

**LIITE I**

**VALMISTEYHTEENVETO**

## 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Efient 10 mg kalvopäällysteinen tabletti

Efient 5 mg kalvopäällysteinen tabletti

## 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

*Efient 10 mg:*

Yksi tabletti sisältää prasugreelihydrokloridia, joka vastaa 10 mg prasugreelia.

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan

Yksi tabletti sisältää 2,1 mg laktoosia.

*Efient 5 mg:*

Yksi tabletti sisältää prasugreelihydrokloridia, joka vastaa 5 mg prasugreelia.

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan

Yksi tabletti sisältää 2,7 mg laktoosia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

## 3. LÄÄKEMUOTO

Kalvopäällysteinen tabletti (tabletti).

*Efient 10 mg:*

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

*Efient 5 mg:*

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

## 4. KLIINISET TIEDOT

### 4.1 Käyttöaiheet

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

Lisätietoa, ks. kohta 5.1.

### 4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

*Aikuiset*

Efient-hoito tulee aloittaa yhdellä 60 mg aloitusannoksella, minkä jälkeen hoitoa jatketaan 10 mg annoksella kerran vuorokaudessa. Potilaille, joilla on epästabili angina pectoris tai sydäninfarkti ilman ST-segmentin nousua ja joille sepelvaltimoiden angiografia tehdään 48 tunnin sisällä sairaalaan saapumisesta, aloitusannos tulisi antaa vasta PCI-toimenpiteen aikana (ks. kohdat 4.4, 4.8 ja 5.1). Efient-hoitoa saavien potilaiden tulee käyttää päivittäin myös ASA-hoitoa (75–325 mg annoksina).

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

#### *75-vuotiaat ja sitä vanhemmat potilaat*

Efient-hoitoa ei yleisesti ottaen suositella  $\geq 75$ -vuotiaille potilaille. Jos 75-vuotiaille tai sitä vanhemmille potilaille hoitavan lääkärin tekemän huolellisen, potilaskohtaisen hyöty-riskiarvion jälkeen (ks. kohta 4.4) prasugreelihoito katsotaan tarpeelliseksi, potilaalle tulee määrätä 60 mg:n aloitusannoksen jälkeen tavanomaista pienempi 5 mg:n ylläpitoannos. 75-vuotiailla ja sitä vanhemmilla potilailla on suurempi vuotoherkkyys ja suurempi altistus prasugreelin aktiiviselle metaboliitille kuin  $< 75$ -vuotiailla potilailla (ks. kohdat 4.4, 4.8, 5.1 ja 5.2).

#### *Potilaat, joiden paino on $< 60$ kg*

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

#### *Munuaisten vajaatoiminta*

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

#### *Maksan vajaatoiminta*

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

#### *Pediatriset potilaat*

Efient-valmisteen turvallisuutta ja tehoa alle 18-vuoden ikäisten lasten hoidossa ei ole varmistettu. Tietoa on rajallisesti lapsista, joilla on sirppisoluanemia (katso kohta 5.1).

#### Antotapa

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

### **4.3 Vasta-aiheet**

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai apuaineille, jotka on lueteltu kohdassa 6.1.

Aktiivinen patologinen verenvuoto.

Anamneesissa aivohalvaus tai ohimenevä aivoverenkiertohäiriö (TIA-kohtaus).

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

#### 4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

##### *Verenvuotoriski*

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

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

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

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

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

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

##### *Aloitusannoksen ajankohtaan liittyvä verenvuotoriski potilailla, joilla on sydäninfarkti ilman ST-segmentin nousua*

Kliinisessä tutkimuksessa potilailla, joilla oli sydäninfarkti ilman ST-segmentin nousua (ACCOAST-tutkimus) ja jossa potilaille tehtiin suunnitellusti sepelvaltimoiden angiografia 2-48 tunnin sisällä satunnaistamisesta havaittiin toimenpideajankohtaa ympäröivien suurten ja pienten verenvuotojen suurentunut riski, kun prasugreelin aloitusannos annettiin keskimäärin 4 tuntia ennen sepelvaltimoiden angiografiaa verrattuna siihen, kun prasugreelin aloitusannos annettiin PCI-toimenpiteen aikana. Siksi potilailla, joilla on epästabili angina pectoris tai sydäninfarkti ilman ST-segmentin nousua ja joilla sepelvaltimoiden angiografia tehdään 48 tunnin sisällä sairaalaan saapumisesta, aloitusannos tulisi antaa PCI-toimenpiteen aikana (ks. kohdat 4.2, 4.8 ja 5.1).

### *Leikkaukset*

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

### *Yliherkkyys myös angioedeema*

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

### *Tromboottinen trombositopeninen purppura (TTP)*

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

### *Laktoosi*

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

### *Morfiini ja muut opioidit*

Potilailla, jotka ovat käyttäneet prasugreelia ja morfiinia samaan aikaan, on havaittu prasugreelin tehon heikentymistä (ks. kohta 4.5).

## **4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset**

### *Varfariini:*

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

### *Tulehduskipulääkkeet (NSAID-lääkkeet):*

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

Efient-hoitoa voidaan käyttää samanaikaisesti CYP450-entsyymien välityksellä metaboloituvien lääkkeiden (myös statiinien) tai niitä indusoivien tai inhiboivien lääkkeiden kanssa. Efient-hoitoa voidaan myös käyttää samanaikaisesti ASAn, hepariinin, digoksiinin ja mahan pH-arvoa suurentavien lääkevalmisteiden (mm. protonipumpun estäjien ja H<sub>2</sub>-reseptorisalpaajien) kanssa. Spesifisiä yhteisvaikutustutkimuksia ei ole tehty, mutta Efient-hoitoa on annettu vaiheen III kliinisessä tutkimuksessa yhdessä pienimolekyylisen hepariinin, bivalirudiinin ja glykoproteiini IIb/IIIa -reseptorin salpaajien kanssa (käytetyn glykoproteiini IIb/IIIa -reseptorin salpaajan tyypistä ei ole tietoa) ilman näyttöä kliinisesti merkitsevistä haitallisista yhteisvaikutuksista.

### Muiden lääkevalmisteiden vaikutukset Efient-hoitoon:

#### *Asetyylisalisyylihappo:*

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

### *Hepariini:*

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

### *Statiinit:*

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

### *Mahan pH:ta suurettavat lääkevalmisteet:*

Ranitidiiniin ( $H_2$ -reseptorin salpaaja) tai lansopratsolin (protonipumpun estäjä) päivittäinen käyttö yhdessä prasugreelin kanssa ei vaikuttanut prasugreelin aktiivisen metaboliitin AUC- eikä  $T_{max}$ -arvoihin, mutta ranitidiini pienensi aktiivisen metaboliitin  $C_{max}$ -arvoa 14 % ja lansopratsoli taas 29 %. Vaiheen III kliinisessä tutkimuksessa Efient-hoidon käytössä ei otettu huomioon sitä, käyttikö potilas samanaikaisesti protonipumpun estäjää tai  $H_2$ -reseptorin salpaajaa. Vaikutus saattaa alkaa nopeimmin, jos 60 mg aloitusannos prasugreelia annetaan ilman samanaikaista protonipumpun estäjien käyttöä.

### *CYP3A-estäjät:*

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

### *CYP450-indusorit:*

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

### *Morfiini ja muut opioidit:*

Sepelvaltimotautikohtauksen saaneilla potilailla, joita on hoidettu morfiinilla, on havaittu viivästynyttä ja vähentyneitä altistumista suun kautta annostelluille P2Y<sub>12</sub>-estäjille, mukaan lukien prasugreelille ja sen aktiiviselle metaboliitille. Tämä yhteisvaikutus saattaa liittyä vähentyneeseen ruoansulatuskanavan motiliteettiin ja koskea myös muita opioideja. Kliinistä merkitystä ei tiedetä, mutta tiedot viittaavat siihen, että prasugreelin tehon heikentyminen on mahdollista potilailla, jotka käyttävät samanaikaisesti prasugreelia ja morfiinia. Sepelvaltimotautikohtauksen saaneille potilaille, joiden morfiinihoidosta ei voida pidättäytyä ja joille nopean P2Y<sub>12</sub>:n eston katsotaan olevan välttämätöntä, voidaan harkita parenteraalisen P2Y<sub>12</sub>-estäjän käyttöä.

### *Efient-hoidon vaikutukset muihin lääkevalmisteisiin:*

#### *Digoksiini:*

Prasugreeli ei vaikuta kliinisesti merkittävässä määrin digoksiinin farmakokinetiikkaan.

#### *CYP2C9-välitteisesti metaboloituvat lääkevalmisteet:*

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

#### *CYP2B6-välitteisesti metaboloituvat lääkevalmisteet:*

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

#### **4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys**

Raskaana olevilla tai imettävillä naisilla ei ole tehty kliinisiä tutkimuksia.

##### Raskaus

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

##### Imetys

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

##### Hedelmällisyys

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

#### **4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn**

Prasugreelilla ei oletettavasti ole mitään tai juuri mitään vaikutusta ajokykyyn ja kykyyn käyttää koneita.

#### **4.8 Haittavaikutukset**

##### ***Turvallisuusprofiilin yhteenveto***

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

##### Verenvuoto

###### *Muu kuin ohitusleikkaukseen liittynyt verenvuoto*

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

**Taulukko 1: Muun kuin ohitusleikkaukseen liittyneen verenvuodon esiintymistiheys<sup>a</sup> (% potilaista)**

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

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

*b Muita tavanomaisia hoitoja käytettiin tarpeen mukaan.*

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

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

*e Kallonsisäinen verenvuoto.*

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



### ≥ 75-vuotiaat potilaat

Muiden kuin ohitusleikkaukseen liittyneiden, TIMI-kriteerien mukaisesti suurten tai pienten verenvuotojen esiintymisprosentit:

Ikä	Prasugreeli 10 mg	Klopidogreeli 75 mg
≥ 75 v (N=1 785) *	9,0 % (1,0 % johti kuolemaan)	6,9 % (0,1 % johti kuolemaan)
< 75 v (N=11 672)*	3,8 % (0,2 % johti kuolemaan)	2,9 % (0,1 % johti kuolemaan)
< 75 v (N=7180) **	2,0 % (0,1 % johti kuolemaan) <sup>a</sup>	1,3 % (0,1 % johti kuolemaan)
	Prasugreeli 5 mg	Klopidogreeli 75 mg
≥ 75 v (N=2060)**	2,6 % (0,3 % johti kuolemaan)	3,0 % (0,5 % johti kuolemaan)

\* TRITON-tutkimus sepelvaltimotautikohtauksen saaneilla potilailla, joille tehtiin PCI-toimenpide

\*\* TRILOGY-ACS –tutkimus potilailla, joille ei tehty PCI-toimenpidettä (katso kohta 5.1):

<sup>a</sup> 10 mg prasugreelia; 5 mg prasugreelia jos potilaan paino < 60 kg

### Potilaat, joiden paino on < 60 kg

Muiden kuin ohitusleikkaukseen liittyneiden, TIMI-kriteerien mukaisesti suurten tai pienten verenvuotojen esiintymisprosentit:

Paino	Prasugreeli 10 mg	Klopidogreeli 75 mg
< 60 kg (N=664)*	10,1 % (0 % johti kuolemaan)	6,5 % (0,3 % johti kuolemaan)
≥ 60 kg (N=12 672)*	4,2 % (0,3 % johti kuolemaan)	3,3 % (0,1 % johti kuolemaan)
≥ 60kg (N=7845)**	2,2 % (0,2 % johti kuolemaan) <sup>a</sup>	1,6 % (0,2 % johti kuolemaan)
	Prasugreeli 5 mg	Klopidogreeli 75 mg
< 60kg (N=1391)**	1,4 % (0,1 % johti kuolemaan)	2,2 % (0,3 % johti kuolemaan)

\* TRITON-tutkimus sepelvaltimotautikohtauksen saaneilla potilailla, joille tehtiin PCI-toimenpide

\*\* TRILOGY-ACS –tutkimus potilailla, joille ei tehty PCI-toimenpidettä (katso kohta 5.1):

<sup>a</sup> 10 mg prasugreelia; 5 mg prasugreelia jos potilas ≥ 75-vuotias

### Potilaat, joiden paino on ≥ 60 kg ja ikä < 75 vuotta

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

### Ohitusleikkaukseen liittynyt verenvuoto

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

Aloitusannoksen ajankohtaan liittyvä verenvuotoriski potilailla, joilla on sydäninfarkti ilman ST-nousuja

Kliinisessä tutkimuksessa potilailla, joilla oli sydäninfarkti ilman ST-segmentin nousua (ACCOAST-tutkimus) ja jossa potilaille tehtiin suunnitellusti sepelvaltimoiden angiografia 2-48 tunnin sisällä satunnaistamisesta havaittiin suurentunut ohitusleikkaukseen liittymättömien, toimenpideajankohtaa ympäröivien verenvuotojen riski ilman lisähyötyä silloin, kun potilaille annettiin 30 mg aloitusannos keskimäärin 4 tuntia ennen sepelvaltimoiden angiografiaa sekä 30 mg annos PCI-toimenpiteen aikana verrattuna siihen, että potilaille annettiin 60 mg aloitusannos PCI-toimenpiteen aikana (ks. kohdat 4.2 ja 4.4). Muiden kuin ohitusleikkaukseen liittyvien TIMI-kriteerien mukaisten verenvuotojen ilmaantuvuudet 7 päivän sisällä olivat seuraavat:

<u>Haittavaikutus</u>	<u>Prasugreeli ennen sepelvaltimoiden angiografiaa<sup>a</sup></u> (N=2037) %	<u>Prasugreeli PCI-toimenpiteen aikana</u> (N= 1996) %
TIMI-kriteerien mukainen suuri verenvuoto <sup>b</sup>	<u>1,3</u>	<u>0,5</u>
<u>Henkeä uhkaava<sup>c</sup></u>	<u>0,8</u>	<u>0,2</u>
<u>Kuolemaan johtanut</u>	<u>0,1</u>	<u>0,0</u>
Oireinen ICH <sup>d</sup>	<u>0,0</u>	<u>0,0</u>
Inotrooppihoitoa vaativa	<u>0,3</u>	<u>0,2</u>
Leikkaushoitoa vaativa	<u>0,4</u>	<u>0,1</u>
Verensiirron (≥ 4 yks.) vaativa	<u>0,3</u>	<u>0,1</u>
TIMI-kriteerien mukainen pieni verenvuoto <sup>e</sup>	<u>1,7</u>	<u>0,6</u>

*a Muita standardihoitoja käytettiin tarvittaessa. Kliinisen tutkimuksen tutkimussuunnitelman mukaan kaikille potilaille annettiin asperiinia sekä päivittäinen prasugreelin ylläpitoannos.*

*b Mikä tahansa kallonsisäinen tai mikä tahansa kliinisesti ilmeinen vuoto, jonka yhteydessä hemoglobiiniarvo laski  $\geq 5$  g/dl.*

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

*d ICH=Kallonsisäinen verenvuoto.*

*e Kliinisesti ilmeinen verenvuoto, jonka yhteydessä hemoglobiiniarvolaski  $\geq 3$  g/dl, mutta  $< 5$  g/dl.*

### ***Haittavaikutustaulukko***

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

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

**Taulukko 2: Verenvuodot ja muut haittatapahtumat**

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

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

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

#### Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteenhyöty-haitta –tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

## 4.9 Yliannostus

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

## 5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

### 5.1 Farmakodynamiikka

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

#### Vaikutusmekanismi / Farmakodynaamiset vaikutukset

Prasugreeli estää trombosyyttien aktivoitumista ja aggregaatiota siten, että sen aktiivinen metaboliitti sitoutuu irreversiibelisti trombosyyttien ADP-reseptorien luokkaan P2Y<sub>12</sub>. Trombosyytit myötävaikuttavat ateroskleroottisten sairauksien tromboottisten komplikaatioiden käynnistymiseen ja/tai kehittymiseen, joten trombosyyttitoiminnan esto voi vähentää kardiovaskulaarisia tapahtumia kuten kuolemantapauksia, sydäninfarkteja ja aivohalvauksia.

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

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

Vaihto: 40 tervettä tutkimushenkilöä sai 75 mg klopidogreelia kerran vuorokaudessa 10 vrk ajan, tämän jälkeen heidät siirrettiin saamaan 10 mg prasugreelia kerran vuorokaudessa joko 60 mg aloitusannoksen kanssa tai ilman. Prasugreelihoitolla todettiin saavutettavan samanlainen tai parempi trombosyyttiaggregaatiota estävä vaikutus kuin klopidogreelillä. Voimakkaampi trombosyyttien estovaikutus alkoi nopeimmin, kun hoitoa vaihtavat potilaat saivat aluksi 60 mg aloitusannoksen prasugreelia. 56 potilasta, joilla oli sepelvaltimotautikohtaus, sai ensin 900 mg aloitusannoksen klopidogreelia (ja ASAa), minkä jälkeen heitä hoidettiin 14 vrk ajan joko prasugreelillä (10 mg x 1) tai klopidogreelillä (150 mg x 1) ja heidät siirrettiin sitten käyttämään joko klopidogreelia (150 mg) tai prasugreelia (10 mg) vielä 14 vrk ajan. Trombosyyttiaggregaatiota estävä vaikutus oli suurempi potilailla, jotka siirrettiin saamaan 10 mg prasugreelia, kuin niillä, jotka saivat 150 mg klopidogreelia. Tutkimuksessa, jossa oli 276 potilasta, joilla oli sepelvaltimotautikohtaus ja joille tehtiin PCI-toimenpide, potilaat saivat 600 mg klopidogreelia tai plaseboa olevan aloitusannoksen (annosteltiin sairaalaan saavuttaessa ennen sepelvaltimoiden angiografiaa) sekä 60 mg prasugreelin aloitusannoksen (annosteltiin pallolaajennuksen yhteydessä), havaittiin potilailla samanlainen kohonnut verihituleiden aggregaatiota estävä vaikutus koko 72 tuntia kestäneen tutkimuksen aikana.

### Kliininen teho ja turvallisuus

#### Sepelvaltimotautikohtaus

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

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

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

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

#### Kaikkien sepelvaltimotautikohtauspotilaiden populaatio:

Efient vähensi klopidoorelia tehokkaammin ensisijaisen yhdistettyjä päätetapahtumia ja etukäteen määriteltyjä toissijaisia päätetapahtumia kuten stenttitromboosia (ks. taulukko 3). Prasugreelin edut tulivat näkyviin ensimmäisten 3 päivän aikana ja säilyivät tutkimuksen loppuun asti. Parempaan tehoon liittyi suurten verenvuotojen lisääntymistä (ks. kohdat 4.4 ja 4.8). Potilaspopulaatiosta 92 % oli valkoihoisia, 26 % naisia ja 39 %  $\geq 65$ -vuotiaita. Prasugreelihoitoon liittyvät edut olivat riippumattomia muista lyhyt- ja pitkäaikaisista kardiovaskulaarisista hoidoista, joita olivat mm. hepariini/pienimolekyylinen hepariini, bivalirudiini, glykoproteiini IIb/IIIa -reseptorin salpaajat laskimoon, lipidiarvoja alentavat lääkevalmisteet, beetasalpaajat ja ACE-estäjät. Prasugreelin teho oli riippumaton ASA-annoksesta (75–325 mg kerran vuorokaudessa). Oraalisten antikoagulanttien, muiden kuin tutkimuksessa käytettävien trombosyyttitoimintaa estävien lääkevalmisteiden ja pitkäaikaisten tulehduskipulääkitysten käyttö oli kiellettyä TRITON-tutkimuksen aikana. Kaikkien sepelvaltimotautikohtauspotilaiden populaatiossa prasugreelihoitolla oli yhteys kardiovaskulaarikuolemien, ei-fataalien sydäninfarktien ja ei-fataalien aivohalvausten vähäisempään määrään. Tämä ei riippunut lähtötilanteen ominaisuuksista kuten iästä, sukupuolesta, painosta tai maantieteellisestä alueesta, glykoproteiini IIb/IIIa -reseptorin salpaajien käytöstä eikä stenttityypistä. Etu johtui lähinnä ei-fataalien sydäninfarktien merkitsevästä vähenemisestä (ks. taulukko 3). Diabeetikoilla tutkimuksen ensisijaisessa päätetapahtumassa ja kaikissa toissijaisissa yhdistetyissä päätetapahtumissa tapahtui merkitsevää vähenemistä.

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

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

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

<b>Päätetapahtumat</b>	<b>Prasugreeli + ASA</b>	<b>Klopido-greeli + ASA</b>	<b>Riskisuhde (HR) (95 % luottamusväli)</b>	<b>p-arvo</b>
<b>Kaikki sepelvaltimotautikohtauspotilaat</b>	<b>(N=6 813) %</b>	<b>(N=6 795) %</b>		
<b>Ensisijaiset yhdistetyt päätetapahtumat</b> Sydän-ja verisuonisairaudesta johtuva kuolema, ei-fataali sydäninfarkti tai ei-fataali aivohalvaus	9,4	11,5	0,812 (0,732; 0,902)	< 0,001
<b>Ensisijaiset päätetapahtumat erikseen ryhmiteltyinä</b>				
Sydän-ja verisuonisairaudesta johtuva kuolema	2,0	2,2	0,886 (0,701; 1,118)	0,307
Ei-fataali sydäninfarkti	7,0	9,1	0,757 (0,672; 0,853)	< 0,001
Ei-fataali aivohalvaus	0,9	0,9	1,016 (0,712; 1,451)	0,930
<b>Epästabiili angina pectoris + sydäninfarkti ilman ST-segmentin nousua</b>	<b>(N=5 044) %</b>	<b>(N=5 030) %</b>		
<b>Ensisijaiset yhdistetyt päätetapahtumat</b> Sydän-ja verisuonisairaudesta johtuva kuolema, ei-fataali sydäninfarkti tai ei-fataali aivohalvaus	9,3	11,2	0,820 (0,726; 0,927)	0,002
Sydän-ja verisuonisairaudesta johtuva kuolema	1,8	1,8	0,979 (0,732; 1,309)	0,885
Ei-fataali sydäninfarkti	7,1	9,2	0,761 (0,663; 0,873)	< 0,001
Ei-fataali aivohalvaus	0,8	0,8	0,979 (0,633; 1,513)	0,922
<b>ST-nousuinfarkti</b>	<b>(N=1 769) %</b>	<b>(N=1 765) %</b>		
<b>Ensisijaiset yhdistetyt päätetapahtumat</b> Sydän-ja verisuonisairaudesta johtuva kuolema, ei-fataali sydäninfarkti tai ei-fataali aivohalvaus	9,8	12,2	0,793 (0,649; 0,968)	0,019
Sydän-ja verisuonisairaudesta johtuva kuolema	2,4	3,3	0,738 (0,497; 1,094)	0,129
Ei-fataali sydäninfarkti	6,7	8,8	0,746 (0,588; 0,948)	0,016
Ei-fataali aivohalvaus	1,2	1,1	1,097 (0,590; 2,040)	0,770

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

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

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

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

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

30 kuukauden mittaisessa tutkimuksessa (TRILOGY-ACS) joka tehtiin 9326 potilaalla, joilla oli epästabili angina pectoris tai sydäninfarkti ilman ST-segmentin nousua ja jotka hoidettiin ilman revaskularisaatiota (ei virallinen käyttöaihe), prasugreeli ei merkittävästi vähentänyt yhdistettyjen päätetapahtumien, kardiovaskulaaristen kuolemien, sydäninfarktien tai aivohalvauksien, esiintyvyyttä klopidogreeliin verrattuna. TIMI-kriteerien mukaisten suurten verenvuotojen (mukaan lukien hengenvaaralliset, kuolemaan johtaneet ja aivoverenvuodot (ICH)) esiintymismäärät olivat prasugreelilla ja klopidogreelilla hoidetuilla potilailla samanlaiset. Yli 75-vuotiaat tai alle 60 kg painavat potilaat (N=3022) satunnaistettiin 5 mg prasugreeliryhmään. Kuten ei < 75-vuotiaille ja  $\geq 60$  kg painavilla potilailla, joita hoidettiin 10 mg:lla prasugreelia, myöskään 5 mg prasugreelin ja 75 mg klopidogreelin välillä ei havaittu eroa kardiovaskulaarisissa tapahtumissa. Suurten verenvuotojen esiintymismäärät olivat samanlaiset potilailla, joita hoidettiin 5 mg prasugreelilla ja joita hoidettiin hoidettiin 75 mg klopidogreelilla. Prasugreeliannos 5 mg sai kuitenkin aikaan suuremman verihituleiden aggregaatiota estävän vaikutuksen kuin 75 mg klopidogreelia. Prasugreelia tulee käyttää varoen potilailla, jotka ovat  $\geq 75$ -vuotiaita ja joiden paino on < 60 kg (katso kohdat 4.2, 4.4 ja 4.8).



30 päivän mittaisessa tutkimuksessa (ACCOAST), joka tehtiin 4033 potilaalla, joilla oli sydäninfarkti ilman ST-segmentin nousua ja kohonneet troponiiniarvot ja joille oli suunniteltu sepelvaltimoiden angiografiaa ja sitä seuraava PCI-toimenpide 2-48 tunnin sisällä satunnaistamisesta, havaittiin lisääntynyt ohitusleikkaukseen liittymättömien, toimenpideajankohtaa ympäröivien verenvuotojen riski ilman lisähyötyä niillä potilailla, joille annettiin 30 mg aloitusannos keskimäärin 4 tuntia ennen sepelvaltimoiden angiografiaa ja 30 mg annos PCI-toimenpiteen aikana (N=2037) verrattuna niihin potilaisiin, jotka saivat 60 mg aloitusannoksen PCI-toimenpiteen aikana (N=1996). Prasugreeli ei merkittävästi vähentänyt yhdistetyn päävastemuuttujan, sydän- ja verisuonitautikuolemien, sydäninfarktien, aivohalvauksen, kiireellisten revaskularisaatioiden tai glykoproteiini IIb/IIIa-inhibiittorien käytön yleisyyttä 7 päivän sisällä satunnaistamisesta potilailla, jotka saivat prasugreelia ennen sepelvaltimoiden angiografiaa verrattuna potilaisiin, jotka saivat koko aloitusannoksen prasugreelia PCI-toimenpiteen aikana. Keskeisimpiin turvallisuusmuuttujiin kuuluvien TIMI-kriteerien mukaisten suurten verenvuotojen ilmaantuvuus (ohitusleikkaukseen liittyvät ja liittymättömät tapaukset) 7 päivän sisällä satunnaistamisesta, oli merkittävästi korkeampi niillä potilailla, jotka saivat prasugreelia ennen sepelvaltimoiden angiografiaa verrattuna niihin potilaisiin, jotka saivat koko aloitusannoksen prasugreelia PCI-toimenpiteen aikana. Siksi potilaille, joilla on epästabiili angina pectoris tai sydäninfarkti ilman ST-segmentin nousua ja joille sepelvaltimoiden angiografia tehdään 48 tunnin sisällä sairaalaan saapumisesta, aloitusannos tulisi antaa PCI-toimenpiteen aikana (ks. kohdat 4.2, 4.4 ja 4.8).

#### Pediatriset potilaat

Faasin III TADO-tutkimuksessa tutkittiin prasugreelin (n=171) käyttöä verrattuna plaseboon (n=170) vaso-okklusiivisen kriisin vähenemisessä sirppisoluanemiaa sairastavilla potilailla, jotka olivat iältään 2 vuodesta alle 18 vuoteen. Tutkimuksessa ei saavutettu yhtäkään ensisijaisista tai toissijaisista päätetapahtumista. Kaiken kaikkiaan mitään uusia turvallisuuteen liittyviä löydöksiä ei todettu tässä potilasryhmässä kun prasugreelia käytettiin monoterapiana.

## **5.2 Farmakokinetiikka**

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

#### Imeytyminen

Prasugreelin imeytyminen ja metabolia tapahtuvat nopeasti, ja aktiivisen metaboliitin huippupitoisuudet plasmassa ( $C_{max}$ ) saavutetaan noin 30 minuutissa. Aktiivisen metaboliitin altistus (AUC) suurenee suhteessa annokseen koko terapeuttisen annosvälin alueella. Terveillä henkilöillä tehdyssä tutkimuksessa runsasrasvainen, runsasenergiainen ateria ei vaikuttanut aktiivisen metaboliitin AUC-arvoon, mutta pienensi sen  $C_{max}$ -arvoa 49 % ja pidensi sen saavuttamiseen kulunutta aikaa ( $T_{max}$ ) 0,5 tunnista 1,5 tuntiin. TRITON-tutkimuksessa Efient voitiin ottaa ruoan kanssa tai ilman. Efient voidaan siis ottaa ruoan kanssa tai ilman, mutta vaikutus saattaa alkaa nopeimmin, jos prasugreelin aloitusannos otetaan tyhjään mahaan (ks. kohta 4.2).

#### Jakautuminen

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

#### Biotransformaatio

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

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

#### Eliminaatio

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

#### Farmakokinetiikka erityisryhmissä:

##### *Iäkkäät potilaat:*

20–80-vuotiailla terveillä henkilöillä tehdyssä tutkimuksessa ikä ei vaikuttanut merkitsevästi prasugreelin farmakokinetiikkaan eikä sen trombosyyttiaggregaatiota estävään vaikutukseen. Suuressa vaiheen III kliinisessä tutkimuksessa aktiivisen metaboliitin arvioitu keskimääräinen altistus (AUC) oli hyvin iäkkäillä potilailla (ikä  $\geq 75$  v) 19 % suurempi kuin  $< 75$ -vuotiailla. Prasugreelin käytössä  $\geq 75$ -vuotiailla tulee noudattaa varovaisuutta tämän potilasryhmän mahdollisen verenvuotoriskin vuoksi (ks. kohta 4.2 ja 4.4). Tutkimuksessa, jossa potilailla oli stabiili ateroskleroosi, aktiivisen metaboliitin AUC:n keskiarvo  $\geq 75$  vuotiailla potilailla, jotka saivat 5 mg prasugreelia, oli noin puolet siitä mitä  $< 65$ -vuotiailla 10 mg prasugreelia saaneilla potilailla. Verihiutaleiden aggregaatiota estävä vaikutus 5 mg:lla oli heikentynyt, mutta non-inferior verrattuna 10 mg annokseen.

##### *Maksan vajaatoiminta:*

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

##### *Munuaisten vajaatoiminta:*

Annostusmuutokset eivät ole tarpeen munuaisten vajaatoimintapotilailla eikä potilailla, joilla on loppuvaiheen munuaisten vajaatoiminta. Prasugreelin farmakokinetiikka ja sen trombosyyttiaggregaatiota estävä vaikutus ovat keskivaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla (GFR  $30 < 50$  ml/min/1,73m<sup>2</sup>) samaa luokkaa kuin terveilläkin henkilöillä. Myös prasugreelin aikaansaama trombosyyttiaggregaatiota estävä vaikutus oli loppuvaiheen munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla, hemodialyysihoitoa tarvitsevilla potilailla samaa luokkaa kuin terveilläkin henkilöillä, joskin  $C_{\max}$  oli loppuvaiheen munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla 51 % pienempi ja aktiivisen metaboliitin AUC taas 42 % pienempi.

##### *Paino:*

Prasugreelin aktiivisen metaboliitin keskimääräinen altistus (AUC) on  $< 60$  kg painavilla terveillä henkilöillä ja potilailla noin 30–40 % suurempi kuin  $\geq 60$  kg painoisilla. Prasugreelin käytössä  $< 60$  kg painavilla potilailla tulee noudattaa varovaisuutta tämän potilasryhmän mahdollisen verenvuotoriskin vuoksi (ks. kohta 4.4). Tutkimuksessa, jossa potilailla oli stabiili ateroskleroosi, aktiivisen metaboliitin AUC:n keskiarvo  $< 60$  kg painoisilla potilailla, jotka saivat 5 mg prasugreelia, oli 38% matalampi kuin  $\geq 60$  kg ja 10 mg prasugreelia saaneilla potilailla. Verihiutaleiden aggregaatiota estävä vaikutus oli samanlainen sekä 5 mg:lla että 10 mg:lla.

##### *Etninen tausta:*

Kliinisen farmakologian tutkimuksissa aktiivisen metaboliitin AUC-arvo oli kiinalaisilla, japanilaisilla tai korealaisilla henkilöillä painoon suhteuttamisen jälkeen noin 19 % suurempi kuin valkoihoisilla, mikä liittyy suuressa määrin  $< 60$  kg painoisten aasialaisten henkilöiden suurempaan altistukseen. Kiinalaisten, japanilaisten ja korealaisten henkilöiden altistuksissa ei ollut eroja. Afrikkalais- ja latinalaisamerikkalaistaustaisten henkilöiden altistus oli verrattavissa valkoihoisten altistukseen. Annoksen muuttaminen pelkän etnisen taustan perusteella ei ole suositeltavaa.

#### *Sukupuoli:*

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

#### *Pediatriset potilaat:*

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

### **5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta**

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

Alkion-/sikiönkehitykseen kohdistuvan toksisuuden tutkimuksissa rotalla ja kanilla ei todettu näyttöä siitä, että prasugreeli aiheuttaisi epämuodostumia. Hyvin suurilla annoksilla (> 240 kertaa ihmisen suositeltava päivittäinen ylläpitoannos mg/m<sup>2</sup> perusteella verrattuna), jotka vaikuttivat emon painoon ja/tai syömiseen, jälkeläisten paino aleni hieman (suhteessa verrokkeihin). Pre- ja postnataalisissa rottatutkimuksissa emon prasugreelihoito ei vaikuttanut jälkeläisten käyttäytymisen kehitykseen eikä reproduktiiviseen kehitykseen, kun rottien saama altistus oli enintään 240 kertaa ihmisen suositeltavalla päivittäisellä ylläpitoannoksella saatavan altistuksen suuruinen (mg/m<sup>2</sup> perusteella verrattuna).

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

## **6. FARMASEUTTISET TIEDOT**

### **6.1 Apuaineet**

#### *Tabletin ydin:*

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

#### *Kalvopäällyste:*

Laktoosimonohydraatti  
Hypromelloosi (E464)  
Titaanidioksidi (E171)  
Triasetiini (E1518)  
Punainen rautaoksidi (E172) {vain Efient 10 mg}  
Keltainen rautaoksidi (E172)  
Talkki

## **6.2 Yhteensopimattomuudet**

Ei oleellinen.

## **6.3 Kesto-aika**

*Efient 10 mg:*

3 vuotta.

*Efient 5 mg:*

2 vuotta.

## **6.4 Säilytys**

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

## **6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot**

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

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

## **6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle**

Ei erityisvaatimuksia.

## **7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

Daiichi Sankyo Europe GmbH  
Zielstattstrasse 48  
81379 München  
Saksa

## **8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

Efient 5 mg: EU/1/08/503/001 – 007, 015

Efient 10 mg: EU/1/08/503/008 – 014, 016

## **9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 25. helmikuuta 2009

Myyntiluvan uudistamisen päivämäärä: 13. marraskuuta 2013

## **10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla  
<http://www.ema.europa.eu>

## **LIITE II**

- A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA VALMISTAJA**
- B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT  
TAI RAJOITUKSET**
- C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET**
- D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT  
LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA  
KÄYTTÖÄ**

## **A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA VALMISTAJA**

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

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

## **B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET**

Reseptilääke.

## **C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET**

- **Määräaikaiset turvallisuuskatsaukset**

Tämän lääkevalmisteen osalta velvoitteet määräaikaisten turvallisuuskatsausten toimittamisesta on määritelty Euroopan Unionin viitepäivämäärät (EURD) ja toimittamisvaatimukset sisältävässä luettelossa, josta on säädetty Direktiivin 2001/83/EC Artiklassa 107c(7), ja kaikissa luettelon myöhemmissä päivityksissä, jotka on julkaistu Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla.

## **D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ**

- **Riskinhallintasuunnitelma (RMP)**

Myyntiluvan haltijan on suoritettava vaaditut lääketurvatoimet ja interventiot myyntiluvan moduulissa 1.8.2 esitetyn sovitun riskinhallintasuunnitelman sekä mahdollisten sovittujen riskinhallintasuunnitelman myöhempien päivitysten mukaisesti.

Päivitetty RMP tulee toimittaa

- Euroopan lääkeviraston pyynnöstä
- kun riskinhallintajärjestelmää muutetaan, varsinkin kun saadaan uutta tietoa, joka saattaa johtaa hyöty-riskiprofiilin merkittävään muutokseen, tai kun on saavutettu tärkeä tavoite (lääketurvatoiminnassa tai riskien minimoinnissa).

- **Lisätoimenpiteet riskien minimoimiseksi**

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

Koulutusmateriaalin tulisi sisältää.

- Valmisteyhteenvedon kopio
- Painottaa että:
  - Vakavat verenvuototapahtumat (mukaan lukien kuolemaan johtavat) ovat yleisempiä  $\geq 75$  vuotiailla sekä  $< 60$  kg painoisilla potilailla.
  - Prasugreelihoitoa ei yleisesti suositella  $\geq 75$  vuotiaalle potilaille.
  - Jos 75-vuotiaille tai sitä vanhemmille potilaille hoitavan lääkärin tekemän huolellisen, potilaskohtaisen hyöty-riskiarvion jälkeen (ks. kohta 4.4) prasugreelihoito katsotaan tarpeelliseksi, potilaalle voidaan määrätä 60 mg:n aloitusannoksen jälkeen tavanomaista pienempi 5 mg:n ylläpitoannos
  - Alle 60 kg painavien potilaiden ylläpitoannoksena tulee olla pienennetty ylläpitoannos 5 mg.

**LIITE III**

**MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE**



## **A. MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT**

**ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**

**PAHVIPAKKAUS, 5 MG KALVOPÄÄLLYSTEINEN TABLETTI**

**1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Efient 5 mg tabletti, kalvopäällysteinen  
prasugreeli

**2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)**

Yksi tabletti sisältää prasugreelihydrokloridia, joka vastaa 5 mg prasugreelia.

**3. LUETTELO APUAINEISTA**

Sisältää laktoosia. Ks. lisätiedot pakkausselosteesta.

**4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ**

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

**5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)**

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.  
Suun kautta

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

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

**7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**

**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

Käyt. viim.

**9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET**

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä ilmalle. Herkkä kosteudelle.

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

Daiichi Sankyo Europe GmbH  
81366 München  
Saksa

**12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

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

**13. ERÄNUMERO**

Erä

**14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**

Reseptilääke.

**15. KÄYTTÖOHJEET****16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

Efient 5 mg

**17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIIVAKOODI**

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

**18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT**

PC:  
SN:  
NN:

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

**LÄPIPAINOPAKKAUS, 5 MG KALVOPÄÄLLYSTEINEN TABLETTI**

**1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Efient 5 mg tabletti, kalvopäällysteinen  
prasugreeli

**2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI**

Daiichi-Sankyo (Logo)

**3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP.

**4. ERÄNUMERO**

Lot

**5. MUUTA**

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

**ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**  
**PAHVIPAKKAUS, 10 MG KALVOPÄÄLLYSTEINEN TABLETTI**

**1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Efient 10 mg tabletti, kalvopäällysteinen  
prasugreeli

**2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)**

Yksi tabletti sisältää prasugreelihydrokloridia, joka vastaa 10 mg prasugreelia.

**3. LUETTELO APUAINEISTA**

Sisältää laktoosia. Ks. lisätiedot pakkausselosteesta.

**4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ**

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

**5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)**

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

Suun kautta

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

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

**7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**

**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

Käyt. viim.

**9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET**

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä ilmalle. Herkkä kosteudelle.

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

Daiichi Sankyo Europe GmbH  
81366 München  
Saksa

**12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

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

**13. ERÄNUMERO**

Erä

**14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**

Reseptilääke.

**15. KÄYTTÖOHJEET****16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

Efient 10 mg

**17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIIVAKOODI**

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

**18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT**

PC:  
SN:  
NN:



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

**LÄPIPAINOPAKKAUS, 10 MG KALVOPÄÄLLYSTEINEN TABLETTI**

**1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Efient 10 mg tabletti, kalvopäällysteinen  
prasugreeli

**2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI**

Daiichi-Sankyo (Logo)

**3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP.

**4. ERÄNUMERO**

Lot

**5. MUUTA**

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

## **B. PAKKAUSSELOSTE**

## Pakkausseloste: Tietoa käyttäjälle

**Efient 10 mg tabletti, kalvopäällysteinen**

**Efient 5 mg tabletti, kalvopäällysteinen**

Prasugreeli

**Lue tämä pakkausseloste huolellisesti, ennen kuin aloitat lääkkeen käyttämisen, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.**

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.
- Tämä lääke on määrätty vain sinulle, eikä sitä tule antaa muiden käyttöön. Se voi aiheuttaa haittaa muille, vaikka heillä olisikin samanlaiset oireet kuin sinulla.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia kokemiasi haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

**Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:**

1. Mitä Efient on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin käytät Efient-valmistetta
3. Miten Efient-valmistetta käytetään
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Efientin säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

### **1. Mitä Efient on ja mihin sitä käytetään**

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

Efient estää verihituleita tarttumasta toisiinsa ja pienentää näin verihyytymien ja -tulprien riskiä.

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

### **2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin käytät Efient-valmistetta**

**Älä käytä Efient-valmistetta**

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

## Varoitukset ja varotoimet

- **Ennen kuin käytät Efient-valmistetta**

Keskustele lääkärin kanssa ennekuin käytät Efient-valmistetta.

Kerro lääkärille ennen Efientin käyttöä, jos jokin seuraavista koskee sinua:- Verenvuotoriskisi on suuri, mikä voi johtua esimerkiksi seuraavista seikoista:

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

- **Kun otat Efient-valmistetta:**

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

## Lapset ja nuoret

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

## Muut lääkevalmisteet ja Efient

Kerro lääkärille, jos parhaillaan käytät tai olet äskettäin käyttänyt tai saatat käyttää muita lääkkeitä, myös lääkkeitä, joita lääkäri ei ole määrännyt. Tämä koskee myös ravintolisiä ja rohdosvalmisteita.

On erittäin tärkeää kertoa lääkärille, jos käytät jotain lääkettä, joka sisältää:

- klopidogreelia (verihiutaleiden toimintaa estävä lääke)
- varfariinia (veren hyytymistä estävä lääke)
- steroideihin kuulumattomia tulehduskipulääkkeitä kipuun ja kuumeeseen (esim. ibuprofeeni, naprokseeni ja etorikoksibi).

Näiden lääkkeiden ja Efientin samanaikainen käyttö saattaa suurentaa verenvuotojen riskiä.

Kerro lääkärillesi jos käytät morfiinia tai muita opioideja (käytetään vaikean kivun hoitamiseen).

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

## Raskaus ja imetys

Kerro lääkärille, jos tulet tai yrität tulla raskaaksi Efient-hoidon aikana. Käytä Efient-hoitoa vain siinä tapauksessa, että olet keskustellut lääkärin kanssa hoidon eduista ja sen mahdollisista riskeistä sikiölle. Jos olet raskaana tai imetät, epäilet olevasi raskaana tai jos suunnittelet lapsen hankkimista, kysy lääkäriltä tai apteekista neuvoa ennen tämän lääkkeen käyttöä.

### **Ajaminen ja koneiden käyttö**

Efient ei todennäköisesti vaikuta ajokykyyn eikä koneiden käyttökykyyn.

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

### **3. Miten Efient-valmistetta käytetään**

Käytä tätä lääkettä juuri sitenkuin lääkäri on määrännyt. Tarkista annostusohjeet lääkäriltä tai apteekista, jos olet epävarma.

Tavanomainen Efient-annos on 10 mg vuorokaudessa. Hoito aloitetaan 60 mg:n kerta-annoksella. Jos painat alle 60 kg tai olet yli 75-vuotias, vuorokausiannos on 5 mg. Lääkäri määrää sinulle myös asetyylisalisyylihappoa ja neuvoo oikean annoksen (yleensä 75–325 mg vuorokaudessa).

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

On tärkeää, että kerrot lääkärissä, hammaslääkärissä ja apteekissa Efientin käytöstä.

#### **Jos otat enemmän Efient-tabletteja kuin sinun pitäisi**

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

#### **Jos unohdat ottaa Efient-tabletteja**

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

#### **Jos lopetat Efientin käytön**

Älä lopeta Efientin käyttöä keskustelematta siitä ensin lääkärin kanssa: jos lopetat Efientin käytön liian aikaisin, sydänkohtauksen riski saattaa olla suurempi.

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

### **4. Mahdolliset haittavaikutukset**

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa.

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

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

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

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

- kuume, pienet pistemäiset mustelmat, toisinaan selittämätön äärimmäinen väsymys, sekavuus, ihon tai silmien keltaisuus (Ks. kohta 2 Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin käytät Efient-hoitoa)
- ihottuma, kutina, kasvojen turvotus, huulten/kielen turvotus tai hengästyminen. Nämä voivat olla oireita vaikeasta yliherkkyydestä (ks. kohta 2 Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin käytät Efient-hoitoa).

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

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

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

*Yleiset haittavaikutukset (saattaa esiintyä enintään yhdellä käyttäjällä kymmenestä)*

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

*Melko harvinaiset haittavaikutukset (saattaa esiintyä enintään yhdellä käyttäjällä sadasta)*

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

*Harvinaiset haittavaikutukset (saattaa esiintyä enintään yhdellä käyttäjällä tuhannesta)*

- Matalat verihiutalearvot
- Ihonalainen verenpurkauma, joka aiheuttaa turvotusta.

### **Haittavaikutuksista ilmoittaminen**

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta. Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

## 5. Efientin säilyttäminen

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

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

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä ilmalle. Herkkä kosteudelle.

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

## 6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

### Mitä Efient sisältää

- Vaikuttava aine on prasugreeli.  
Efient 10 mg: Yksi tabletti sisältää prasugreelihydrokloridia, joka vastaa 10 mg prasugreelia.  
Efient 5 mg: Yksi tabletti sisältää prasugreelihydrokloridia, joka vastaa 5 mg prasugreelia.
- Muut aineet ovat:  
Mikrokiteinen selluloosa, mannitoli (E 421), kroskarmelloosinatrium, hypromelloosi (E 464), magnesiumstearaatti, laktoosimonohydraatti, titaanidioksidi (E 171), triasetiini (E 1518), punainen rautaoksidi (vain 10 mg tableteissa) (E 172), keltainen rautaoksidi (E 172) ja talkki.

### Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoko

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

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

Efient-pakkausissa on 14, 28, 30, 56, 84, 90 tai 98 tablettia.  
Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

### Myyntiluvan haltija

Daiichi Sankyo Europe GmbH  
Zielstattstrasse 48  
81379 München  
Saksa

### Valmistaja

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

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja:

**Belgique/België/Belgien**

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

**България**

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

**Česká republika**

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

**Danmark**

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

**Deutschland**

Daiichi Sankyo Deutschland GmbH  
Tel. +49 (0) 89 7808 0

**Eesti**

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

**Ελλάδα**

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

**España**

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

**France**

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

**Hrvatska**

Eli Lilly Hrvatska d.o.o.  
Tel: +385 1 2350 999

**Ireland**

Daiichi Sankyo Ireland Ltd  
Tel: +353-(0) 1 489 3000

**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) 1 485 86 42 0

**Polska**

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

**Portugal**

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

**România**

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

**Slovenija**

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

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

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

**Sverige**

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

**United Kingdom**

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

**Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi {KK/VVVV}.**

**Muut tietolähteet**

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivuilta:  
<http://www.ema.europa.eu>



**LIITE IV**

**TIETEELLISET PÄATELMÄT JA PERUSTEET  
MYYNTELUPUOLIN EHTOJEN MUUTTAMISELLE**

## **Tieteelliset päätelmät**

Otaen huomioon arviointiraportin, jonka lääketurvallisuuden riskinarviointikomitea (PRAC) on tehnyt prasugreelia koskevista määrääjain julkaistavista turvallisuusraporteista (PSUR) lääkevalmistekomitean (CHMP) päätelmät ovat seuraavat:

ST-noususydäninfarktipotilailla ja terveillä henkilöillä tehdyistä tutkimuksista saadut tiedot osoittivat yleisesti viivästyneen ja vähentyneen prasugreelin vaikutuksen ja/tai vähentyneen prasugreeliantistuksen ensimmäisen kahden tunnin aikana kun morfiinia käytettiin samanaikaisesti. Yhteisvaikutus hävisi yhdessä päivässä. Samankaltaisia tuloksia on nähty klopidogreelilla ja tikagrelorilla. Yhteisvaikutuksen mekanismiksi on ehdotettu opioidien mahalaukun tyhjenemistä viivästyttävää vaikutusta ja siitä johtuvaa prasugreelin imeytymisen vähenemistä. Tämä on hyvin tunnettu morfiinin vaikutus, mutta koska akuutissa sydäninfarktissa saatetaan käyttää kipulääkkeenä morfiinia ja estää verihituleiden toimintaa esimerkiksi P2Y<sub>12</sub>-estäjillä, yhteisvaikutusta pidetään kliinisesti merkittävänä. Joissakin yllä kuvatuissa tutkimuksissa esitettiin, että suonensisäiset lääkkeet saattavat olla tarpeellisia, mikäli annetaan morfiinia ja nopeaa P2Y<sub>12</sub>:n estoa pidetään välttämättömänä. Esitettyjen tietojen perusteella prasugreelin valmisteyhteenvedon kohdan 4.5 päivittämistä pidetään olennaisena.

## **Myyntilupien ehtojen muuttamista puoltavat perusteet**

Prasugreelia koskevien tieteellisten päätelmien perusteella lääkevalmistekomitea katsoo, että prasugreelia sisältävien lääkevalmisteiden hyöty-haittatasapaino on muuttumaton edellyttäen, että valmistetietoja muutetaan ehdotetulla tavalla.

Lääkevalmistekomitea suosittelee myyntiluvan/myyntilupien muuttamista.