre (ASA). Selv om en farmakodynamisk interaksjon med ASA, som fører til en økt risiko for blødning, er mulig, kommer beviset for prasugrels effekt og sikkerhet fra pasienter som samtidig har blitt behandlet med ASA.

Heparin: En enkel intravenøs bolusdose med ufraksjonert heparin (100 U/kg) endret ikke signifikant prasugrelmediert hemming av plateaggregasjon. Prasugrel endret heller ikke signifikant effekten av heparin på koagulasjonsparametre. Begge legemidlene kan derfor administreres samtidig. En økt risiko for blødning er mulig når Efient administreres samtidig med heparin.

Statiner: Atorvastatin (80 mg daglig) endret ikke farmakokinetikken til prasugrel eller prasugrels hemming av plateaggregasjonen. Statiner som er substrater for CYP3A antas derfor ikke å ha effekt på farmakokinetikken til prasugrel eller på prasugrels hemming av plateaggregasjonen.

Legemidler som øker gastrisk pH: Samtidig daglig administrering av ranitidin (en H₂-blokker) eller lansoprazole (en protonpumpehemmer) endret ikke AUC eller T_{maks} til den aktive metabolitten av prasugrel, men reduserte C_{maks} med henholdsvis 14 % og 29 %. I den kliniske fase 3-studien ble Efient administrert uten hensyn til samtidig administrering av protonpumpehemmere eller H₂-blokkere. Administrering av startdosen på 60 mg prasugrel uten samtidig bruk av protonpumpehemmere kan gi hurtigst innsettende virkning.

CYP3A-hemmere: Ketokonazol (400 mg daglig), en selektiv og potent CYP3A4- og CYP3A5-hemmer påvirket ikke prasugrelmediert hemming av plateaggregasjonen eller AUC eller T_{maks} til den aktive metabolitten av prasugrel, men reduserte C_{maks} med 34 % til 46 %. CYP3A-hemmere som antimykotika av azoltypen, HIV-proteasehemmere, klaritromycin, telitromycin, verapamil, diltiazem, indinavir, ciprofloksacin og grapefruktjuice antas derfor ikke å ha en signifikant effekt på farmakokinetikken til den aktive metabolitten.

Legemidler som induserer cytokrom P-450: Rifampicin (600 mg daglig), som gir kraftig induksjon av CYP3A og CYP2B6, og som induserer CYP2C9, CYP2C19 og CYP2C8, endret ikke signifikant farmakokinetikken til prasugrel. Kjente legemidler som induserer CYP3A, som rifampicin, karbamazepin og andre som induserer cytokrom P-450 antas derfor ikke å ha signifikant effekt på farmakokinetikken til den aktive metabolitten.

Effekten av Efient på andre legemidler:

Digoksin: Prasugrel har ingen klinisk signifikant effekt på farmakokinetikken til digoksin.

Legemidler som metaboliseres av CYP2C9: Prasugrel hemmet ikke CYP2C9 slik den heller ikke påvirket farmakokinetikken til S-warfarin. På grunn av en potensielt økt blødningsrisiko bør warfarin og Efient administreres samtidig med forsiktighet (se pkt. 4.4).

Legemidler som metaboliseres av CYP2B6: Prasugrel er en svak hemmer av CYP2B6. Hos friske individer reduserte prasugrel eksponeringen overfor hydroksibupropion, en CYP2B6-mediert metabolitt av bupropion, med 23 %. Denne effekten er av sannsynlig klinisk betydning bare når prasugrel administreres samtidig med legemidler som har CYP2B6 som eneste metabolske vei, og som har et smalt terapeutisk vindu (f.eks. cyklofosfamid og efavirenz).

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Ingen kliniske studier er utført hos gravide eller ammende kvinner.

Dyrestudier indikerer ingen direkte skadelige effekter på svangerskapsforløp, embryo/fosterutvikling, fødsel eller postnatal utvikling (se pkt. 5.3). Siden reproduksjonsstudier på dyr ikke alltid kan forutsi human respons bør Efient bare brukes under svangerskapet dersom den potensielle nytten for moren rettferdiggjør den potensielle risikoen for fosteret.

Det er ukjent om prasugrel skilles ut i human morsmelk. Dyrestudier har vist at prasugrel skilles ut i morsmelk. Det er ikke anbefalt å bruke prasugrel under amming.

Prasugrel hadde ingen effekt på fertiliteten til han- og hunrotter ved eksponering for orale doser på opp til 240 ganger den anbefalte daglige humane vedlikeholdsdosen (basert på mg/m²).

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Det er ikke gjort undersøkelser vedrørende påvirkningen på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner. Prasugrel antas å ha ingen eller ubetydelig påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner.

4.8 Bivirkninger

a. Sammendrag av bivirkningsprofilen

Sikkerheten for pasienter med akutt koronarsyndrom som gjennomgår PCI ble evaluert i en klopidogrelkontrollert studie (TRITON) der 6741 pasienter ble behandlet med prasugrel (startdose på 60 mg og vedlikeholdsdose på 10 mg en gang daglig) i median 14,5 måneder (5802 pasienter ble behandlet i mer enn 6 måneder, 4136 pasienter ble behandlet i mer enn 1 år). Andelen som fikk seponert studiemedisin på grunn av bivirkninger var 7,2 % for prasugrel og 6,3 % for klopidogrel. For begge legemidlene var blødning den vanligste av bivirkningene som førte til seponering av studiemedisin (2,5 % for prasugrel og 1,4 % for klopidogrel).

Blødning

Ikke-CABG-relatert (koronararterie bypass kirurgi) blødning

Frekvensen av pasienter som opplevde en ikke-CABG-relatert blødningshendelse i TRITON er vist i tabell 1. I UA/NSTEMI og alle ACS-populasjonene var insidensen av ikke-CABG-relatert TIMI større blødning, inkludert livstruende og fatal, samt TIMI mindre blødning statistisk signifikant høyere hos pasienter som ble behandlet med prasugrel sammenlignet med klopidogrel. I STEMI-populasjonen ble det ikke sett noen signifikant forskjell. Det vanligste stedet for spontan blødning var gastrointestinaltraktus (1,7 % for prasugrel og 1,3 % for klopidogrel). Det vanligste stedet for provosert blødning var stedet for arteriell punksjon (1,3 % for prasugrel og 1,2 % for klopidogrel).

Tabell 1: Insidens av ikke-CABG-relatert blødning^a (% pasienter)

Hendelse	Alle ACS		UA/NSTEMI		STEMI	
	Prasugrel ^b +ASA (N=6741)	Klopidogrel ^b +ASA (N=6716)	Prasugrel ^b +ASA (N=5001)	Klopidogrel ^b +ASA (N=4980)	Prasugrel ^b +ASA (N=1740)	Klopidogrel ^b +ASA (N=1736)
TIMI større blødning ^c	2,2	1,7	2,2	1,6	2,2	2,0
Livstruende ^d	1,3	0,8	1,3	0,8	1,2	1,0
Fatal	0,3	0,1	0,3	0,1	0,4	0,1
Symptomatisk ICH ^e	0,3	0,3	0,3	0,3	0,2	0,2
Behov for inotroper	0,3	0,1	0,3	0,1	0,3	0,2
Behov for kirurgisk intervensjon	0,3	0,3	0,3	0,3	0,1	0,2
Behov for transfusjon (≥4 enheter)	0,7	0,5	0,6	0,3	0,8	0,8
TIMI mindre blødning ^f	2,4	1,9	2,3	1,6	2,7	2,6

a Sentralt definerte hendelser bestemt av kriteriene til TIMI-studiegruppen (Thrombolysis in Myocardial Infarction).

b Hvor hensiktsmessig ble andre standardbehandlinger brukt.

c Enhver intrakraniell eller klinisk alvorlig blødning som er assosiert med et fall i hemoglobin på ≥5 g/dl.

d Livstruende blødning er en undergruppe av TIMI større blødning og inkluderer typene angitt nedenfor. Pasientene kan regnes med i mer enn en rad.

e ICH=intrakraniell blødning.

f Klinisk alvorlig blødning assosiert med et fall i hemoglobin på ≥3 g/dl, men <5 g/dl.

Pasienter ≥75 år

For pasientene i de to aldersgruppene i den kliniske fase 3-studien var frekvensen av ikke-CABG-relatert TIMI større eller mindre blødning som følger:

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

Pasienter <60 kg

For pasientene i de to vektgruppene i den kliniske fase 3-studien var frekvensen av ikke-CABG-relatert TIMI større eller mindre blødning som følger:

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

For pasienter ≥60 kg og <75 år var frekvensen av ikke-CABG-relatert TIMI større eller mindre blødning på 3,6 % for prasugrel og 2,8 % for klopidogrel. Frekvensene for fatale blødninger var 0,2 % for prasugrel og 0,1 % for klopidogrel.

CABG-relatert blødning

I den kliniske fase 3-studien gjennomgikk 437 pasienter CABG i løpet av studien. Frekvensen av CABG-relaterte TIMI større eller mindre blødninger for disse pasientene var 14,1 % for prasugrelgruppen og 4,5 % for klopidogrelgruppen. For de pasientene som ble behandlet med prasugrel vedvarte den økte risikoen for blødningshendelser i opp til 7 dager etter at den siste dosen med studiemedisin var tatt. For de pasientene som fikk thienopyridin innen 3 dager før CABG var frekvensen av TIMI større eller mindre blødninger på 26,7 % (12 av 45 pasienter) i prasugrelgruppen sammenlignet med 5,0 % (3 av 60 pasienter) i klopidogrelgruppen. For de pasientene som fikk sin siste dose med thienopyridin innen 4 til 7 dager før CABG var frekvensen redusert til 11,3 % (9 av 80 pasienter) i prasugrelgruppen og 3,4 % (3 av 89 pasienter) i klopidogrelgruppen. Utover 7 dager etter seponering av legemidlet var de observerte frekvensene av CABG-relaterte blødninger liknende mellom behandlingsgruppene (se pkt. 4.4).

b. Sammendrag av bivirkninger i tabellform

Tabell 2 summerer blødningsrelaterte og ikke-blødningsrelaterte bivirkninger i TRITON og spontanrapporter klassifisert etter frekvens og organklassesystem. Frekvensene er definert slik: Svært vanlige (≥1/10); vanlige (≥1/100 til <1/10); mindre vanlige (≥1/1000 til <1/100); sjeldne (≥1/10 000 til <1/1000); svært sjeldne (<1/10 000); ikke kjent (kan ikke anslås utifra tilgjengelige data).

Tabell 2: Blødningsrelaterte og ikke-blødningsrelaterte bivirkninger

Organklassesytem	Vanlige	Mindre vanlige	Sjeldne	Ikke kjent
Sykdommer i blod og lymfatiske organer	Anemi		Trombocytopeni	Trombotisk trombocytopen purpura (TTP) – se pkt. 4.4
Forstyrrelser i immunsystemet		Overømfintlighetsreaksjoner inkludert angioødem		
Øyesykdommer		Øyebldning		
Karsykdommer	Hematom			
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum	Epistaksis	Hemoptyse		
Gastrointestinale sykdommer	Gastrointestinalblødning	Retroperitonealblødning Rektalblødning Hematochezi Tannkjøttblødning		
Hud- og underhudssykdommer	Utslett Ekkymose			
Sykdommer i nyre og urinveier	Hematuri			
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	Hematom på stedet for karpunksjon Blødning på punksjonsstedet			
Skader, forgiftninger og komplikasjoner ved medisinske prosedyrer	Kontusjon	Blødninger etter avsluttet prosedyre	Subkutant hematom	

Forekomsten av slag i den kliniske fase 3-studien hos pasienter med eller uten en sykdomshistorie med TIA eller slag var som følger (se pkt. 4.4):

Sykdomshistorie med TIA eller slag	Prasugrel	Klopidogrel
Ja (N=518)	6,5 % (2,3 % ICH*)	1,2 % (0 % ICH*)
Nei (N=13090)	0,9 % (0,2 % ICH*)	1,0 % (0,3 % ICH*)

* ICH=intrakraniell blødning.

4.9 Overdosering

Overdosering av Efient kan føre til forlenget blødningstid og påfølgende blødningskomplikasjoner. Ingen data er tilgjengelige vedrørende å kunne reversere den farmakologiske effekten av prasugrel. Dersom det er nødvendig med rask korreksjon av forlenget blødningstid kan plateatransfusjon og/eller andre blodprodukter imidlertid vurderes.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: hemmere av blodplateaggregasjon, eksklusiv heparin, ATC-kode: B01AC22.

Farmakodynamikk

Prasugrel hemmer plateaktivering og aggregering gjennom irreversibel binding av den aktive metabolitten til ADP-reseptorer av P2Y₁₂-klassen på platene. Ettersom platene deltar i initiering og/eller utvikling av trombotiske komplikasjoner ved aterosklerotisk sykdom kan hemming av

platefunksjonen resultere i reduksjon i raten av kardiovaskulære hendelser som dødsfall, hjerteinfarkt eller slag.

Etter en startdose på 60 mg prasugrel vil hemming av ADP-indusert plateaggregering skje etter 15 minutter med 5 μ M ADP og etter 30 minutter med 20 μ M ADP. Den maksimale hemmingen av ADP-indusert plateaggregering forårsaket av prasugrel er 83 % med 5 μ M ADP og 79 % med 20 μ M ADP. I begge tilfellene oppnår 89 % av de friske individene og pasientene med stabil aterosklerose minst 50 % hemming av plateaggregeringen i 1 time. Prasugrelmediert hemming av plateaggregering viser liten interindividuell variabilitet (9 %) og intraindividuell variabilitet (12 %) med både 5 μ M og 20 μ M ADP. Gjennomsnittlig hemming av plateaggregeringen ved steady-state var henholdsvis 74 % og 69 % for 5 μ M ADP og 20 μ M ADP, og ble oppnådd etter 3 til 5 dagers administrering av vedlikeholdsdosen på 10 mg prasugrel, etter startdosen på 60 mg. Mer enn 98 % av individene hadde \geq 20 % hemming av plateaggregeringen under vedlikeholdsdoseringen.

I løpet av 7 til 9 dager etter administrering av en enkelt startdose på 60 mg prasugrel og i løpet av 5 dager etter seponering av vedlikeholdsdosen ved steady-state gikk plateaggregeringen gradvis tilbake til utgangsverdier.

Klopidogrel: Etter administrering av 75 mg klopidogrel en gang daglig i 10 dager ble 40 friske individer byttet over til prasugrel 10 mg en gang daglig med eller uten en startdose på 60 mg. Tilsvarende eller sterkere hemming av plateaggregeringen ble sett for prasugrel. Bytte direkte over til startdosen på 60 mg prasugrel resulterte i hurtigst innsetting av en sterkere platehemming. Etter administrering av en startdose på 900 mg klopidogrel (sammen med ASA) ble 56 pasienter med ACS behandlet med enten prasugrel 10 mg en gang daglig eller klopidogrel 150 mg en gang daglig i 14 dager, og deretter byttet over til enten klopidogrel 150 mg eller prasugrel 10 mg i nye 14 dager. En sterkere hemming av plateaggregeringen ble sett for de pasientene som ble byttet over til prasugrel 10 mg sammenlignet med de som ble behandlet med klopidogrel 150 mg. Ingen data er tilgjengelige vedrørende bytte direkte fra en vedlikeholdsdose med klopidogrel til en vedlikeholdsdose med prasugrel.

Effekt og sikkerhet ved akutt koronarsyndrom (ACS)

Fase 3-studien TRITON sammenlignet Efient (prasugrel) med klopidogrel, begge to gitt sammen med ASA og annen standardbehandling. TRITON var en internasjonal multisenter, randomisert, dobbeltblind, parallellgruppestudie med 13 608 pasienter. Pasientene hadde ACS med moderat til høy risiko UA, NSTEMI eller STEMI og ble behandlet med PCI.

Pasienter med UA/NSTEMI ble randomisert innen 72 timer etter symptomutbrudd eller STEMI mellom 12 timer og 14 dager etter symptomutbrudd etter kjennskap til koronaranatomi. Pasienter med STEMI som var planlagt for primær PCI kunne bli randomisert innen 12 timer etter symptomutbrudd uten kjennskap til koronaranatomi. For alle pasientene kunne startdosen administreres når som helst mellom randomiseringen og 1 time etter at pasienten forlot kateteriseringslaben.

Pasienter som ble randomisert til å få prasugrel (60 mg startdose, etterfulgt av 10 mg en gang daglig) eller klopidogrel (300 mg startdose, etterfulgt av 75 mg en gang daglig) ble behandlet i median 14,5 måneder (maksimalt 15 måneder med minimum 6 måneders oppfølging). Pasientene fikk også ASA (75 mg til 325 mg en gang daglig). Bruk av et hvilket som helst thienopyridin innen 5 dager før innmelding var et eksklusjonskriterium. Andre behandlinger, som heparin og GPIIb/IIIa-hemmere, ble administrert etter legens skjønn. Omtrent 40 % av pasientene (i hver av behandlingsgruppene) fikk GPIIb/IIIa-hemmere til støtte for PCI (ingen tilgjengelig informasjon vedrørende hvilken type GP IIb/IIIa-hemmer som ble brukt). Omtrent 98 % av pasientene (i hver av behandlingsgruppene) fikk antitrombiner (heparin, lavmolekylært heparin, bivalirudin eller andre midler) direkte til støtte for PCI.

Studiens primære endepunkt var tid til første forekomst av kardiovaskulært (CV) dødsfall, ikke-fatalt hjerteinfarkt (MI) eller ikke-fatalt slag. Analysen av det sammensatte endepunktet i hele ACS-populasjonen (kombinasjonen av UA/NSTEMI- og STEMI-kohortene) var betinget av en påvist statistisk forskjell til fordel for prasugrel versus klopidogrel i UA/NSTEMI-kohorten ($p < 0.05$).

Hele ACS-populasjonen: Sammenlignet med klopidogrel viste Efient bedre effekt i å redusere hendelser i det primære sammensatte endepunktet, samt hendelser i det forhåndsspesifiserte sekundære endepunktet, inkludert stentrombose (se tabell 3). Nytteten av prasugrel var tydelig innen de første 3 dagene, og den vedvarte til slutten av studien. Den forbedrede effekten ble etterfulgt av en økning i større blødninger (se pkt. 4.4 og 4.8). Pasientpopulasjonen bestod av 92 % kaukasiere, 26 % kvinner og 39 % ≥ 65 år. Nytteten knyttet til prasugrel var uavhengig av bruken av andre akutte og langvarige kardiovaskulære behandlinger, inkludert heparin/lavmolekylært heparin, bivalirudin, intravenøs GPIIb/IIIa-hemmere, lipidsenkende midler, betablokkere og ACE-hemmere. Effekten av prasugrel var uavhengig av ASA-dosen (75 mg til 325 mg en gang daglig). Bruken av orale antikoagulantia, andre platehemmere enn studiemedisinen og kroniske NSAIDs var ikke tillatt i TRITON. I hele ACS-populasjonen ble prasugrel assosiert med en lavere forekomst av CV dødsfall, ikke-fatale MI eller ikke-fatale slag sammenlignet med klopidogrel, uavhengig av baselinekarakteristikker som alder, kjønn, kroppsvekt, geografisk område, bruk av GPIIb/IIIa-hemmere og stenttype. Nytteten skyldtes primært en signifikant reduksjon i ikke-fatale MI (se tabell 3). Pasienter med diabetes hadde signifikant reduksjon i det primære og alle sekundære sammensatte endepunkter.

Den observerte nytteten av prasugrel for pasienter ≥ 75 år var mindre enn hva som ble sett for pasienter < 75 år. Pasienter ≥ 75 år hadde høyere risiko for blødning, inkludert fatal (se pkt. 4.2, 4.4 og 4.8). Pasienter ≥ 75 år som hadde tydeligere nytte av prasugrel inkluderte de med diabetes, STEMI, høyere risiko for stentrombose eller tilbakevendende hendelser.

Pasienter med en sykdomshistorie med TIA eller en sykdomshistorie med iskemiske slag mer enn 3 måneder før prasugrelbehandlingen viste ingen reduksjon i det primære sammensatte endepunktet.

Tabell 3: Pasienter med endepunkthendelser i TRITON primæranalysen

Endepunkthendelser	Prasugrel + ASA	Klopidogrel + ASA	Hazard Ratio (HR) (95 % KI)	p-verdi
Alle ACS	(N=6813) %	(N=6795) %		
Hendelser i det primære sammensatte endepunktet Kardiovaskulært (CV) dødsfall, ikke-fatale MI eller ikke-fatale slag	9,4	11,5	0,812 (0,732, 0,902)	<0,001
Individuelle hendelser i det primære endepunktet				
CV dødsfall	2,0	2,2	0,886 (0,701, 1,118)	0,307
Ikke-fatale MI	7,0	9,1	0,757 (0,672, 0,853)	<0,001
Ikke-fatale slag	0,9	0,9	1,016 (0,712, 1,451)	0,930
UA/NSTEMI	(N=5044) %	(N=5030) %		
Hendelser i det primære sammensatte endepunktet				
CV dødsfall, ikke-fatale MI, eller ikke-fatale slag	9,3	11,2	0,820 (0,726, 0,927)	0,002
CV dødsfall	1,8	1,8	0,979 (0,732, 1,309)	0,885
Ikke-fatale MI	7,1	9,2	0,761 (0,663, 0,873)	<0,001
Ikke-fatale slag	0,8	0,8	0,979 (0,633, 1,513)	0,922
STEMI	(N=1769) %	(N=1765) %		
Hendelser i det primære sammensatte endepunktet				
CV dødsfall, ikke-fatale MI eller ikke-fatale slag	9,8	12,2	0,793 (0,649, 0,968)	0,019
CV dødsfall	2,4	3,3	0,738 (0,497, 1,094)	0,129
Ikke-fatale MI	6,7	8,8	0,746 (0,588, 0,948)	0,016
Ikke-fatale slag	1,2	1,1	1,097 (0,590, 2,040)	0,770

Analyse av hvert av de sekundære endepunktene i hele ACS-populasjonen viste en signifikant nytte ($p < 0,001$) av prasugrel versus klopido­grel. Disse inkluderte bestemt eller sannsynlig stenttrombose ved studieslutt (0,9 % vs 1,8 %; HR 0,498; KI 0,364, 0,683); CV dødsfall, ikke-fatalt MI eller øyeblikkelig hjelp revaskularisering (urgent target vessel revascularisation) i 30 dager (5,9 % vs 7,4 %; HR 0,784; KI 0,688, 0,894); dødsfall av enhver årsak, ikke-fatalt MI eller ikke-fatalt slag til studieslutt (10,2 % vs 12,1 %; HR 0,831; KI 0,751, 0,919); CV dødsfall, ikke-fatalt MI, ikke-fatalt slag eller rehospitalisering for iskemiske kardi­ale hendelser til studieslutt (11,7 % vs 13,8 %; HR 0,838; KI 0,762, 0,921). Analyser av dødsfall av enhver årsak viste ingen signifikant forskjell mellom prasugrel og klopido­grel i hele ACS-populasjonen (2,76 % vs 2,9 %), i UA/NSTEMI-populasjonen (2,58 % vs 2,41 %) og i STEMI-populasjonen (3,28 % vs 4,31 %).

Prasugrel var assosiert med en 50 % reduksjon i stenttrombose gjennom oppfølgingsperioden på 15 måneder. Reduksjonen i stenttrombose med Efient ble sett både tidlig og utover 30 dager for både ren metallstent og medikamentavgivende stent.

I en analyse av pasienter som overlevde en iskemisk hendelse var prasugrel assosiert med en reduksjon i insidensen av senere hendelser i det primære endepunktet (7,8 % for prasugrel vs 11,9 % for klopido­grel).

En analyse av det sammensatte endepunktet dødsfall av enhver årsak, ikke-fatalt hjerteinfarkt, ikke-fatalt slag og ikke-CABG-relatert TIMI større blødning favoriserte Efient sammenlignet med klopido­grel, selv om blødning var økt med prasugrel (Hazard ratio, 0,87; 95 % KI, 0,79 til 0,95; $p=0,004$). For hver 1000 pasient som ble behandlet med Efient i TRITON var det 22 færre pasienter med hjerteinfarkt og 5 flere med ikke-CABG-relatert TIMI større blødning, sammenlignet med pasienter som ble behandlet med klopido­grel.

Resultater fra en farmakodynamikk/farmakogenomisk studie med 720 asiatiske ACI PCI-pasienter viste at det oppnås høyere grad av platehemming med prasugrel sammenlignet med klopido­grel, og at prasugrel 60 mg bolusdose/10 mg vedlikeholdsdose er riktig doseregime for asiatiske individer som veier minst 60 kg og er yngre enn 75 år (se pkt. 4.2).

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Prasugrel er et prodrug som raskt metaboliseres *in vivo* til en aktiv metabolitt og inaktive metabolitter. Eksponering (AUC) overfor den aktive metabolitten har moderat til lav interindividuell (27 %) og intraindividuell (19 %) variabilitet. Farmakokinetikken til prasugrel er liknende hos friske individer, pasienter med stabil aterosklerose og pasienter som gjennomgår perkutan koronarintervensjon.

Absorpsjon

Absorpsjonen og metabolismen av prasugrel er rask, med maks plasmakonsentrasjon (C_{maks}) av den aktive metabolitten etter omlag 30 minutter. Eksponeringen (AUC) overfor den aktive metabolitten øker proporsjonalt i det terapeutiske doseringsområdet. I en studie av friske individer var AUC til den aktive metabolitten uaffisert av et høyt fett- og kaloriholdig måltid, men C_{maks} ble redusert med 49 % og tiden på å nå C_{maks} (T_{maks}) økte fra 0,5 til 1,5 time. I TRITON ble Efient administrert uten hensyn til mat. Efient kan derfor administreres uten hensyn til mat. Imidlertid kan administrering av startdosen med prasugrel i fastende tilstand gi den hurtigst innsettende virkningen (se pkt. 4.2).

Distribusjon

Binding av aktiv metabolitt til humant serumalbumin (4 % buffret løsning) var 98 %.

Metabolisme

Prasugrel detekteres ikke i plasma etter oral administrering. Det hydrolyseres raskt i tarmen til tiolakton, som deretter omdannes til den aktive metabolitten via et enkelt cytokrom P-450-metabolismetrinn, primært via CYP3A4 og CYP2B6, og i mindre grad via CYP2C9 og CYP2C19. Den aktive metabolitten metaboliseres videre til to inaktive forbindelser via S-metylering eller konjugering med cystein.

Hos friske individer, pasienter med stabil aterosklerose og pasienter med ACS som fikk Efient var det ingen relevant effekt av genetisk variasjon i CYP3A5, CYP2B6, CYP2C9 eller CYP2C19 på farmakokinetikken til prasugrel eller dens hemming av plateaggregeringen.

Eliminasjon

Omtrent 68 % av prasugrel-dosen skilles ut i urin og 27 % i fæces, som inaktive metabolitter. Den aktive metabolitten har en eliminasjonshalveringstid på ca 7,4 timer (fra 2 til 15 timer).

Spesielle populasjoner:

Eldre: I en studie av friske individer mellom 20 og 80 år hadde alder ingen signifikant effekt på farmakokinetikken til prasugrel eller på dens hemming av plateaggregeringen. I den store kliniske fase 3-studien var gjennomsnittlig estimert eksponering (AUC) overfor den aktive metabolitten 19 % høyere hos eldre pasienter (≥ 75 år) sammenlignet med individer < 75 år. Prasugrel bør brukes med forsiktighet hos pasienter ≥ 75 år på grunn av den potensielle risikoen for blødning i denne populasjonen (se pkt. 4.2 og 4.4).

Nedsatt leverfunksjon: Ingen dosejustering er nødvendig for pasienter med mild til moderat nedsatt leverfunksjon (Child Pugh klasse A og B). Farmakokinetikken til prasugrel og dens hemming av plateaggregeringen var liknende for individer med mild til moderat nedsatt leverfunksjon sammenlignet med friske individer. Farmakokinetikken og farmakodynamikken til prasugrel har ikke vært undersøkt hos pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon. Prasugrel skal ikke brukes hos pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon (se pkt. 4.3).

Nedsatt nyrefunksjon: Ingen dosejustering er nødvendig for pasienter med nedsatt nyrefunksjon, inkludert pasienter med nyresykdom i sluttstadiet (ESRD). Farmakokinetikken til prasugrel og dens hemming av plateaggregeringen er liknende for pasienter med moderat nedatt nyrefunksjon (GFR 30- < 50 ml/min/1,73m²) og friske individer. Prasugrelmediert hemming av plateaggregeringen var også liknende hos pasienter med ESRD som hadde behov for hemodialyse sammenlignet med friske individer, selv om C_{maks} og AUC for den aktive metabolitten sank med henholdsvis 51 % og 42 % hos pasienter med ESRD.

Kroppsvekt: Gjennomsnittlig eksponering (AUC) overfor den aktive metabolitten til prasugrel er tilnærmet 30 til 40 % høyere hos friske individer og pasienter med en kroppsvekt < 60 kg, sammenlignet med de som veier ≥ 60 kg. Prasugrel bør brukes med forsiktighet hos pasienter med en kroppsvekt < 60 kg på grunn av den potensielle risikoen for blødning i denne populasjonen (se pkt. 4.4).

Etnisitet: I kliniske farmakologiske studier, etter justering for kroppsvekt, var AUC til den aktive metabolitten tilnærmet 19 % høyere hos kinesere, japanere og koreanere sammenlignet med kaukasiere, overveiende relatert til høyere eksponering hos asiater < 60 kg. Det er ingen forskjell i eksponering mellom kinesere, japanere og koreanere. Eksponering hos individer av afrikansk eller latinamerikansk opphav er sammenlignbar med den hos kaukasiere. Ingen dosejustering er anbefalt basert på etnisitet alene.

Kjønn: Både hos friske individer og pasienter er farmakokinetikken til prasugrel liknende for menn og kvinner.

Barn og ungdom: Farmakokinetikken og farmakodynamikken til prasugrel er ikke undersøkt i en pediatrik populasjon (se pkt. 4.2).

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Prekliniske data indikerer ingen spesiell fare for mennesker basert på konvensjonelle studier av sikkerhetsfarmakologi, toksisitetstester ved gjentatt dosering, gentoksisitet, karsinogenitet eller reproduksjonstoksicitet. I prekliniske studier ble det bare observert effekter ved doser tilstrekkelig over den maksimale humane eksponering til at det indikerer liten klinisk relevans.

Toksikologiske studier av embryoføtal utvikling hos rotter og kaniner tyder ikke på misdannelser på grunn av prasugrel. Ved en svært høy dose (>240 ganger den anbefalte daglige humane vedlikeholdsdosen basert på mg/m²) som forårsaket effekter på maternal kroppsvekt og/eller matinntak var det en svak nedgang i avkommets kroppsvekt (i forhold til kontroller). I pre- og postnatale rottestudier viste maternal behandling ingen effekt på atferds- eller reproduksjonsutviklingen til avkommet ved eksponering for doser opp til 240 ganger den anbefalte daglige humane vedlikeholdsdosen (basert på mg/m²).

Ingen tumorer relatert til forbindelsen ble sett i en 2-årig rottestudie med prasugreleksponeringer på mer enn 75 ganger den anbefalte humane terapeutiske eksponeringen (basert på plasmaeksponering overfor den aktive og sirkulerende humane hovedmetabolitter). Det ble sett en økt insidens av tumorer (hepatocellulære adenomer) hos mus eksponert for høye doser i 2 år (>75 ganger human eksponering), men dette ble ansett som sekundært til prasugrelindusert enzyminduksjon. Den gnagerspesifikke assosiasjonen av levertumorer og legemiddelindusert enzyminduksjon er godt dokumentert i litteraturen. Økningen av levertumorer ved administrering av prasugrel til mus er ikke ansett som en relevant human risiko.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer

Tablettkjerne:

Mikrokrystallinsk cellulose

Mannitol (E421)

Krysskarmellosenatrium

Hypromellose (E464)

Magnesiumstearat

Filmdrasjering:

Laktosemonohydrat

Hypromellose (E464)

Titandioksid (E171)

Triacetin (E1518)

Gult jernoksid (E172)

Talkum

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

2 år.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser vedrørende temperatur. Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot luft og fuktighet.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Blister av aluminiumsfolie i kartonger med 14, 28, 30, 30 (x 1), 56, 84, 90 (x 1) og 98 tabletter. Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon

Ingen spesielle forholdsregler.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/08/503/001/

EU/1/08/503/002/

EU/1/08/503/003/EU/1/08/503/004/

EU/1/08/503/005/

EU/1/08/503/006/

EU/1/08/503/007/

EU/1/08/503/015/

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE/SISTE FORNYELSE

25. februar 2009

10. OPPDATERINGSDATO

1. LEGEMIDLETS NAVN

Efient 10 mg tabletter, filmdrasjerte.

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver tablett inneholder 10 mg prasugrel (som hydroklorid).

Hjelpestoff(er): hver tablett inneholder 2,1 mg laktose.

For fullstendig liste over hjelpestoffer se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Tablett, filmdrasjert.

Beige tabletter formet som en dobbel pil, preget med "10 MG" på den ene siden og "4759" på den andre.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Efient gitt samtidig med acetylsalisylsyre (ASA) er indisert for forebygging av aterosklerotiske hendelser hos pasienter med akutt koronarsyndrom (dvs. ustabil angina, hjerteinfarkt uten ST-segmentelevation [UA/NSTEMI] eller hjerteinfarkt med ST-segmentelevation [STEMI]) som gjennomgår primær eller forsinket perkutan koronarintervensjon (PCI).

For ytterligere informasjon henvises til pkt. 5.1.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dosering

Voksne

Efient skal innledes med en enkelt startdose på 60 mg og deretter fortsettes med 10 mg en gang daglig. Pasienter som tar Efient skal også ta ASA daglig (75 mg til 325 mg).

På grunn av pasientens underliggende sykdom kan prematur seponering av en hvilken som helst platehemmer, inkludert Efient, hos pasienter med akutt koronarsyndrom (ACS) som har blitt behandlet med PCI resultere i økt risiko for trombose, hjerteinfarkt eller dødsfall. Med mindre seponering av Efient er klinisk indisert er en behandling på opp til 12 måneder anbefalt (se pkt. 4.4 og 5.1).

Pasienter ≥ 75 år

Bruken av Efient hos pasienter ≥ 75 år er vanligvis ikke anbefalt. Dersom det etter en nøye individuell nytte/risikovurdering av forskrivende lege (se pkt. 4.4) er ansett som nødvendig med behandling av pasientgruppen ≥ 75 år, skal det etter en startdose på 60 mg forskrives en redusert vedlikeholdsdose på 5 mg. Pasienter ≥ 75 år har større følsomhet for blødning og høyere eksponering overfor den aktive metabolitten til prasugrel (se pkt. 4.4, 4.8, 5.1 og 5.2). Beviset for dosen på 5 mg er kun basert på farmakodynamiske/farmakokinetiske analyser, og det foreligger for øyeblikket ingen kliniske data for sikkerhet av denne dosen hos pasienter i aldersgruppen ≥ 75 år.

Pasienter som veier < 60 kg

Efient bør gis som en enkelt startdose på 60 mg, og deretter fortsettes med en dose på 5 mg en gang daglig. Vedlikeholdsdosen på 10 mg er ikke anbefalt. Dette skyldes økt eksponering overfor den

aktive metabolitten til prasugrel, og økt blødningsrisiko hos pasienter med kroppsvekt <60 kg når de gis en dose på 10 mg en gang daglig, sammenlignet med pasienter ≥ 60 kg. Effekt og sikkerhet av dosen på 5 mg har ikke vært prospektivt vurdert (se pkt. 4.4, 4.8 og 5.2).

Nedsatt nyrefunksjon

Ingen dosejustering er nødvendig hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon, inkludert pasienter med nyresykdom i sluttstadiet (se pkt. 5.2). Det er begrenset terapeutisk erfaring hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon (se pkt. 4.4).

Nedsatt leverfunksjon

Ingen dosejustering er nødvendig hos pasienter med mild til moderat nedsatt leverfunksjon (Child Pugh klasse A og B) (se pkt. 5.2). Det er begrenset terapeutisk erfaring hos pasienter med mild og moderat hepatisk dysfunksjon (se pkt. 4.4).

Barn og ungdom

Efient er ikke anbefalt til barn under 18 år på grunn av manglende data vedrørende sikkerhet og effekt.

Administrasjonsmåte

Til oral bruk. Efient kan administreres med eller uten mat. Administrering av startdosen på 60 mg prasugrel i fastende tilstand kan sørge for hurtigst innsettende virkning (se pkt. 5.2). Ikke knus eller del tableten.

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor ett eller flere av hjelpestoffene.

Aktiv patologisk blødning.

En sykdomshistorie med slag eller transitoriske iskemiske anfall (TIA).

Alvorlig nedsatt leverfunksjon (Child Pugh klasse C).

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Blødningsrisiko

Viktige eksklusjonskriterier i den kliniske fase 3-studien inkluderte økt blødningsrisiko, anemi, trombocytopeni og en sykdomshistorie med intrakranielle patologiske funn. Pasienter med akutt koronarsyndrom som gjennomgikk PCI og ble behandlet med Efient og ASA viste en økt risiko for større og mindre blødninger ifølge TIMI-klassifikasjonssystem. Bruk av Efient hos pasienter med økt blødningsrisiko skal derfor kun vurderes når nytten i form av forebygging av iskemiske hendelser oppveier risikoen for alvorlige blødninger. Denne bekymringen gjelder særlig pasienter:

- ≥ 75 år (se nedenfor).
- med økt blødningstendens (f.eks. på grunn av nylig traume, nylig kirurgi, nylig eller tilbakevendende gastrointestinal blødning eller aktivt magesår)
- med kroppsvekt <60 kg (se pkt. 4.2 og 4.8). Hos disse pasientene er vedlikeholdsdosen på 10 mg ikke anbefalt. En vedlikeholdsdose på 5 mg bør brukes.
- med samtidig administrering av legemidler som kan øke risikoen for blødning, inkludert orale antikoagulantia, klopidogrel, ikke-steroid antiinflammatoriske midler (NSAIDs) og fibrinolytika.

For pasienter med aktiv blødning hvor reversering av den farmakologiske effekten av Efient er nødvendig kan det være hensiktsmessig med platestransfusjon.

Bruk av Efient hos pasienter ≥ 75 år er generelt ikke anbefalt, og bør bare foretas etter at en grundig evaluering av individuell nytte/risiko utført av forskrivende lege indikerer at nytten i form av forebygging av iskemiske hendelser oppveier risikoen for alvorlige blødninger. I den kliniske fase 3-studien hadde disse pasientene en større risiko for blødning, inkludert fatal blødning, sammenlignet med pasienter <75 år. Vedlikeholdsdosen på 10 mg er ikke anbefalt. Dersom det foreskrives bør en lavere vedlikeholdsdose på 5 mg brukes (se pkt. 4.2 og 4.8).

Terapeutisk erfaring med prasugrel er begrenset hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon (inkludert ESRD) og hos pasienter med moderat nedsatt leverfunksjon. Disse pasientene kan ha en økt blødningsrisiko. Prasugrel skal derfor brukes med forsiktighet hos disse pasientene.

Pasientene bør informeres om at når de tar prasugrel (i kombinasjon med ASA) kan det ta lengre tid enn normalt å stoppe blødninger, og at de bør rapportere alle uvanlige blødninger (sted eller varighet) til legen sin.

Kirurgi

Pasientene bør rådes til å informere lege og tannlege om at de bruker prasugrel før planlegging av ethvert kirurgisk inngrep, og før et nytt legemiddel tas i bruk. Dersom en pasient skal gjennomgå elektiv kirurgi og platehemming ikke er ønsket, bør Efient seponeres minst 7 dager før inngrepet. Økt frekvens (treddobbel) og alvorlighetsgrad av blødninger kan forekomme hos pasienter som gjennomgår CABG-kirurgi innen 7 dager etter seponering av prasugrel (se pkt. 4.8). Hos pasienter der koronar anatomien ikke er definert og akutt CABG er en mulighet bør nytten og risikoen av prasugrel vurderes nøye.

Overømfintlighetsreaksjon inkludert angioødem

Overømfintlighetsreaksjoner inkludert angioødem er rapportert hos pasienter som får prasugrel. Dette inkluderer pasienter som har hatt overfølsomhetsreaksjoner overfor klopidogrel. Pasienter med kjent allergi overfor thienopyridiner bør følges opp for tegn på overfølsomhet (se pkt. 4.8).

Trombotisk trombocytopen purpura (TTP)

TTP er rapportert ved bruk av prasugrel. TTP er en alvorlig tilstand som krever rask behandling.

Laktose

Pasienter med sjeldne arvelige problemer med galaktoseintoleranse, en spesiell form for arvelig laktasemangel (Lapp lactase deficiency) eller glukose-galaktosemalabsorpsjon bør ikke ta Efient.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Warfarin: Samtidig administrering av Efient og andre kumarinderivater enn warfarin er ikke undersøkt. På grunn av potensialet for økt blødningsrisiko bør warfarin (og andre kumarinderivater) administreres med forsiktighet samtidig med prasugrel (se pkt. 4.4).

Ikke-steroide antiinflammatoriske midler (NSAIDs): Samtidig administrering med kroniske NSAIDs er ikke undersøkt. På grunn av en potensielt økt risiko for blødning bør kroniske NSAIDs (inkludert COX-2-hemmere) og Efient administreres samtidig med forsiktighet (se pkt. 4.4).

Efient kan administreres samtidig med legemidler som metaboliseres av cytokrom P-450-enzymet (inkludert statiner) eller legemidler som inducerer eller hemmer cytokrom P-450-enzymet. Efient kan også administreres samtidig med ASA, heparin, digoksin og legemidler som øker gastrisk pH, inkludert protonpumpehemmere og H₂-blokkere. Selv om det ikke er undersøkt i spesifikke interaksjonsstudier har Efient i den kliniske fase 3-studien blitt gitt samtidig med lavmolekylært heparin, bivalirudin og GP IIb/IIIa-hemmere (ingen tilgjengelig informasjon vedrørende hvilken type GP IIb/IIIa-hemmer som ble brukt) uten tegn på klinisk signifikante uønskede interaksjoner.

Effekten av andre legemidler på Efient:

Acetylsalisylsyre: Efient skal administreres samtidig med acetylsalisylsyre (ASA). Selv om en farmakodynamisk interaksjon med ASA, som fører til en økt risiko for blødning, er mulig, kommer beviset for prasugrels effekt og sikkerhet fra pasienter som samtidig har blitt behandlet med ASA.

Heparin: En enkel intravenøs bolusdose med ufraksjonert heparin (100 U/kg) endret ikke signifikant prasugrelmediert hemming av plateaggregasjon. Prasugrel endret heller ikke signifikant effekten av heparin på koagulasjonsparametre. Begge legemidlene kan derfor administreres samtidig. En økt risiko for blødning er mulig når Efient administreres samtidig med heparin.

Statiner: Atorvastatin (80 mg daglig) endret ikke farmakokinetikken til prasugrel eller prasugrels hemming av plateaggregasjonen. Statiner som er substrater for CYP3A antas derfor ikke å ha effekt på farmakokinetikken til prasugrel eller på prasugrels hemming av plateaggregasjonen.

Legemidler som øker gastrisk pH: Samtidig daglig administrering av ranitidin (en H₂-blokker) eller lansoprazole (en protonpumpehemmer) endret ikke AUC eller T_{maks} til den aktive metabolitten av prasugrel, men reduserte C_{maks} med henholdsvis 14 % og 29 %. I den kliniske fase 3-studien ble Efient administrert uten hensyn til samtidig administrering av protonpumpehemmere eller H₂-blokkere. Administrering av startdosen på 60 mg prasugrel uten samtidig bruk av protonpumpehemmere kan gi hurtigst innsettende virkning.

CYP3A-hemmere: Ketokonazol (400 mg daglig), en selektiv og potent CYP3A4- og CYP3A5-hemmer påvirket ikke prasugrelmediert hemming av plateaggregasjonen eller AUC eller T_{maks} til den aktive metabolitten av prasugrel, men reduserte C_{maks} med 34 % til 46 %. CYP3A-hemmere som antimykotika av azoltypen, HIV-proteasehemmere, klaritromycin, telitromycin, verapamil, diltiazem, indinavir, ciprofloksacin og grapefruktjuice antas derfor ikke å ha en signifikant effekt på farmakokinetikken til den aktive metabolitten.

Legemidler som induserer cytokrom P-450: Rifampicin (600 mg daglig), som gir kraftig induksjon av CYP3A og CYP2B6, og som induserer CYP2C9, CYP2C19 og CYP2C8, endret ikke signifikant farmakokinetikken til prasugrel. Kjente legemidler som induserer CYP3A, som rifampicin, karbamazepin og andre som induserer cytokrom P-450 antas derfor ikke å ha signifikant effekt på farmakokinetikken til den aktive metabolitten.

Effekten av Efient på andre legemidler:

Digoksin: Prasugrel har ingen klinisk signifikant effekt på farmakokinetikken til digoksin.

Legemidler som metaboliseres av CYP2C9: Prasugrel hemmet ikke CYP2C9 slik den heller ikke påvirket farmakokinetikken til S-warfarin. På grunn av en potensielt økt blødningsrisiko bør warfarin og Efient administreres samtidig med forsiktighet (se pkt. 4.4).

Legemidler som metaboliseres av CYP2B6: Prasugrel er en svak hemmer av CYP2B6. Hos friske individer reduserte prasugrel eksponeringen overfor hydroksibupropion, en CYP2B6-mediert metabolitt av bupropion, med 23 %. Denne effekten er av sannsynlig klinisk betydning bare når prasugrel administreres samtidig med legemidler som har CYP2B6 som eneste metabolske vei, og som har et smalt terapeutisk vindu (f.eks. cyklofosamid og efavirenz).

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Ingen kliniske studier er utført hos gravide eller ammende kvinner.

Dyrestudier indikerer ingen direkte skadelige effekter på svangerskapsforløp, embryo/fosterutvikling, fødsel eller postnatal utvikling (se pkt. 5.3). Siden reproduksjonsstudier på dyr ikke alltid kan forutsi human respons bør Efient bare brukes under svangerskapet dersom den potensielle nytten for moren rettferdiggjør den potensielle risikoen for fosteret.

Det er ukjent om prasugrel skilles ut i human morsmelk. Dyrestudier har vist at prasugrel skilles ut i morsmelk. Det er ikke anbefalt å bruke prasugrel under amming.

Prasugrel hadde ingen effekt på fertiliteten til han- og hunrotter ved eksponering for orale doser på opp til 240 ganger den anbefalte daglige humane vedlikeholdsdosen (basert på mg/m²).

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Det er ikke gjort undersøkelser vedrørende påvirkningen på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner. Prasugrel antas å ha ingen eller ubetydelig påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner.

4.8 Bivirkninger

a. Sammendrag av bivirkningsprofilen

Sikkerheten for pasienter med akutt koronarsyndrom som gjennomgår PCI ble evaluert i en klopidogrelkontrollert studie (TRITON) der 6741 pasienter ble behandlet med prasugrel (startdose på 60 mg og vedlikeholdsdose på 10 mg en gang daglig) i median 14,5 måneder (5802 pasienter ble behandlet i mer enn 6 måneder, 4136 pasienter ble behandlet i mer enn 1 år). Andelen som fikk seponert studiemedisin på grunn av bivirkninger var 7,2 % for prasugrel og 6,3 % for klopidogrel. For begge legemidlene var blødning den vanligste av bivirkningene som førte til seponering av studiemedisin (2,5 % for prasugrel og 1,4 % for klopidogrel).

Blødning

Ikke-CABG-relatert (koronararterie bypass kirurgi) blødning

Frekvensen av pasienter som opplevde en ikke-CABG-relatert blødningshendelse i TRITON er vist i tabell 1. I UA/NSTEMI og alle ACS-populasjonene var insidensen av ikke-CABG-relatert TIMI større blødning, inkludert livstruende og fatal, samt TIMI mindre blødning statistisk signifikant høyere hos pasienter som ble behandlet med prasugrel sammenlignet med klopidogrel. I STEMI-populasjonen ble det ikke sett noen signifikant forskjell. Det vanligste stedet for spontan blødning var gastrointestinaltraktus (1,7 % for prasugrel og 1,3 % for klopidogrel). Det vanligste stedet for provosert blødning var stedet for arteriell punksjon (1,3 % for prasugrel og 1,2 % for klopidogrel).

Tabell 1: Insidens av ikke-CABG-relatert blødning^a (% pasienter)

Hendelse	Alle ACS		UA/NSTEMI		STEMI	
	Prasugrel ^b +ASA (N=6741)	Klopidogrel ^b +ASA (N=6716)	Prasugrel ^b +ASA (N=5001)	Klopidogrel ^b +ASA (N=4980)	Prasugrel ^b +ASA (N=1740)	Klopidogrel ^b +ASA (N=1736)
TIMI større blødning ^c	2,2	1,7	2,2	1,6	2,2	2,0
Livstruende ^d	1,3	0,8	1,3	0,8	1,2	1,0
Fatal	0,3	0,1	0,3	0,1	0,4	0,1
Symptomatisk ICH ^e	0,3	0,3	0,3	0,3	0,2	0,2
Behov for inotroper	0,3	0,1	0,3	0,1	0,3	0,2
Behov for kirurgisk intervensjon	0,3	0,3	0,3	0,3	0,1	0,2
Behov for transfusjon (≥4 enheter)	0,7	0,5	0,6	0,3	0,8	0,8
TIMI mindre blødning ^f	2,4	1,9	2,3	1,6	2,7	2,6

a Sentralt definerte hendelser bestemt av kriteriene til TIMI-studiegruppen (Thrombolysis in Myocardial Infarction).

b Hvor hensiktsmessig ble andre standardbehandlinger brukt.

c Enhver intrakraniell eller klinisk alvorlig blødning som er assosiert med et fall i hemoglobin på ≥5 g/dl.

d Livstruende blødning er en undergruppe av TIMI større blødning og inkluderer typene angitt nedenfor. Pasientene kan regnes med i mer enn en rad.

e ICH=intrakraniell blødning.

f Klinisk alvorlig blødning assosiert med et fall i hemoglobin på ≥3 g/dl, men <5 g/dl.

Pasienter ≥75 år

For pasientene i de to aldersgruppene i den kliniske fase 3-studien var frekvensen av ikke-CABG-relatert TIMI større eller mindre blødning som følger:

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

Pasienter <60 kg

For pasientene i de to vektgruppene i den kliniske fase 3-studien var frekvensen av ikke-CABG-relatert TIMI større eller mindre blødning som følger:

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

For pasienter ≥60 kg og <75 år var frekvensen av ikke-CABG-relatert TIMI større eller mindre blødning på 3,6 % for prasugrel og 2,8 % for klopidogrel. Frekvensene for fatale blødninger var 0,2 % for prasugrel og 0,1 % for klopidogrel.

CABG-relatert blødning

I den kliniske fase 3-studien gjennomgikk 437 pasienter CABG i løpet av studien. Frekvensen av CABG-relaterte TIMI større eller mindre blødninger for disse pasientene var 14,1 % for prasugrelgruppen og 4,5 % for klopidogrelgruppen. For de pasientene som ble behandlet med prasugrel vedvarte den økte risikoen for blødningshendelser i opp til 7 dager etter at den siste dosen med studiemedisin var tatt. For de pasientene som fikk thienopyridin innen 3 dager før CABG var frekvensen av TIMI større eller mindre blødninger på 26,7 % (12 av 45 pasienter) i prasugrelgruppen sammenlignet med 5,0 % (3 av 60 pasienter) i klopidogrelgruppen. For de pasientene som fikk sin siste dose med thienopyridin innen 4 til 7 dager før CABG var frekvensen redusert til 11,3 % (9 av 80 pasienter) i prasugrelgruppen og 3,4 % (3 av 89 pasienter) i klopidogrelgruppen. Utover 7 dager etter seponering av legemidlet var de observerte frekvensene av CABG-relaterte blødninger liknende mellom behandlingsgruppene (se pkt. 4.4).

b. Sammendrag av bivirkninger i tabellform

Tabell 2 summerer blødningsrelaterte og ikke-blødningsrelaterte bivirkninger i TRITON og spontanrapporter klassifisert etter frekvens og organklassesystem. Frekvensene er definert slik: Svært vanlige (≥1/10); vanlige (≥1/100 til <1/10); mindre vanlige (≥1/1000 til <1/100); sjeldne (≥1/10 000 til <1/1000); svært sjeldne (<1/10 000); ikke kjent (kan ikke anslås utifra tilgjengelige data).

Tabell 2: Blødningsrelaterte og ikke-blødningsrelaterte bivirkninger

Organklassesytem	Vanlige	Mindre vanlige	Sjeldne	Ikke kjent
Sykdommer i blod og lymfatiske organer	Anemi		Trombocytopeni	Trombotisk trombocytopen purpura (TTP) – se pkt. 4.4
Forstyrrelser i immunsystemet		Overømfintlighetsreaksjoner inkludert angioødem		
Øyesykdommer		Øyebødning		
Karsykdommer	Hematom			
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum	Epistaksis	Hemoptyse		
Gastrointestinale sykdommer	Gastrointestinalblødning	Retroperitonealblødning Rektalblødning Hematochezi Tannkjøttblødning		
Hud- og underhudssykdommer	Utslett Ekkymose			
Sykdommer i nyre og urinveier	Hematuri			
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	Hematom på stedet for karpunksjon Blødning på punksjonsstedet			
Skader, forgiftninger og komplikasjoner ved medisinske prosedyrer	Kontusjon	Blødninger etter avsluttet prosedyre	Subkutant hematom	

Forekomsten av slag i den kliniske fase 3-studien hos pasienter med eller uten en sykdomshistorie med TIA eller slag var som følger (se pkt. 4.4):

Sykdomshistorie med TIA eller slag	Prasugrel	Klopidogrel
Ja (N=518)	6,5 % (2,3 % ICH*)	1,2 % (0 % ICH*)
Nei (N=13090)	0,9 % (0,2 % ICH*)	1,0 % (0,3 % ICH*)

* ICH=intrakraniell blødning.

4.9 Overdosering

Overdosering av Efient kan føre til forlenget blødningstid og påfølgende blødningskomplikasjoner. Ingen data er tilgjengelige vedrørende å kunne reversere den farmakologiske effekten av prasugrel. Dersom det er nødvendig med rask korreksjon av forlenget blødningstid kan platetransfusjon og/eller andre blodprodukter imidlertid vurderes.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: hemmere av blodplateaggregasjon, eksklusiv heparin, ATC-kode: B01AC22.

Farmakodynamikk

Prasugrel hemmer plateaktivering og aggregering gjennom irreversibel binding av den aktive metabolitten til ADP-reseptorer av P2Y₁₂-klassen på platene. Ettersom platene deltar i initiering og/eller utvikling av trombotiske komplikasjoner ved aterosklerotisk sykdom kan hemming av platefunksjonen resultere i reduksjon i raten av kardiovaskulære hendelser som dødsfall, hjerteinfarkt eller slag.

Etter en startdose på 60 mg prasugrel vil hemming av ADP-indusert plateaggregering skje etter 15 minutter med 5 µM ADP og etter 30 minutter med 20 µM ADP. Den maksimale hemmingen av ADP-indusert plateaggregering forårsaket av prasugrel er 83 % med 5 µM ADP og 79 % med 20 µM ADP. I begge tilfellene oppnår 89 % av de friske individene og pasientene med stabil aterosklerose minst 50 % hemming av plateaggregeringen i 1 time. Prasugrelmediert hemming av plateaggregering viser liten interindividuell variabilitet (9 %) og intraindividuell variabilitet (12 %) med både 5 µM og 20 µM ADP. Gjennomsnittlig hemming av plateaggregeringen ved steady-state var henholdsvis 74 % og 69 % for 5 µM ADP og 20 µM ADP, og ble oppnådd etter 3 til 5 dagers administrering av vedlikeholdsdosen på 10 mg prasugrel, etter startdosen på 60 mg. Mer enn 98 % av individene hadde ≥20 % hemming av plateaggregeringen under vedlikeholdsdoseringen.

I løpet av 7 til 9 dager etter administrering av en enkelt startdose på 60 mg prasugrel og i løpet av 5 dager etter seponering av vedlikeholdsdosen ved steady-state gikk plateaggregeringen gradvis tilbake til utgangsverdier.

Klopidogrel: Etter administrering av 75 mg klopidogrel en gang daglig i 10 dager ble 40 friske individer byttet over til prasugrel 10 mg en gang daglig med eller uten en startdose på 60 mg. Tilsvarende eller sterkere hemming av plateaggregeringen ble sett for prasugrel. Bytte direkte over til startdosen på 60 mg prasugrel resulterte i hurtigst innsetting av en sterkere platehemming. Etter administrering av en startdose på 900 mg klopidogrel (sammen med ASA) ble 56 pasienter med ACS behandlet med enten prasugrel 10 mg en gang daglig eller klopidogrel 150 mg en gang daglig i 14 dager, og deretter byttet over til enten klopidogrel 150 mg eller prasugrel 10 mg i nye 14 dager. En sterkere hemming av plateaggregeringen ble sett for de pasientene som ble byttet over til prasugrel 10 mg sammenlignet med de som ble behandlet med klopidogrel 150 mg. Ingen data er tilgjengelige vedrørende bytte direkte fra en vedlikeholdsdose med klopidogrel til en vedlikeholdsdose med prasugrel.

Effekt og sikkerhet ved akutt koronarsyndrom (ACS)

Fase 3-studien TRITON sammenlignet Efient (prasugrel) med klopidogrel, begge to gitt sammen med ASA og annen standardbehandling. TRITON var en internasjonal multisenter, randomisert, dobbeltblind, parallellgruppestudie med 13 608 pasienter. Pasientene hadde ACS med moderat til høy risiko UA, NSTEMI eller STEMI og ble behandlet med PCI.

Pasienter med UA/NSTEMI ble randomisert innen 72 timer etter symptomutbrudd eller STEMI mellom 12 timer og 14 dager etter symptomutbrudd etter kjennskap til koronaranatomi. Pasienter med STEMI som var planlagt for primær PCI kunne bli randomisert innen 12 timer etter symptomutbrudd uten kjennskap til koronaranatomi. For alle pasientene kunne startdosen administreres når som helst mellom randomiseringen og 1 time etter at pasienten forlot kateteriseringslaben.

Pasienter som ble randomisert til å få prasugrel (60 mg startdose, etterfulgt av 10 mg en gang daglig) eller klopidogrel (300 mg startdose, etterfulgt av 75 mg en gang daglig) ble behandlet i median 14,5 måneder (maksimalt 15 måneder med minimum 6 måneders oppfølging). Pasientene fikk også ASA (75 mg til 325 mg en gang daglig). Bruk av et hvilket som helst thienopyridin innen 5 dager før innmelding var et eksklusjonskriterium. Andre behandlinger, som heparin og GPIIb/IIIa-hemmere, ble administrert etter legens skjønn. Omtrent 40 % av pasientene (i hver av behandlingsgruppene) fikk GPIIb/IIIa-hemmere til støtte for PCI (ingen tilgjengelig informasjon vedrørende hvilken type GPIIb/IIIa-hemmer som ble brukt). Omtrent 98 % av pasientene (i hver av behandlingsgruppene) fikk antitrombiner (heparin, lavmolekylært heparin, bivalirudin eller andre midler) direkte til støtte for PCI.

Studiens primære endepunkt var tid til første forekomst av kardiovaskulært (CV) dødsfall, ikke-fatalt hjerteinfarkt (MI) eller ikke-fatalt slag. Analysen av det sammensatte endepunktet i hele ACS-populasjonen (kombinasjonen av UA/NSTEMI- og STEMI-kohortene) var betinget av en påvist statistisk forskjell til fordel for prasugrel versus klopidogrel i UA/NSTEMI-kohorten ($p < 0.05$).

Hele ACS-populasjonen: Sammenlignet med klopidogrel viste Efient bedre effekt i å redusere hendelser i det primære sammensatte endepunktet, samt hendelser i det forhåndsspesifiserte sekundære endepunktet, inkludert stenttrombose (se tabell 3). Nytteten av prasugrel var tydelig innen de første 3 dagene, og den vedvarte til slutten av studien. Den forbedrede effekten ble etterfulgt av en økning i større blødninger (se pkt. 4.4 og 4.8). Pasientpopulasjonen bestod av 92 % kaukasiere, 26 % kvinner og 39 % ≥ 65 år. Nytteten knyttet til prasugrel var uavhengig av bruken av andre akutte og langvarige kardiovaskulære behandlinger, inkludert heparin/lavmolekylært heparin, bivalirudin, intravenøs GPIIb/IIIa-hemmere, lipidsenkende midler, betablokkere og ACE-hemmere. Effekten av prasugrel var uavhengig av ASA-dosen (75 mg til 325 mg en gang daglig). Bruken av orale antikoagulantia, andre platehemmere enn studiemedisinen og kroniske NSAIDs var ikke tillatt i TRITON. I hele ACS-populasjonen ble prasugrel assosiert med en lavere forekomst av CV dødsfall, ikke-fatale MI eller ikke-fatale slag sammenlignet med klopidogrel, uavhengig av baselinekarakteristikker som alder, kjønn, kroppsvekt, geografisk område, bruk av GPIIb/IIIa-hemmere og stenttype. Nytteten skyldtes primært en signifikant reduksjon i ikke-fatale MI (se tabell 3). Pasienter med diabetes hadde signifikant reduksjon i det primære og alle sekundære sammensatte endepunkter.

Den observerte nytteten av prasugrel for pasienter ≥ 75 år var mindre enn hva som ble sett for pasienter < 75 år. Pasienter ≥ 75 år hadde høyere risiko for blødning, inkludert fatal (se pkt. 4.2, 4.4 og 4.8). Pasienter ≥ 75 år som hadde tydeligere nytte av prasugrel inkluderte de med diabetes, STEMI, høyere risiko for stenttrombose eller tilbakevendende hendelser.

Pasienter med en sykdomshistorie med TIA eller en sykdomshistorie med iskemiske slag mer enn 3 måneder før prasugrelbehandlingen viste ingen reduksjon i det primære sammensatte endepunktet.

Tabell 3: Pasienter med endepunkthendelser i TRITON primæranalysen

Endepunkthendelser	Prasugrel + ASA	Klopidogrel +ASA	Hazard Ratio (HR) (95 % KI)	p-verdi
Alle ACS	(N=6813) %	(N=6795) %	0,812 (0,732, 0,902)	<0,001
Hendelser i det primære sammensatte endepunktet Kardiovaskulært (CV) dødsfall, ikke-fatalt MI eller ikke-fatalt slag	9,4	11,5		
Individuelle hendelser i det primære endepunktet				
CV dødsfall	2,0	2,2	0,886 (0,701, 1,118)	0,307
Ikke-fatalt MI	7,0	9,1	0,757 (0,672, 0,853)	<0,001
Ikke-fatalt slag	0,9	0,9	1,016 (0,712, 1,451)	0,930
UA/NSTEMI	(N=5044) %	(N=5030) %	0,820 (0,726, 0,927)	0,002
Hendelser i det primære sammensatte endepunktet CV dødsfall, ikke-fatalt MI, eller ikke-fatalt slag	9,3	11,2		
CV dødsfall	1,8	1,8	0,979 (0,732, 1,309)	0,885
Ikke-fatalt MI	7,1	9,2	0,761 (0,663, 0,873)	<0,001
Ikke-fatalt slag	0,8	0,8	0,979 (0,633, 1,513)	0,922
STEMI	(N=1769) %	(N=1765) %	0,793 (0,649, 0,968)	0,019
Hendelser i det primære sammensatte endepunktet CV dødsfall, ikke-fatalt MI eller ikke-fatalt slag	9,8	12,2		
CV dødsfall	2,4	3,3	0,738 (0,497, 1,094)	0,129
Ikke-fatalt MI	6,7	8,8	0,746 (0,588, 0,948)	0,016
Ikke-fatalt slag	1,2	1,1	1,097 (0,590, 2,040)	0,770

Analyse av hvert av de sekundære endepunktene i hele ACS-populasjonen viste en signifikant nytte ($p < 0,001$) av prasugrel versus klopidogrel. Disse inkluderte bestemt eller sannsynlig stenttrombose ved studieslutt (0,9 % vs 1,8 %; HR 0,498; KI 0,364, 0,683); CV dødsfall, ikke-fatalt MI eller øyeblikkelig hjelp revaskularisering (urgent target vessel revascularisation) i 30 dager (5,9 % vs 7,4 %; HR 0,784; KI 0,688, 0,894); dødsfall av enhver årsak, ikke-fatalt MI eller ikke-fatalt slag til studieslutt (10,2 % vs 12,1 %; HR 0,831; KI 0,751, 0,919); CV dødsfall, ikke-fatalt MI, ikke-fatalt slag eller rehospitalisering for iskemiske kardiale hendelser til studieslutt (11,7 % vs 13,8 %; HR 0,838; KI 0,762, 0,921). Analyser av dødsfall av enhver årsak viste ingen signifikant forskjell mellom prasugrel og klopidogrel i hele ACS-populasjonen (2,76 % vs 2,9 %), i UA/NSTEMI-populasjonen (2,58 % vs 2,41 %) og i STEMI-populasjonen (3,28 % vs 4,31 %).

Prasugrel var assosiert med en 50 % reduksjon i stenttrombose gjennom oppfølgingsperioden på 15 måneder. Reduksjonen i stenttrombose med Efient ble sett både tidlig og utover 30 dager for både ren metallstent og medikamentavgivende stent.

I en analyse av pasienter som overlevde en iskemisk hendelse var prasugrel assosiert med en reduksjon i insidensen av senere hendelser i det primære endepunktet (7,8 % for prasugrel vs 11,9 % for klopidogrel).

En analyse av det sammensatte endepunktet dødsfall av enhver årsak, ikke-fatalt hjerteinfarkt, ikke-fatalt slag og ikke-CABG-relatert TIMI større blødning favoriserte Efient sammenlignet med klopidogrel, selv om blødning var økt med prasugrel (Hazard ratio, 0,87; 95 % KI, 0,79 til 0,95; $p = 0,004$). For hver 1000 pasient som ble behandlet med Efient i TRITON var det 22 færre pasienter med hjerteinfarkt og 5 flere med ikke-CABG-relatert TIMI større blødning, sammenlignet med pasienter som ble behandlet med klopidogrel.

Resultater fra en farmakodynamikk/farmakogenomisk studie med 720 asiatiske ACI PCI-pasienter viste at det oppnås høyere grad av platehemming med prasugrel sammenlignet med klopidogrel, og at prasugrel 60 mg bolusdose/10 mg vedlikeholdsdose er riktig doseregime for asiatiske individer som veier minst 60 kg og er yngre enn 75 år (se pkt. 4.2).

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Prasugrel er et prodrug som raskt metaboliseres *in vivo* til en aktiv metabolitt og inaktive metabolitter. Eksponering (AUC) overfor den aktive metabolitten har moderat til lav interindividuell (27 %) og intraindividuell (19 %) variabilitet. Farmakokinetikken til prasugrel er liknende hos friske individer, pasienter med stabil aterosklerose og pasienter som gjennomgår perkutan koronarintervensjon.

Absorpsjon

Absorpsjonen og metabolismen av prasugrel er rask, med maks plasmakonsentrasjon (C_{maks}) av den aktive metabolitten etter omlag 30 minutter. Eksponeringen (AUC) overfor den aktive metabolitten øker proporsjonalt i det terapeutiske doseringsområdet. I en studie av friske individer var AUC til den aktive metabolitten uaffisert av et høyt fett- og kaloriholdig måltid, men C_{maks} ble redusert med 49 % og tiden på å nå C_{maks} (T_{maks}) økte fra 0,5 til 1,5 time. I TRITON ble Efient administrert uten hensyn til mat. Efient kan derfor administreres uten hensyn til mat. Imidlertid kan administrering av startdosen med prasugrel i fastende tilstand gi den hurtigst innsettende virkningen (se pkt. 4.2).

Distribusjon

Binding av aktiv metabolitt til humant serumalbumin (4 % buffret løsning) var 98 %.

Metabolisme

Prasugrel detekteres ikke i plasma etter oral administrering. Det hydrolyseres raskt i tarmen til tiolakton, som deretter omdannes til den aktive metabolitten via et enkelt cytokrom P-450-metabolismetrinn, primært via CYP3A4 og CYP2B6, og i mindre grad via CYP2C9 og CYP2C19. Den aktive metabolitten metaboliseres videre til to inaktive forbindelser via S-metylering eller konjugering med cystein.

Hos friske individer, pasienter med stabil aterosklerose og pasienter med ACS som fikk Efient var det ingen relevant effekt av genetisk variasjon i CYP3A5, CYP2B6, CYP2C9 eller CYP2C19 på farmakokinetikken til prasugrel eller dens hemming av plateaggregeringen.

Eliminasjon

Omtrent 68 % av prasugreldosen skilles ut i urin og 27 % i fæces, som inaktive metabolitter. Den aktive metabolitten har en eliminasjonshalveringstid på ca 7,4 timer (fra 2 til 15 timer).

Spesielle populasjoner:

Eldre: I en studie av friske individer mellom 20 og 80 år hadde alder ingen signifikant effekt på farmakokinetikken til prasugrel eller på dens hemming av plateaggregeringen. I den store kliniske fase 3-studien var gjennomsnittlig estimert eksponering (AUC) overfor den aktive metabolitten 19 % høyere hos eldre pasienter (≥ 75 år) sammenlignet med individer < 75 år. Prasugrel bør brukes med forsiktighet hos pasienter ≥ 75 år på grunn av den potensielle risikoen for blødning i denne populasjonen (se pkt. 4.2 og 4.4).

Nedsatt leverfunksjon: Ingen dosejustering er nødvendig for pasienter med mild til moderat nedsatt leverfunksjon (Child Pugh klasse A og B). Farmakokinetikken til prasugrel og dens hemming av plateaggregeringen var liknende for individer med mild til moderat nedsatt leverfunksjon sammenlignet med friske individer. Farmakokinetikken og farmakodynamikken til prasugrel har ikke vært undersøkt hos pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon. Prasugrel skal ikke brukes hos pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon (se pkt. 4.3).

Nedsatt nyrefunksjon: Ingen dosejustering er nødvendig for pasienter med nedsatt nyrefunksjon, inkludert pasienter med nyresykdom i sluttstadiet (ESRD). Farmakokinetikken til prasugrel og dens hemming av plateaggregeringen er liknende for pasienter med moderat nedatt nyrefunksjon (GFR 30-

<50 ml/min/1,73m²) og friske individer. Prasugrelmediert hemming av plateaggregeringen var også liknende hos pasienter med ESRD som hadde behov for hemodialyse sammenlignet med friske individer, selv om C_{maks} og AUC for den aktive metabolitten sank med henholdsvis 51 % og 42 % hos pasienter med ESRD.

Kroppsvekt: Gjennomsnittlig eksponering (AUC) overfor den aktive metabolitten til prasugrel er tilnærmet 30 til 40 % høyere hos friske individer og pasienter med en kroppsvekt <60 kg, sammenlignet med de som veier ≥60 kg. Prasugrel bør brukes med forsiktighet hos pasienter med en kroppsvekt <60 kg på grunn av den potensielle risikoen for blødning i denne populasjonen (se pkt. 4.4).

Etnisitet: I kliniske farmakologiske studier, etter justering for kroppsvekt, var AUC til den aktive metabolitten tilnærmet 19 % høyere hos kinesere, japanere og koreanere sammenlignet med kaukasiere, overveiende relatert til høyere eksponering hos asiater <60 kg. Det er ingen forskjell i eksponering mellom kinesere, japanere og koreanere. Eksponering hos individer av afrikansk eller latinamerikansk opphav er sammenlignbar med den hos kaukasiere. Ingen dosejustering er anbefalt basert på etnisitet alene.

Kjønn: Både hos friske individer og pasienter er farmakokinetikken til prasugrel liknende for menn og kvinner.

Barn og ungdom: Farmakokinetikken og farmakodynamikken til prasugrel er ikke undersøkt i en pediatrisk populasjon (se pkt. 4.2).

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Prekliniske data indikerer ingen spesiell fare for mennesker basert på konvensjonelle studier av sikkerhetsfarmakologi, toksisitetstester ved gjentatt dosering, gentoksisitet, karsinogenitet eller reproduksjonstoksicitet. I prekliniske studier ble det bare observert effekter ved doser tilstrekkelig over den maksimale humane eksponering til at det indikerer liten klinisk relevans.

Toksikologiske studier av embryoføtal utvikling hos rotter og kaniner tyder ikke på misdannelser på grunn av prasugrel. Ved en svært høy dose (>240 ganger den anbefalte daglige humane vedlikeholdsdosen basert på mg/m²) som forårsaket effekter på maternal kroppsvekt og/eller matinntak var det en svak nedgang i avkommets kroppsvekt (i forhold til kontroller). I pre- og postnatale rottestudier viste maternal behandling ingen effekt på atferds- eller reproduksjonsutviklingen til avkommet ved eksponering for doser opp til 240 ganger den anbefalte daglige humane vedlikeholdsdosen (basert på mg/m²).

Ingen tumorer relatert til forbindelsen ble sett i en 2-årig rottestudie med prasugreleksponeringer på mer enn 75 ganger den anbefalte humane terapeutiske eksponeringen (basert på plasmaeksponering overfor den aktive og sirkulerende humane hovedmetabolitter). Det ble sett en økt insidens av tumorer (hepatocellulære adenomer) hos mus eksponert for høye doser i 2 år (>75 ganger human eksponering), men dette ble ansett som sekundært til prasugrelindusert enzyminduksjon. Den gnagerspesifikke assosiasjonen av levertumorer og legemiddelindusert enzyminduksjon er godt dokumentert i litteraturen. Økningen av levertumorer ved administrering av prasugrel til mus er ikke ansett som en relevant human risiko.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer

Tablettkjerne:
Mikrokrystallinsk cellulose
Mannitol (E421)
Krysskarmellosenatrium

Hypromellose (E464)
Magnesiumstearat

Filmdrasjering:
Laktosemonohydrat
Hypromellose (E464)
Titandioksid (E171)
Triacetin (E1518)
Rødt jernoksid (E172)
Gult jernoksid (E172)
Talkum

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

2 år.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser vedrørende temperatur. Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot luft og fuktighet.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Blister av aluminiumsfolie i kartonger med 14, 28, 30, 30 (x 1), 56, 84, 90 (x 1) og 98 tabletter. Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon

Ingen spesielle forholdsregler.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

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

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE/SISTE FORNYELSE

25. februar 2009

10. OPPDATERINGSDATO

VEDLEGG II

- A. INNEHAVER(E) AV TILVIRKERTILLATELSE
ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE**
- B. VILKÅR FOR MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

A. INNEHAVER(E) AV TILVIRKERTILLATELSE ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE

Navn og adresse til tilvirker(e) ansvarlig for batch release

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

B. VILKÅR FOR MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

• VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK SOM ER PÅLAGT INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Legemiddel underlagt reseptplikt.

• VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKERHET OG EFFEKT AV LEGEMIDLET

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal sørge for opplæringsmaterieil til alle leger som kan bli involvert i å behandle pasienter med prasugrel. Formatet på materiellet og måten det skal spres på bør diskuteres med aktuelle fagmiljøer. Resultatet av diskusjonen, og materiellet der det er aktuelt, skal avklares med ansvarlig nasjonal myndighet, og være tilgjengelig før lansering i hvert medlemsland.

Opplæringsmateriellet skal inneholde:

- En kopi av preparatomtalen (SPC)
- Fremheve at:
 - Alvorlige blødningshendelser er hyppigere hos pasienter som er ≥ 75 år (inkludert fatale hendelser) og hos de som veier < 60 kg
 - Behandling med prasugrel er vanligvis ikke anbefalt for pasienter ≥ 75 år.
 - Dersom det etter en nøye individuell nytte/risikovurdering av forskrivende lege er ansett som nødvendig med behandling av pasientgruppen ≥ 75 år, skal det etter en startdose på 60 mg forskrives en redusert vedlikeholdsdose på 5 mg.
 - Pasienter som veier < 60 kg skal ha en redusert vedlikeholdsdose på 5 mg
 - Beviset for en dose på 5 mg er kun basert på PK/PD-analyser, og det foreligger for øyeblikket ingen kliniske data for sikkerheten av denne dosen hos undergrupper av risiko.

• ANDRE VILKÅR

System for legemiddelovervåkning (farmakovigilans)

Innehaver av markedsføringstillatelsen må sørge for at et system for legemiddelovervåkning presentert i Modul 1.8.1. i markedsføringstillatelsen, er på plass og fungerer før produktet markedsføres og så lenge produktet markedsføres.

Risikohåndteringsplan (Risk Management Plan, RMP)

Innehaver av markedsføringstillatelsen forplikter seg til å gjennomføre de studiene og ytterligere aktiviteter knyttet til legemiddelovervåkning som beskrevet i plan for legemiddelovervåkning (Pharmacovigilance Plan) ifølge revisjon 1.4 av risikohåndteringsplanen (RMP) som finnes i Modul 1.8.2. i søknad om markedsføringstillatelse og alle etterfølgende oppdateringer av RMP som godkjent av CHMP.

Ifølge CHMP-retningslinje for Risikohåndteringssystemer for legemidler til human bruk skal en oppdatert RMP sendes inn samtidig med neste Periodic Safety Update Report (PSUR).

I tillegg skal en oppdatert RMP sendes inn

- Når det foreligger ny informasjon som kan være av betydning for gjeldende sikkerhetsspesifikasjoner, plan for legemiddelovervåkning ("Pharmacovigilance Plan") eller tiltak for risikominimalisering
- Innen 60 dager etter at en viktig milepæl (legemiddelovervåkning eller risikominimalisering) er nådd
- På forespørsel fra EMEA

VEDLEGG III
MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG

A. MERKING

OPPLYSNINGER, SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE

KARTONG MED 5 mg FILMDRASJERTE TABLETTER

1. LEGEMIDLETS NAVN

Efient 5 mg tabletter, filmdrasjerte
prasugrel

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver tablett inneholder 5 mg prasugrel (som hydroklorid)

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Inneholder laktose. Se pakningsvedlegget for ytterligere informasjon.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

14 filmdrasjerte tabletter
28 filmdrasjerte tabletter
30 x 1 filmdrasjert tablett
56 filmdrasjerte tabletter
84 filmdrasjerte tabletter
90 x 1 filmdrasjert tablett
98 filmdrasjerte tabletter
30 filmdrasjerte tabletter

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.
Oral bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

Utløpsdato

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot luft og fuktighet.

**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/08/503/001/ 14 filmdrasjerte tablett
EU/1/08/503/002/ 28 filmdrasjerte tablett
EU/1/08/503/003/ 30 x 1 filmdrasjert tablett
EU/1/08/503/004/ 56 filmdrasjerte tablett
EU/1/08/503/005/ 84 filmdrasjerte tablett
EU/1/08/503/006/ 90 x 1 filmdrasjert tablett
EU/1/08/503/007/ 98 filmdrasjerte tablett
EU/1/08/503/015/ 30 filmdrasjerte tablett

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING

Reseptpliktig legemiddel.

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

Efient 5 mg

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ
GJENNOMTRYKKSPAKNINGER (BLISTER)**

BLISTER MED 5 mg FILMDRASJERTE TABLETTER

1. LEGEMIDLETS NAVN

Efient 5 mg tabletter, filmdrasjerte
prasugrel

2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Lilly

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. ANNET

MAN, TIR, ONS, TOR, FRE, LØR, SØN

OPPLYSNINGER, SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE

KARTONG MED 10 mg FILMDRASJERTE TABLETTER

1. LEGEMIDLETS NAVN

Efient 10 mg tablett, filmdrasjerte
prasugrel

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver tablett inneholder 10 mg prasugrel (som hydroklorid)

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Inneholder laktose. Se pakningsvedlegget for ytterligere informasjon.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

14 filmdrasjerte tablett
28 filmdrasjerte tablett
30 x 1 filmdrasjert tablett
56 filmdrasjerte tablett
84 filmdrasjerte tablett
90 x 1 filmdrasjert tablett
98 filmdrasjerte tablett
30 filmdrasjerte tablett

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.

Oral bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

Utløpsdato

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot luft og fuktighet.

10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/08/503/008/ 14 filmdrasjerte tabletter
EU/1/08/503/009/ 28 filmdrasjerte tabletter
EU/1/08/503/010/ 30 x 1 filmdrasjert tablett
EU/1/08/503/011/ 56 filmdrasjerte tabletter
EU/1/08/503/012/ 84 filmdrasjerte tabletter
EU/1/08/503/013/ 90 x 1 filmdrasjert tablett
EU/1/08/503/014/ 98 filmdrasjerte tabletter
EU/1/08/503/016/ 30 filmdrasjerte tabletter

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING

Reseptpliktig legemiddel.

15. BRUKSANVISNING**16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Effient 10 mg

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ
GJENNOMTRYKKSPAKNINGER (BLISTER)**

BLISTER MED 10 mg FILMDRASJERTE TABLETTER

1. LEGEMIDLETS NAVN

Efient 10 mg tabletter, filmdrasjerte
prasugrel

2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Lilly

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. ANNET

MAN, TIR, ONS, TOR, FRE, LØR, SØN

B. PAKNINGSVEDLEGG

PAKNINGSVEDLEGG: INFORMASJON TIL BRUKEREN

Efient 10 mg tabletter, filmdrasjerte **Efient 5 mg tabletter, filmdrasjerte** Prasugrel

Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke legemidlet.

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Hvis du har ytterligere spørsmål, kontakt lege eller apotek.
- Dette legemidlet er skrevet ut til deg. Ikke gi det videre til andre. Det kan skade dem, selv om de har symptomer som ligner dine.
- Kontakt lege eller apotek dersom noen av bivirkningene blir plagsomme eller du merker bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget.

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:

1. Hva Efient er, og hva det brukes mot
2. Hva du må ta hensyn til før du bruker Efient
3. Hvordan du bruker Efient
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer Efient
6. Ytterligere informasjon

1. HVA EFIENT ER, OG HVA DET BRUKES MOT

Efient tilhører en gruppe legemidler som kalles platehemmere. Platene er svært små cellepartikler som sirkulerer i blodet. Når en blodåre blir skadet, for eksempel hvis den blir kuttet, vil platene klumpe seg sammen for å hjelpe til med å danne en blodpropp (trombe). Platene er derfor viktige for å hjelpe til med å stoppe blødning. Dersom propper dannes i en åreforkalket blodåre, for eksempel en arterie, kan de være svært farlige fordi de kan stoppe blodtilførselen og forårsake hjerteinfarkt (myokardinfarkt), slag eller dødsfall. Propper i arterier som forsyner hjertet med blod kan også redusere blodtilførselen og forårsake ustabil angina (en alvorlig type brystsmerte).

Efient hemmer sammenklumpingen av platene og reduserer på den måten muligheten for at det blir dannet en blodpropp.

Du har fått foreskrevet Efient fordi du alt har hatt et hjerteinfarkt eller ustabil angina og har gjennomgått et inngrep for å åpne blokkerte arterier i hjertet. Det kan også være at du har fått satt inn ett eller flere stent for å holde åpen en blokkert eller forsnævret arterie som forsyner hjertet med blod. Efient reduserer sjansen din for å få flere hjerteinfarkt eller slag, og for å dø som en følge av en av disse aterotrombotiske hendelsene. Legen din vil i tillegg gi deg acetylsalisylsyre (f.eks. Albyl-E), en annen platehemmer.

2. HVA DU MÅ TA HENSYN TIL FØR DU BRUKER EFIENT

Bruk ikke Efient

- Hvis du er allergisk (overfølsom) overfor prasugrel eller et av de andre innholdstoffene i Efient. En allergisk reaksjon kan gjenkjennes som utslett, kløe, et hovent ansikt, hovne lepper eller kortpustethet. Rådfør deg med legen din umiddelbart dersom dette har skjedd med deg.
- Hvis du har en medisinsk tilstand som kan forårsake blødning, som blødning fra magen eller tarmen din.
- Hvis du noen gang har hatt slag eller et transitorisk iskemisk anfall (TIA).
- Hvis du har alvorlig leversykdom.

Vis forsiktighet ved bruk av Efient

Dersom noen av forholdene som er nevnt nedenfor gjelder deg bør du snakke med legen din før du tar Efient:

- Hvis du har en økt risiko for blødning, som for eksempel:
 - en alder på 75 år eller eldre. Siden det er en større risiko for blødning hos pasienter som er eldre enn 75 år bør legen din forskrive en daglig dose på 5 mg
 - en nylig alvorlig skade
 - nylig gjennomgått operasjon (inkludert enkelte tannoperasjoner)
 - nylig eller tilbakevendende blødning fra mage eller tarm (f.eks. magesår eller tykktarmspolypper)
 - kroppsvekt på mindre enn 60 kg. Hvis du veier mindre enn 60 kg bør legen din forskrive en daglig dose på 5 mg Efient
 - nyresykdom eller moderate leverproblemer
 - tar visse legemidler (se ”Bruk av andre legemidler sammen med Efient” nedenfor)
 - planlagt operasjon (inkludert enkelte tannoperasjoner) i løpet av de neste syv dagene. På grunn av den økte blødningsrisikoen kan det være at legen din ønsker at du slutter å ta Efient midlertidig
- Fortell legen før start av behandling med Efient dersom du har hatt en allergisk reaksjon (overømfintlighet) overfor klopidogrel eller andre platehemmere. Dersom du så tar Efient og får en allergisk reaksjon som kan kjennetegnes ved utslett, kløe, hevelse i ansiktet, hovne lepper eller kortpustethet skal du gi legen din beskjed **umiddelbart**.

Mens du tar Efient:

Du bør umiddelbart fortelle legen dersom du utvikler en medisinsk tilstand kalt trombotisk trombocytopen purpura (TTP) med feber og blåmerker som kan ses under huden som røde nålespissaktige prikker, med eller uten uforklarlig ekstrem tretthet, forvirring, gulfarging av huden eller øynene (gulsott) (se pkt 4. MULIGE BIVIRKNINGER).

Bruk av andre legemidler sammen med Efient

Rådfør deg med lege dersom du bruker eller nylig har brukt andre legemidler, dette gjelder også reseptfrie legemidler, kosttilskudd og naturmidler. Det er spesielt viktig å rådføre seg med lege dersom du blir behandlet med klopidogrel (en platehemmer), warfarin (et legemiddel som nedsetter blodets koagulasjonsevne) eller ”ikke-steroid antiinflammatoriske midler” mot smerte og feber (som ibuprofen, naproxen, etorikoksib). Disse legemidlene kan øke blødningsrisikoen dersom de gis sammen med Efient.

Så lenge du tar Efient skal du bare bruke andre legemidler dersom legen din sier at du kan gjøre det.

Inntak av Efient sammen med mat og drikke

Efient kan tas med eller uten mat.

Graviditet og amming

Rådfør deg med lege dersom du blir gravid eller prøver å bli gravid så lenge du tar Efient. Du skal bare bruke Efient etter at du har diskutert mulig nytte og enhver mulig risiko for det ufødte barnet ditt med legen din.

Rådfør deg med lege eller apotek før du tar noen form for medisin dersom du ammer.

Kjøring og bruk av maskiner

Det er ikke utført noen studier på effekten av Efient på evnen til å kjøre og bruke maskiner. Det er lite sannsynlig at Efient påvirker din evne til å kjøre eller bruke maskiner.

Viktige opplysninger om noen av innholdsstoffene i Efient

Efient inneholder laktose. Dersom legen din har fortalt deg at du har en intoleranse overfor noen sukkertyper bør du kontakte legen din før du tar dette legemidlet.

3. HVORDAN DU BRUKER EFIENT

Bruk alltid Efient slik legen din har fortalt deg. Kontakt lege eller apotek hvis du er usikker.

Legen din vil fortelle deg hvor mange Efient tabletter du skal ta. Den vanlige dosen av Efient er 10 mg daglig. Behandlingen din vil starte med en enkelt dose på 60 mg.

Dosen er på 5 mg Efient daglig dersom du veier mindre enn 60 kg eller er over 75 år. Legen din vil også be deg om å ta acetylsalisylsyre - hun/han vil si nøyaktig hvilken dose du skal ta (vanligvis mellom 75 mg og 325 mg daglig).

Du kan ta Efient med eller uten mat. Ta dosen din til omtrent samme tid hver dag. Ikke del eller knus tablettene.

Det er viktig at du informerer lege, tannlege og apotek om at du bruker Efient. Efient skal ikke brukes av barn og ungdom under 18 år.

Dersom du tar for mye av Efient

Kontakt lege eller sykehus umiddelbart, fordi du kan være i fare for overdreven blødning. Du bør vise legen pakningen med Efient.

Dersom du har glemt å ta Efient

Dersom du går glipp av den daglige dosen til fast tid skal du ta Efient når du kommer på det. Dersom du glemmer dosen en hel dag skal du fortsette å ta Efient til vanlig tid neste dag. Ikke ta to doser på samme dag. For pakningsstørrelsene på 14, 28, 56, 84 og 98 tabletter kan du undersøke hvilken dag du sist tok en Efient tablett ved å se på kalenderen som er trykt på blistret.

Dersom du avbryter behandling med Efient

Ikke slutt å ta Efient uten å rådføre deg med legen din. Det er særlig viktig at du rådfører deg med legen din før du slutter å ta Efient, fordi både risiko og nytte er basert på regelmessig bruk.

Spør lege eller apotek dersom du har noen spørsmål om bruken av dette legemidlet.

4. MULIGE BIVIRKNINGER

Som alle legemidler kan Efient forårsake bivirkninger, men ikke alle får det.

Kontakt lege **umiddelbart** dersom du merker noe av det følgende:

- plutselig følelseløshet eller svakhet i armer, bein eller ansikt, særlig hvis det bare er på den ene siden av kroppen
- plutselig forvirring, vansker med å snakke med eller forstå andre
- plutselige vansker med å gå, eller tap av balanse eller koordinasjon
- plutselig svimmelhet, eller plutselig alvorlig hodepine uten kjent årsak

Alt ovenfor kan være tegn på slag. Hos pasienter som aldri har hatt slag eller transient iskemisk anfall (TIA) er slag en mindre vanlig bivirkning av Efient.

Ta også kontakt med lege **umiddelbart** dersom du merker noe av det følgende:

- Feber og blåmerker som kan ses under huden som røde nålespissaktige prikker, med eller uten uforklarlig ekstrem tretthet, forvirring, gulfarging av huden eller øynene (gulsott) (se pkt 2. HVA DU MÅ TA HENSYN TIL FØR DU BRUKER EFIENT)
- Utslett, kløe, hevelse i ansiktet, hovne lepper/tunge eller kortpustethet. Dette kan være tegn på en allergisk reaksjon (se pkt 2. HVA DU MÅ TA HENSYN TIL FØR DU BRUKER EFIENT)

Informér legen din **straks** dersom du merker noe av det følgende:

- Blod i urinen din

- Blødning fra endetarmen din, blod i avføringen din eller sort avføring
- Ukontrollerbar blødning, for eksempel fra et kutt

Alt ovenfor kan være tegn på blødning, den vanligste bivirkningen av Efient. Alvorlig blødning kan være livstruende, selv om det er uvanlig.

Vanlige bivirkninger (forekommer hos 1-10 av 100 brukere)

- Blødning i mage eller tarm
- Blødning etter nålestikk
- Neseblødning
- Hudutslett
- Små røde blåmerker i huden (ekchymose)
- Blod i urinen
- Hematom (blødning, som forårsaker opphovning, under huden på injeksjonsstedet eller i en muskel)
- Lavt hemoglobin eller antall røde blodceller (anemi)
- Blåmerker

Mindre vanlige bivirkninger (forekommer hos 1-10 av 1000 brukere)

- Allergisk reaksjon (utslett, kløe, hovne lepper/tunge eller kortpustethet)
- Spontanblødning fra øyne, endetarm, tannkjøtt eller i buken rundt indre organer
- Blødning etter operasjon
- Hoste opp blod
- Blod i avføringen

Sjeldne bivirkninger (forekommer hos 1-10 av 10 000 brukere)

- Lave blodplaterverdier
- Subkutan hematom (blødning under huden som forårsaker opphovning)

Kontakt lege eller apotek dersom noen av bivirkningene blir plagsomme eller du merker bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget.

5. HVORDAN DU OPPBEVARER EFIENT

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke Efient etter utløpsdatoen som er angitt på blister og kartong etter EXP/Utløpsdato. Utløpsdatoen henviser til den siste dagen i den måneden.

Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot luft og fuktighet.

Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall. Spør på apoteket hvordan legemidler som ikke er nødvendig lenger skal kastes. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

6. YTTERLIGERE INFORMASJON

Sammensetning av Efient

- Virkestoff er prasugrel.
Efient 10 mg: Hver tablett inneholder 10 mg prasugrel (som hydroklorid).
Efient 5 mg: Hver tablett inneholder 5 mg prasugrel (som hydroklorid).
- Andre innholdsstoffer er mikrokrySTALLinsk cellulose, mannitol (E421), krysskarmellosenatrium, hypromellose (E464), magnesiumstearat, laktosemonohydrat,

titandioksid (E171), triacetin (E1518), rødt jernoksid (kun tabletter 10 mg) (E172), gult jernoksid (E172) og talkum.

Hvordan Efient ser ut og innholdet i pakningen

Efient 10 mg: Tablettene er beige og formet som en dobbel pil, preget med ”10 MG” på den ene siden og “4759” på den andre.

Efient 5 mg: Tablettene er gule og formet som en dobbel pil, preget med “5 MG” på den ene siden og “4760” på den andre.

Efient finnes i pakninger på 14, 28, 30, 56, 84, 90 og 98 tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

Innehaver av markedsføringstillatelsen

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

Tilvirker

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

For ytterligere informasjon om dette legemidlet bes henvendelser rettet til den lokale representant for innehaveren av markedsføringstillatelsen:

Belgique/België/Belgien

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

България

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

Eli Lilly Holdings Limited Eesti filiaal
Tel: +3726441100+372 6 817 280

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Ireland

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

Ísland

Icepharma hf.
Sími: +354 540 8000

Italia

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

Κύπρος

Phadisco Ltd
Τηλ: +357 22 715000

Latvija

Eli Lilly Holdings Limited pārstāvniecība Latvijā
Tel: +371 67364000

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

Lilly Hungária Kft.
Tel: + 36 1 328 5100

Malta

Charles de Giorgio Ltd.
Tel: +356 25600 500

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom

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

Dette pakningsvedlegget ble sist godkjent:

Detaljert informasjon om dette legemiddel er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu>