

BILAGA I

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Efient 10 mg filmdragerade tabletter

Efient 5 mg filmdragerade tabletter

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Efient 10 mg:

En tablett innehåller 10 mg prasugrel (som hydroklorid).

Hjälpämne(n) med känd effekt

En tablett innehåller 2,1 mg laktos.

Efient 5 mg:

En tablett innehåller 5 mg prasugrel (som hydroklorid).

Hjälpämne(n) med känd effekt

En tablett innehåller 2,7 mg laktos.

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Filmdragerad tablett (tablett).

Efient 10 mg:

Beige, sexkantig tablett, med prägling ”10 MG” på ena sidan och ”4759” på den andra.

Efient 5 mg:

Gul, sexkantig tablett, med prägling ”5 MG” på ena sidan och ”4760” på den andra.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Efient, givet tillsammans med acetylsalicylsyra (ASA), är indicerat för förebyggande behandling av aterotrombotiska händelser hos vuxna patienter med akuta koronara syndrom (dvs instabil angina, icke-ST-höjningsinfarkt (UA/NSTEMI) eller ST-höjningsinfarkt (STEMI) som genomgår primär eller fördröjd perkutan koronarintervention (PCI).

För ytterligare information se avsnitt 5.1.

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

Vuxna

Behandlingen ska inledas med en enstaka laddningsdos på 60 mg och sedan fortsätta med dosen 10 mg en gång om dagen. För UA/NSTEMI-patienter, som genomgår koronarangiografi inom 48 timmar efter sjukhusinläggning, skall laddningsdosen ges vid tidpunkten för PCI (se avsnitt 4.4, 4.8 och 5.1). Patienter som tar Efient ska också få acetylsalicylsyra (ASA) (75 mg till 325 mg dagligen).

För tidigt avslutad behandling med trombocytageragationshämmande medel, inklusive Efient, kan hos patienter med akuta koronara syndrom (ACS) som behandlas med PCI, resultera i en ökad risk för trombos, myokardinfarkt eller död beroende på patientens bakomliggande sjukdom. Behandling upp till 12 månader rekommenderas, såvida inte ett avbrytande av behandlingen med Efient är kliniskt indicerat (se avsnitt 4.4 och 5.1).

Patienter \geq 75 år

Användning av Efient till patienter \geq 75 år rekommenderas i allmänhet inte. Om det efter en noggrann individuell nytta/risk utredning av den förskrivande läkaren (se avsnitt 4.4) bedöms nödvändigt att behandla denna patientgrupp, bör en engångs laddningsdos på 60 mg följt av en lägre underhållsdos på 5 mg förskrivas. Patienter \geq 75 år har större blödningsbenägenhet och högre exponering för prasugrels aktiva metabolit (se avsnitt 4.4, 4.8, 5.1 och 5.2).

Patienter med kroppsvikt understigande 60 kg

Behandling med Efient ska påbörjas med en engångs laddningsdos på 60 mg och sedan fortsätta med en dos på 5 mg en gång dagligen. Underhållsdosen på 10 mg rekommenderas inte. Detta beror på att patienter med en kroppsvikt under 60 kg har en ökad exponering för prasugrels aktiva metabolit och en ökad risk för blödning med en dos på 10 mg en gång dagligen jämfört med patienter med en kroppsvikt på 60 kg eller högre (se avsnitt 4.4, 4.8 och 5.2).

Patienter med nedsatt njurfunktion

Ingen dosjustering är nödvändig till patienter med nedsatt njurfunktion, inkluderande patienter med terminal njursjukdom (se avsnitt 5.2). Det finns begränsad erfarenhet från behandling av patienter med nedsatt njurfunktion (se avsnitt 4.4).

Patienter med nedsatt leverfunktion

Ingen dosjustering är nödvändig till personer med lätt till måttligt nedsatt leverfunktion (Child Pugh klass A och B) (se avsnitt 5.2). Det finns begränsad erfarenhet från behandling av patienter med lätt till måttligt nedsatt leverfunktion (se avsnitt 4.4). Efient är kontraindicerat till patienter med gravt nedsatt leverfunktion (Child Pugh klass C).

Pediatrisk population

Säkerhet och effekt för Efient för barn i åldern under 18 år har ännu inte fastställts. Begränsad data finns tillgänglig för barn med sicklecellanemi (se avsnitt 5.1).

Administrering

För oral användning. Efient kan intas oberoende av måltid. Administrering av 60 mg prasugrel laddningsdos vid fasta kan ge den snabbast insättande effekten (se avsnitt 5.2). Krossa eller dela inte tablett.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

Aktiv patologisk blödning.

Tidigare stroke eller transitorisk ischemisk attack (TIA).

Gravt nedsatt leverfunktion (Child Pugh klass C).

4.4 Varningar och försiktighet

Blödningsrisk

De viktigaste exklusionskriterierna i fas 3 studien (TRITON) innefattade ökad blödningsrisk, anemi, trombocytopeni, patologiska, intrakraniella fynd i anamnesen. Patienter med akuta koronara syndrom som genomgår PCI och som behandlats med Efient och ASA uppvisade en ökad risk för större och mindre blödning enligt klassificeringssystemet TIMI (Thrombolysis in Myocardial Infarction). Därför bör användning av Efient till patienter med ökad risk för blödning endast övervägas då fördelen med prevention av ischemiska händelser bedöms uppväga risken för allvarlig blödning. Detta berör särskilt följande patienter:

- ≥ 75 år (se nedan).
- med blödningsbenägenhet (t ex på grund av trauma eller operation under senaste tiden, nyligen inträffad eller återkommande gastrointestinal blödning eller aktivt peptiskt sår).
- med kroppsvikt understigande 60 kg (se avsnitt 4.2 och 4.8). Till dessa patienter rekommenderas inte en 10 mg underhållsdos. En 5 mg underhållsdos ska användas.
- som samtidigt får läkemedel som kan öka risken för blödning, däribland orala antikoagulantia, klopido­grel, icke-steroida antiinflammatoriska läkemedel (NSAID) och fibrinolytika.

För patienter med aktiv blödning där upphävande av den farmakologiska effekten av Efient är nödvändig kan trombocyttransfusion vara lämplig.

Användning av Efient till patienter ≥ 75 år rekommenderas i allmänhet inte. Endast då en noggrann individuell nytta/risk utredning av den förskrivande läkaren visar att fördelen med prevention av ischemiska händelser uppväger risken för allvarlig blödning, kan behandling påbörjas med försiktighet. I den kliniska fas 3 studien hade dessa patienter en större risk för blödning, inkluderande fatal blödning, jämfört med patienter < 75 år. Om det förskrivs ska en lägre underhållsdos på 5 mg användas. Underhållsdosen på 10 mg rekommenderas inte (se avsnitt 4.2 och 4.8).

Erfarenhet från behandling med prasugrel till patienter med nedsatt njurfunktion (inkluderande terminal njursjukdom, ESRD) och patienter med måttligt nedsatt leverfunktion är begränsad. Dessa patienter kan ha en ökad risk för blödning. Därför ska prasugrel användas med försiktighet till dessa patienter.

Patienterna ska informeras om att det kan ta längre tid än vanligt att stoppa en blödning då de tar prasugrel (tillsammans med ASA) och att de ska rapportera till läkaren om någon ovanlig blödning (ställe eller varaktighet) inträffar.

Blödningsrisk associerad med tidpunkten för laddningsdos vid NSTEMI

I en klinisk studie med NSTEMI-patienter (ACCOAST studien), där patienterna skulle genomgå koronarangiografi inom 2-48 timmar efter randomisering, ökade prasugrel laddningsdos, given i genomsnitt 4 timmar före koronarangiografi, risken för större och mindre blödningar i samband med ingreppet jämfört med laddningsdos given i samband med PCI. Därför skall laddningsdosen till UA/NSTEMI-patienter, som genomgår koronar angiografi inom 48 timmar, ges vid tidpunkten för PCI (se avsnitt 4.2, 4.8 och 5.1).

Kirurgiska ingrepp

Patienterna ska råd­as att informera läkare och tandläkare om att de tar prasugrel innan ett kirurgiskt ingrepp planeras och innan något nytt läkemedel tas i användning. Om en patient ska genomgå elektiv operation och en trombocyt­aggregationshämmande effekt inte är önskvärd ska Efient utsättas minst 7 dagar före operationen. Ökad blödningsfrekvens (trefaldig) och svårare blödning kan förekomma hos patienter som genomgår kranskärlskirurgi (CABG) inom 7 dagar efter utsättning av prasugrel (se avsnitt 4.8). Nytt­a och risk med prasugrel ska noggrant övervägas hos patienter där koronaranatomin inte har bestämts och brådskande kranskärlskirurgi är en möjlighet.

Överkänslighet inklusive angioödem

Överkänslighetsreaktioner inklusive angioödem har rapporterats hos patienter som behandlas med prasugrel, inklusive patienter som tidigare fått överkänslighetsreaktioner av klopidogrel. Övervakning avseende tecken på överkänslighet rekommenderas för patienter med känd allergi mot tienopyridiner (se avsnitt 4.8).

Trombotisk Trombocytopen Purpura (TTP)

TTP har rapporterats vid användning av prasugrel. TTP är ett allvarligt tillstånd och kräver omedelbar behandling.

Laktos

Patienter med något av följande sällsynta ärftliga tillstånd bör inte använda Efient: galaktosintolerans, total laktasbrist eller glukos-galaktosmalabsorption.

Morfin och andra opioider

Minskad effekt av prasugrel har setts hos patienter som administrerats prasugrel och morfin i kombination (se avsnitt 4.5).

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Warfarin:

Samtidig administrering av Efient och kumarinderivat, förutom warfarin, har inte undersökts. På grund av den potentiellt ökade risken för blödning ska samtidig administrering av warfarin (eller andra kumarinderivat) och prasugrel ske med försiktighet (se avsnitt 4.4).

Icke-steroida antiinflammatoriska läkemedel (NSAID):

Samtidig administrering av icke-steroida antiinflammatoriska läkemedel (NSAID) för kroniskt bruk har inte undersökts. På grund av den potentiellt ökade risken för blödning bör samtidig administrering av Efient och NSAID-preparat för kroniskt bruk (inkluderande COX-2-hämmare) ske med försiktighet (se avsnitt 4.4).

Efient kan administreras samtidigt med läkemedel som metaboliseras med hjälp av cytokrom P450 enzymer (inkluderande statiner) och läkemedel som inducerar eller hämmar cytokrom P450 enzymer. Efient kan också administreras samtidigt med ASA, heparin, digoxin och läkemedel som höjer pH i magsäcken, inkluderande protonpumpshämmare och H₂-receptorantagonister. Efient har i den kliniska fas 3 studien getts samtidigt med lågmolekylärt heparin, bivalirudin och glykoprotein (GP) IIb/IIIa hämmare (ingen information föreligger angående vilken typ av GPIIb/IIIa hämmare som använts) utan tecken på kliniskt signifikanta negativa interaktioner, men några specifika interaktionsstudier har inte utförts.

Effekter av andra läkemedel på Efient

Acetylsalicylsyra:

Efient är avsett att administreras tillsammans med acetylsalicylsyra (ASA). Även om en farmakodynamisk interaktion med ASA är möjlig som kan medföra en ökad risk för blödning, har effekten och säkerheten av prasugrel visats hos patienter som samtidigt behandlats med ASA.

Heparin:

En enstaka intravenös bolusdos av ofraktionerat heparin (100 E/kg) förändrade inte markant den prasugrelmedierade hämningen av trombocyttaggregationen. Likaledes förändrade prasugrel inte signifikant heparins effekt på koagulationsparametrarna. Därför kan båda läkemedlen administreras samtidigt. Det är möjligt att blödningsrisken ökar då Efient administreras tillsammans med heparin.

Statiner:

Atorvastatin (80 mg dagligen) förändrade inte farmakokinetiken av prasugrel och dess hämning av trombocyttaggregationen. Därför förväntas inte statiner som är substrat till CYP3A ha någon effekt på prasugrels farmakokinetik eller dess hämning av trombocyttaggregationen.

Läkemedel som höjer pH i magsäcken:

Samtidig daglig administrering av ranitidin (en H₂-receptorantagonist) eller lansoprazol (en protonpumpshämmare) förändrade inte AUC och T_{max} av prasugrels aktiva metabolit men reducerade C_{max} med 14 % respektive 29 %. I den kliniska fas 3 studien administrerades Efient utan hänsyn till samtidig administrering av protonpumpshämmare eller H₂-receptorantagonist. Administrering av prasugrels laddningsdos på 60 mg utan samtidigt intag av protonpumpshämmare kan ge snabbast insättande effekt.

Hämmare av CYP3A:

Ketokonazol (400 mg dagligen), en selektiv och potent hämmare av CYP3A4 och CYP3A5, påverkade inte prasugrel-medierad hämning av trombocytaggregationen eller AUC och T_{max} av prasugrels aktiva metabolit men reducerade C_{max} med 34 % till 46 %. Därför förväntas inte CYP3A hämmare som azol antimykotika, HIV-proteashämmare, klaritromycin, telitromycin, verapamil, diltiazem, indinavir, ciprofloxacin och grapefruktjuice ha någon signifikant effekt på farmakokinetiken av den aktiva metaboliten.

Inducerare av cytokrom P450:

Rifampicin (600 mg dagligen), en potent inducerare av CYP3A och CYP2B6 och en inducerare av CYP2C9, CYP2C19 och CYP2C8 förändrade inte signifikant prasugrels farmakokinetik. Därför förväntas inte kända CYP3A inducerare som rifampicin, karbamazepin och andra inducerare av cytokrom P450 ha någon signifikant effekt på den aktiva metabolitens farmakokinetik.

Morfin och andra opioider:

En fördröjd och minskad exponering för orala P2Y₁₂-hämmare, inklusive prasugrel och dess aktiva metabolit, har observerats hos patienter med akut kranskärlssjukdom som behandlats med morfin. Denna interaktion kan vara relaterad till minskad gastrointestinal motilitet och vara tillämplig på andra opioider. Den kliniska relevansen är okänd, men data indikerar för potentiellt minskad prasugrel-effekt hos patienter som kombinationsbehandlas med prasugrel och morfin. Hos patienter med akut kranskärlssjukdom, där morfin inte kan undanhållas och snabb P2Y₁₂-hämning bedöms vara avgörande, kan användning av en parenteral P2Y₁₂-hämmare övervägas.

Efients effekter på andra läkemedel

Digoxin:

Prasugrel har ingen kliniskt signifikant effekt på digoxins farmakokinetik.

Läkemedel som metaboliseras med CYP2C9:

Prasugrel hämmar inte CYP2C9 eftersom det inte påverkade farmakokinetiken av S-warfarin. På grund av ökad blödningsrisk ska samtidig administrering av warfarin och Efient ske med försiktighet (se avsnitt 4.4).

Läkemedel som metaboliseras med CYP2B6:

Prasugrel är en svag hämmare av CYP2B6. Prasugrel reducerade exponeringen av hydroxibupropion, en CYP2B6-medierad metabolit av bupropion, hos friska försökspersoner med 23 %. Denna effekt kommer sannolikt endast få klinisk betydelse när prasugrel administreras med läkemedel för vilka CYP2B6 är det enda metaboliska steget och som har ett smalt terapeutiskt fönster (t ex cyklofosamid, efavirenz).

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Inga kliniska studier har utförts på gravida eller ammande kvinnor.

Graviditet

Djurstudier tyder inte på direkta skadliga effekter vad gäller graviditet, embryonal-/fosterutveckling, förlossning eller utveckling efter födsel (se avsnitt 5.3). Eftersom reproduktionsstudier på djur inte alltid kan förutsäga effekten på människa ska Efient endast användas under graviditet om den potentiella nyttan för modern bedöms överstiga den potentiella risken för fostret.

Amning

Det är okänt om prasugrel utsöndras i human modersmjölk. Djurstudier har visat utsöndring av prasugrel i bröstmjölk. Användning av prasugrel under amning rekommenderas inte.

Fertilitet

Prasugrel hade ingen effekt på fertiliteten hos han- och honråttor vid orala doser upp till en exponering på 240 gånger den rekommenderade dagliga humana underhållsdosen (baserat på mg/m²).

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Prasugrel förväntas ha ingen eller försumbar effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

4.8 Biverkningar

Summering av säkerhetsprofilen

Säkerheten hos patienter med akuta koronara syndrom som genomgår PCI utvärderades i en klopidogrel-kontrollerad studie (TRITON) där 6741 patienter behandlades med prasugrel (60 mg laddningsdos och 10 mg underhållsdos en gång om dagen) i 14,5 månader (median), (5802 patienter behandlades i mer än 6 månader, 4136 patienter behandlades i mer än 1 år). Intag av studieläkemedlet avbröts på grund av biverkningar hos 7,2 % som intog prasugrel och 6,3 % som intog klopidogrel. Av dessa var blödning den vanligaste biverkningen som ledde till utsättande av studieläkemedlet (2,5 % för prasugrel och 1,4 % för klopidogrel).

Blödning

Blödning som inte har samband med kranskärlskirurgi (CABG)

Tabell 1 visar frekvensen patienter i TRITON som fick en blödning som inte var relaterad till kranskärlskirurgi. Frekvensen av icke-CABG-relaterad större blödning enligt TIMI, inkluderande livshotande och fatal blödning samt även mindre blödning (TIMI) var statistiskt signifikant högre hos patienter som behandlats med prasugrel jämfört med klopidogrel i UA/NSTEMI (Unstable Angina/Non-ST-Elevation Myocardial Infarction) populationen och hela ACS (Acute Coronary Syndrome) populationen. Ingen signifikant skillnad observerades i STEMI (ST-Elevation Myocardial Infarction) populationen. Det vanligaste stället för spontan blödning var magtarmkanalen (1,7 % med prasugrel och 1,3 % med klopidogrel). Det vanligast förekommande stället för provocerad blödning var det arteriella punktionsstället (1,3 % med prasugrel och 1,2 % med klopidogrel).

Tabell 1: Incidens av icke-CABG-relaterad blödning^a (% patienter)

Händelse	Hela 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 större blödning ^c	2,2	1,7	2,2	1,6	2,2	2,0
Livshotande ^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
Symtomatisk ICH ^e	0,3	0,3	0,3	0,3	0,2	0,2
Kräver inotropa läkemedel	0,3	0,1	0,3	0,1	0,3	0,2
Kräver kirurgiskt ingrepp	0,3	0,3	0,3	0,3	0,1	0,2
Kräver transfusion (≥ 4 enheter)	0,7	0,5	0,6	0,3	0,8	0,8
TIMI mindre blödning ^f	2,4	1,9	2,3	1,6	2,7	2,6

a Centralt bedömda händelser definierade enligt TIMI (Thrombolysis in Myocardial Infarction Study Group) kriterier.

b Andra standardbehandlingar som ansågs lämpliga användes.

c Intrakraniell blödning eller kliniskt overt blödning med en minskning av hemoglobin ≥ 50 g/l.

d Livshotande blödning är en undergrupp till större blödning (enligt TIMI) och inkluderar de typer angivna med "-" nedan. Patienterna kan förekomma på mer än en rad.

e ICH = Intrakraniell blödning.

f Kliniskt overt blödning med en minskning i hemoglobin ≥ 30 g/l men < 50 g/l.

Patienter ≥ 75 år

Frekvensen icke-CABG-relaterad större eller mindre blödning (TIMI):

Ålder	Prasugrel 10 mg	Klopidogrel 75 mg
≥ 75 år (n=1785)*	9,0 % (1,0 % fatal)	6,9 % (0,1 % fatal)
< 75 år (n=11672)*	3,8 % (0,2 % fatal)	2,9 % (0,1 % fatal)
< 75 år (n=7180)**	2,0 % (0,1 % fatal) ^a	1,3 % (0,1 % fatal)
	Prasugrel 5 mg	Klopidogrel 75 mg
≥ 75 år (n=2060)**	2,6 % (0,3 % fatal)	3,0 % (0,5 % fatal)

* TRITON-studien på patienter med akuta koronara syndrom (ACS) som genomgår perkutan koronarintervention (PCI).

** TRILOGY-ACS-studien på patienter som inte genomgår PCI (se 5.1):

^a 10 mg prasugrel; 5 mg prasugrel för patienter med kroppsvikt understigande 60 kg

Patienter med kroppsvikt understigande 60 kg

Frekvensen icke-CABG-relaterad större eller mindre blödning (TIMI):

Vikt	Prasugrel 10 mg	Klopidogrel 75 mg
< 60 kg (n=664)*	10,1 % (0 % fatal)	6,5 % (0,3 % fatal)
≥ 60 kg (n=12672)*	4,2 % (0,3 % fatal)	3,3 % (0,1 % fatal)
≥ 60 kg (n=7845)**	2,2 % (0,2 % fatal) ^a	1,6 % (0,2 % fatal)
	Prasugrel 5 mg	Klopidogrel 75 mg
< 60 kg (n=1391)**	1,4 % (0,1 % fatal)	2,2 % (0,3 % fatal)

* TRITON-studien på patienter med akuta koronara syndrom (ACS) som genomgår perkutan koronarintervention (PCI).

** TRILOGY-ACS-studien på patienter som inte genomgår PCI (se 5.1):

^a 10 mg prasugrel; 5 mg prasugrel för patienter ≥ 75 år

Patienter med kroppsvikt ≥ 60 kg och < 75 år

Hos patienter med kroppsvikt ≥ 60 kg och < 75 år var frekvensen icke-CABG-relaterad större eller mindre blödning (TIMI) 3,6 % för prasugrel och 2,8 % för klopidogrel, och frekvensen för fatal blödning var 0,2 % för prasugrel och 0,1 % för klopidogrel.

CABG-relaterad blödning

I den kliniska fas 3 studien genomgick 437 patienter kranskärlskirurgi (CABG) under studiens gång. Frekvensen CABG-relaterad större eller mindre blödning (TIMI) hos dessa patienter var 14,1 % för prasugrelgruppen och 4,5 % för klopidogrelgruppen. Den högre risken för blödningsepisoder hos patienter som behandlades med prasugrel kvarstod i upp till 7 dagar från den senast intagna dosen av studieläkemedlet. För patienter som erhöll sin tienopyridin inom 3 dagar före kranskärlskirurgin var frekvensen större och mindre blödning (TIMI) 26,7 % (12 av 45 patienter) i prasugrelgruppen jämfört med 5,0 % (3 av 60 patienter) i klopidogrelgruppen. För patienter som erhöll sin sista dos tienopyridin inom 4 till 7 dagar före kranskärlskirurgin minskade frekvensen till 11,3 % (9 av 80 patienter) i prasugrelgruppen och 3,4 % (3 av 89 patienter) i klopidogrelgruppen. Längre tid än 7 dagar efter utsättande av läkemedlet var de observerade frekvenserna av CABG-relaterad blödning lika mellan behandlingsgrupperna (se avsnitt 4.4).

Blödningsrisk associerad med tidpunkten för laddningsdos vid NSTEMI

I en klinisk studie med NSTEMI-patienter (ACCOAST studien) där patienterna skulle genomgå koronarangiografi inom 2-48 timmar efter randomisering, hade patienter som gavs en 30 mg laddningsdos av prasugrel i genomsnitt 4 timmar före koronarangiografi följt av en laddningsdos på 30 mg vid tiden för PCI, en ökad risk för icke-CABG blödning i samband med ingreppet och ingen fördel jämfört med patienter som gavs 60 mg laddningsdos vid tiden för PCI (se avsnitt 4.2 och 4.4). Frekvensen icke-CABG-relaterad TIMI blödning de första 7 dagarna för patienter var enligt följande:

Biverkning	Prasugrel före koronarangiografi^a (N=2037) %	Prasugrel vid tiden för PCI^a (N=1996) %
TIMI större blödning ^b	1,3	0,5
Livshotande ^c	0,8	0,2
Fatal	0,1	0,0
Symtomatisk ICH ^d	0,0	0,0
Inotropa läkemedel krävs	0,3	0,2
Kiruriskt ingrepp krävs	0,4	0,1
Kräver transfusion (≥4 enheter)	0,3	0,1
TIMI mindre blödning ^c	1,7	0,6

^aAndra standardbehandlingar användes när så var lämpligt. Det kliniska studieprotokollet angav att alla patienter skulle få aspirin och daglig underhållsdos av prasugrel.

^bIntrakraniell blödning eller kliniskt öppen blödning associerad med minskning av hemoglobin ≥5 g/dl.

^cLivshotande är en undergrupp av TIMI större blödning och inkluderar de typer som anges nedan. Patienter kan ingå i mer än en grupp.

^dICH= intrakraniell blödning.

^eKlinisk öppen blödning associerad med en minskning av hemoglobin med ≥3 g/dl men <5 g/dl.

Summering av biverkningar i tabellform

Tabell 2 sammanfattar hemorragiska och icke-hemorragiska biverkningar från TRITON studien, och från spontanrapporter, klassificerade enligt frekvens och organsystemklass. Frekvenserna definieras enligt följande:

Mycket vanliga ($\geq 1/10$); vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$); mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$); sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$); mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$); ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Tabell 2: Hemorragiska och icke-hemorragiska biverkningar

Organsystem	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta	Ingen känd frekvens
<i>Blodet och lymfsystemet</i>	Anemi		Trombocytopeni	Trombotisk trombocytopen purpura (TTP)
<i>Immunsystemet</i>		Överkänslighet inklusive angioödem		
<i>Ögon</i>		Blödning i ögat		
<i>Blodkärl</i>	Hematom			
<i>Andningsvägar, bröstorg och mediastinum</i>	Epistaxis	Hemoptys		
<i>Magtarmkanalen</i>	Blödning från magtarmkanalen	Retroperitoneal blödning Rektal blödning Hematochezi Blödning från tandköttet		
<i>Hud och subkutan vävnad</i>	Utslag Ekkymos			
<i>Njurar och urinvägar</i>	Hematuri			
<i>Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället</i>	Hematom vid kärlpunktionsstället Blödning vid punktionsstället			
<i>Skador och förgiftningar och behandlingskomplikationer</i>	Kontusion	Blödning efter ingrepp	Subkutant hematom	

Hos patienter med eller utan TIA eller stroke i anamnesen var incidensen av stroke i den kliniska fas 3 studien enligt följande (se avsnitt 4.4):

TIA eller stroke i anamnesen	Prasugrel	Klopidogrel
Ja (n=518)	6,5 % (2,3 % ICH*)	1,2 % (0 % ICH*)
Nej (n=13090)	0,9 % (0,2 % ICH*)	1,0 % (0,3 % ICH*)

* ICH=Intrakraniell blödning

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via [det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V](#).

4.9 Överdoser

Överdoser av Efient kan medföra förlängd blödningstid och efterföljande blödningsskomplikationer. Inga data finns tillgängliga angående upphävande av den farmakologiska effekten av prasugrel. Om omedelbar korrigering av förlängd blödningstid är nödvändig kan dock trombocyttransfusion och/eller andra blodprodukter övervägas.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Trombocyttaggregationshämmande medel, exkl. heparin, ATC-kod: B01AC22.

Verkningsmekanism/Farmakodynamisk effekt

Prasugrel är en hämmare av trombocytaktiveringen och trombocyttaggregationen genom att dess aktiva metabolit irreversibelt binder sig till P2Y₁₂-gruppen på trombocyternas adenosindifosfatreceptorer (ADP). Eftersom trombocyter deltar i initieringen och/eller utvecklingen av trombotiska komplikationer av aterosklerotisk sjukdom, kan hämning av trombocytfunktionen resultera i en reducerad frekvens kardiovaskulära händelser som död, myokardinfarkt och stroke.

Efter en laddningsdos på 60 mg sker hämning av ADP-inducerad trombocyttaggregation vid 15 minuter med 5 µM ADP och vid 30 minuter med 20 µM ADP. Maximal hämning av ADP-inducerad trombocyttaggregation med prasugrel är 83 % med 5 µM ADP och 79 % med 20 µM. I båda fallen erhöles 89 % av friska försökspersoner och patienter med stabil ateroskleros minst 50 % hämning av trombocyttaggregationen vid 1 timme. Prasugrel-medierad hämning av trombocyttaggregationen visar låg variabilitet mellan individer (9 %) och inom individer (12 %) med både 5 µM och 20 µM ADP. Steady-state hämning av trombocyttaggregationen var i genomsnitt 74 % och 69 % för 5 µM respektive 20 µM ADP och uppnåddes efter 3 till 5 dagars administrering av 10 mg underhållsdos av prasugrel som föregåtts av en 60 mg laddningsdos. Mer än 98 % av försökspersonerna hade ≥ 20 % hämning av trombocyttaggregationen vid underhållsdosering.

Trombocyttaggregationen återvände gradvis till utgångsvärdet inom 7 till 9 dagar efter behandling med en enstaka laddningsdos prasugrel på 60 mg, och efter 5 dagar efter utsättande av underhållsdosen vid steady-state.

Data gällande byte: Efter administrering av 75 mg klopidogrel en gång dagligen i 10 dagar övergick 40 friska försökspersoner till prasugrel 10 mg en gång dagligen med eller utan en laddningsdos på 60 mg. Likartad eller högre hämning av trombocyttaggregationen observerades med prasugrel. Då bytet skedde direkt till prasugrel 60 mg laddningsdos erhöles den snabbast insättande högre trombocythämningen. Efter administrering av en 900 mg laddningsdos av klopidogrel (med ASA) behandlades 56 försökspersoner med akuta koronara syndrom i 14 dagar med antingen prasugrel 10 mg en gång dagligen eller klopidogrel 150 mg en gång dagligen och därefter bytte de till antingen klopidogrel 150 mg eller prasugrel 10 mg i ytterligare 14 dagar. Högre inhibering av trombocyttaggregationen observerades hos patienter som bytt till prasugrel 10 mg jämfört med dem som behandlats med klopidogrel 150 mg. I en studie på 276 patienter med akuta koronara syndrom (ACS) som behandlades med perkutan koronarintervention (PCI) fick patienterna en initial laddningsdos på 600 mg klopidogrel eller placebo i transporten till sjukhuset innan koronarangiografi, som sedan byttes till en 60 mg laddningsdos av klopidogrel vid tidpunkten för perkutan koronarintervention. Resultatet var en jämförbar ökad hämning av trombocyttaggregationen under de 72 timmar som studien varade.

Klinisk effekt och säkerhet

Akuta koronara syndrom (ACS)

Den kliniska fas 3 studien TRITON jämförde Efient (prasugrel) med klopidogrel och båda läkemedlen gavs tillsammans med ASA och annan standardbehandling. TRITON var en internationell, randomiserad, dubbelblind multicenterstudie med parallella grupper och inkluderade 13608 patienter. Patienterna hade akuta koronara syndrom med måttlig till hög risk för instabil angina (UA), icke-ST-höjningsinfarkt (NSTEMI) eller ST-höjningsinfarkt (STEMI) och som behandlades med perkutan koronarintervention (PCI).

Patienter med UA/NSTEMI randomiserades inom loppet av 72 timmar efter symtomens insättande eller för STEMI patienter mellan 12 timmar till 14 dagar efter symtomstart, efter att kännedom om koronaranatomien inhämtats. STEMI patienter som planerades genomgå primär koronarintervention kunde randomiseras inom 12 timmar efter symtomens uppträdande utan kännedom om koronaranatomien. För alla patienter kunde laddningsdosen administreras närsomhelst mellan randomiseringstidpunkten och 1 timme efter det att patienten lämnat katetreringslaboratoriet.

Patienter som randomiserats att få prasugrel (60 mg laddningsdos följt av 10 mg en gång om dagen) eller klopidogrel (300 mg laddningsdos följt av 75 mg en gång om dagen) behandlades i 14,5 månader (median), (maximalt 15 månader med minst 6 månaders uppföljning). Patienterna erhöll även ASA (75 mg till 325 mg en gång dagligen). Användning av en tienopyridin inom 5 dagar före studiestart var ett exklusionskriterium. Andra behandlingar, till exempel heparin och GPIIb/IIIa hämmare, kunde administreras baserat på läkarens bedömning. Cirka 40 % av patienterna (i varje behandlingsgrupp) fick GPIIb/IIIa hämmare som understödande behandling för den perkutana koronarinterventionen (ingen information finns tillgänglig angående typ av GPIIb/IIIa hämmare som användes). Cirka 98 % av patienterna (i varje behandlingsgrupp) fick antitrombotiska läkemedel (heparin, lågmolekylärt heparin, bivalirudin eller andra läkemedel) som direkt understödande behandling vid den perkutana koronarinterventionen.

Studiens primära effektmått var tid till första uppträdande av kardiovaskulär död, icke-fatal myokardinfarkt eller icke-fatal stroke. Analys av det sammansatta effektmåttet i hela ACS populationen (UA/NSTEMI och STEMI kohorterna sammanslagna) var betingat av att prasugrel visade sig vara statistiskt överlägset klopidogrel i UA/STEMI kohorten ($p < 0,05$).

Hela ACS-populationen:

Efient visade överlägsen effekt jämfört med klopidogrel med avseende på att både reducera de olika händelser som ingick i det primära effektmåttet och de händelser som förspecificerats i det sekundära effektmåttet, inkluderande stenttrombos (se tabell 3). Prasugrels fördel blev märkbar under de första tre dagarna och den kvarstod till studiens slut. Den överlägsna effekten åtföljdes av en ökning i större blödning (se avsnitt 4.4 och 4.8). Populationen bestod av 92 % kaukasier, 26 % kvinnor och 39 % ≥ 65 år. De fördelar som sågs med prasugrel var oberoende av användningen av andra akuta eller långtidsbehandlingar av kardiovaskulär sjukdom, inkluderande heparin/lågmolekylärt heparin, bivalirudin, intravenösa GPIIb/IIIa hämmare, lipidsänkande medel, betablockerare och ACE-hämmare. Effekten av prasugrel var oberoende av ASA-dosen (75 mg till 325 mg en gång om dagen). Användning av orala antikoagulantia, andra trombocyttaggregationshämmande medel än de som ingick i studien och NSAID (icke-steroida antiinflammatoriska läkemedel) för kroniskt bruk var inte tillåtna i TRITON. I den totala ACS-populationen var prasugrel förenat med en lägre incidens av kardiovaskulär död, icke-fatal myokardinfarkt och icke-fatal stroke jämfört med klopidogrel, oberoende av ålder, kön, kroppsvikt, geografiskt område, användning av GPIIb/IIIa hämmare och stenttyp vid studiestart. Fördelen berodde framförallt på en betydande minskning av icke-fatal myokardinfarkt (se tabell 3). Personer med diabetes hade signifikant reduktion i det primära och i alla sekundära sammansatta effektmått.

Den observerade fördelen med prasugrel var mindre hos patienter ≥ 75 år än hos patienter < 75 år. Patienter ≥ 75 år hade en ökad risk för blödning, även för fatal blödning (se avsnitt 4.2, 4.4 och 4.8). Hos patienter ≥ 75 år var nyttan av prasugrel mera påtaglig hos patienter med diabetes, STEMI, högre risk för stenttrombos eller patienter med återkommande händelser.

Patienter som haft TIA eller ischemisk stroke mer än 3 månader före prasugrelbehandlingen hade ingen reduktion i det primära sammansatta effektmåttet.

Tabell 3: Primär analys av TRITON: patienter med händelser som ingick i effektmåttet

Händelser	Prasugrel + ASA	Klopidogrel + ASA	Risikförhållande (HR) (95 % KI)	p-värde
Hela ACS populationen	(n=6813)	(n=6795)		
	%	%		
Primärt sammansatt effektmått Kardiovaskulär död, icke-fatal myokardinfarkt eller icke-fatal stroke	9,4	11,5	0,812 (0,732; 0,902)	< 0,001
Primärt enskilt effektmått				
Kardiovaskulär död	2,0	2,2	0,886 (0,701, 1,118)	0,307
Icke-fatal myokardinfarkt	7,0	9,1	0,757 (0,672, 0,853)	< 0,001
Icke-fatal stroke	0,9	0,9	1,016 (0,712, 1,451)	0,930
UA/NSTEMI	(n=5044)	(n=5030)		
	%	%		
Primärt sammansatt effektmått Kardiovaskulär död, icke-fatal myokardinfarkt eller icke-fatal stroke	9,3	11,2	0,820 (0,726, 0,927)	0,002
Kardiovaskulär död	1,8	1,8	0,979 (0,732, 1,309)	0,885
Icke-fatal myokardinfarkt	7,1	9,2	0,761 (0,663, 0,873)	< 0,001
Icke-fatal stroke	0,8	0,8	0,979 (0,633, 1,513)	0,922
STEMI	(n=1769)	(n=1765)		
	%	%		
Primärt sammansatt effektmått Kardiovaskulär död, icke-fatal myokardinfarkt eller icke-fatal stroke	9,8	12,2	0,793 (0,649, 0,968)	0,019
Kardiovaskulär död	2,4	3,3	0,738 (0,497, 1,094)	0,129
Icke-fatal myokardinfarkt	6,7	8,8	0,746 (0,588, 0,948)	0,016
Icke-fatal stroke	1,2	1,1	1,097 (0,590, 2,040)	0,770

I den totala ACS-populationen visade analysen av varje enskilt sekundärt effektmått en signifikant fördel ($p < 0,001$) för prasugrel gentemot klopidogrel. Dessa inkluderade fastställd eller trolig stenttrombos vid studieslut (0,9 % mot 1,8 %; HR 0,498; KI 0,364, 0,683); kardiovaskulär död, icke-fatal myokardinfarkt eller brådskande kärlrevaskularisering upp till 30 dagar (5,9 % mot 7,4 %; HR 0,784; KI 0,688, 0,894); totala dödsfall (oberoende av orsak), icke-fatal myokardinfarkt eller icke-fatal stroke fram till studieslut (10,2 % mot 12,1 %; HR 0,831; KI 0,751, 0,919); kardiovaskulär död, icke-fatal myokardinfarkt, icke-fatal stroke eller ischemisk hjärtsjukdom som krävde förnyad sjukhusvistelse fram till studieslut (11,7 % mot 13,8 %; HR 0,838; KI 0,762, 0,921). Analys av alla dödsfall (oberoende av orsak) visade inte någon signifikant skillnad mellan prasugrel och klopidogrel i hela ACS populationen (2,76 % mot 2,90 %), i UA/NSTEMI populationen (2,58 % mot 2,41 %) eller i STEMI populationen (3,28 % mot 4,31 %).

Prasugrel var förenat med en 50 %-ig minskning av stenttrombos under den 15 månader långa uppföljningsperioden. Minskningen av stenttrombos med Efient observerades både tidigt och senare än 30 dagar för både rena metallstentar och läkemedelsavgivande stentar.

En analys gjord på patienter som överlevde en ischemisk händelse visade att prasugrel var förenat med en minskning i incidens av efterföljande primära effektmåttshändelser (7,8 % för prasugrel mot 11,9 % för klopido­grel).

Trots att prasugrel gav ökad blödning visade analys av det sammansatta effektmåttet av dödsfall (oberoende av orsak), icke-fatal myokardinfarkt, icke-fatal stroke och icke-CABG-relaterad större blödning (TIMI) en fördel för Efient i jämförelse med klopido­grel (riskförhållande (HR), 0,87; 95 % KI, 0,79 till 0,95; p=0,004). För varje tusen patienter som behandlades med Efient i TRITON-studien var det 22 färre patienter med myokardinfarkt och 5 patienter mer med icke-CABG-relaterad större blödning (TIMI) jämfört med patienter som behandlades med klopido­grel.

Resultat från en farmakodynamisk/farmakogenomisk studie på 720 asiatiska ACS PCI patienter visade att inhibering av trombocyter uppnås i högre utsträckning med prasugrel jämfört med klopido­grel, och att prasugrel 60-mg laddningsdos/10-mg underhållsdos är lämplig dosering för asiater som väger minst 60 kg och är yngre än 75 år (se avsnitt 4.2).

I en 30-månaders studie (TRILOGY-ACS) på 9326 patienter med UA/NSTEMI akuta koronara syndrom (ACS) som fått medicinsk behandling utan revaskularisering (ej godkänd indikation), sågs ingen signifikant reducering i frekvensen av det sammansatta effektmåttet kardiovaskulär död, myokardinfarkt eller stroke, för prasugrel jämfört med klopido­grel. Förekomsten av större TIMI-blödning (inklusive livshotande, fatal och intrakraniell blödning) var jämförbar för patienterna som behandlades med prasugrel respektive klopido­grel. Patienter \geq 75 års ålder eller patienter med kroppsvikt understigande 60 kg (n=3022) randomiserades till 5 mg prasugrel. Liksom för gruppen patienter under 75 års ålder och med kroppsvikt \geq 60 kg som behandlades med 10 mg prasugrel, var det ingen skillnad mellan 5 mg prasugrel och 75 mg klopido­grel vad gäller kardiovaskulära händelser. Förekomsten av större blödningar var jämförbar för patienterna som behandlats med 5 mg prasugrel och de som behandlats med 75 mg klopido­grel. Prasugrel 5 mg hade större trombocyt­aggregationshämmande effekt än klopido­grel 75 mg. Prasugrel ska ges med försiktighet till patienter \geq 75 års ålder och till patienter med en kroppsvikt understigande 60 kg (se avsnitt 4.2, 4.4 och 4.8).

ACCOAST var en 30-dagars studie på 4033 NSTEMI-patienter med förhöjt troponin som skulle genomgå koronarangiografi följt av PCI inom 2-48 timmar efter randomiseringen. Patienterna som fick en laddningsdos med 30 mg prasugrel i genomsnitt 4 timmar före koronarangiografi följt av en laddningsdos med 30 mg prasugrel vid tiden för PCI (n=2037) hade en ökad risk för icke-CABG blödning i samband med ingreppet och ingen ytterligare fördel jämfört med patienter som fick en 60 mg laddningsdos vid tiden för PCI (n=1996). Specifikt var frekvensen av den sammansatta effektvariabeln kardiovaskulär död (CV), myokardinfarkt (MI), stroke, akut revaskularisering (UR) eller användningen av glykoprotein (GP) IIb/IIIa hämmare som räddningsbehandling inom 7 dagar efter randomisering inte signifikant reducerad hos patienter som fick prasugrel före koronarangiografi jämfört med patienter som fick hela laddningsdosen vid tiden för PCI. Dessutom var förekomsten av det viktigaste säkerhetsmåttet för samtliga TIMI större blödning (CABG och icke-CABG händelser) inom 7 dagar efter randomiseringen i alla behandlade studiedeltagare signifikant högre hos de som fick prasugrel före koronarangiografi jämfört med de patienter som fick hela laddningsdosen av prasugrel vid tiden för PCI. Därför skall laddningsdosen till UA/NSTEMI-patienter, som genomgår koronar angiografi inom 48 timmar, ges vid tidpunkten för PCI (se avsnitt 4.2, 4.8 och 5.1).

Pediatrik population

I studien TADO testades prasugrel (n = 171) jämfört med placebo (n = 170) till patienter med sicklecellanemi i åldern från 2 och upp till 18 år, för minskning av vaso-ocklusiv kris i en fas III-studie. Studien uppfyllde inte några av de primära eller sekundära effektmåtten. Totalt identifierades inga nya säkerhetsdata för prasugrel som monoterapi i denna patientgrupp.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Prasugrel är en ”prodrug” och metaboliseras snabbt *in vivo* till en aktiv metabolit och inaktiva metaboliter. Variabiliteten i AUC (exponering) för den aktiva metaboliten mellan individer (27 %) och inom individer (19 %) är låg till måttlig. Prasugrels farmakokinetik är likartad hos friska försökspersoner, patienter med stabil ateroskleros och patienter som genomgår perkutan koronarintervention.

Absorption

Absorptionen och metabolismen av prasugrel är snabb med maximal plasmakoncentration (C_{\max}) av den aktiva metaboliten på cirka 30 minuter. Den aktiva metabolitens AUC (exponering) ökar proportionellt inom det terapeutiska dosintervallet. AUC av den aktiva metaboliten var i en studie på friska försökspersoner opåverkad av en kaloririk måltid med högt fettinnehåll, men C_{\max} minskade med 49 % och tiden för att nå C_{\max} (T_{\max}) ökade från 0,5 till 1,5 timme. I TRITON-studien administrerades Efient utan hänsyn till födointag. Därför kan Efient administreras oberoende av måltid, men administrering av laddningsdosen av prasugrel vid fasta kan ge snabbast insättande effekt (se avsnitt 4.2).

Distribution

Bindningen till humant albumin i serum (4 % buffrad lösning) av den aktiva metaboliten var 98 %.

Metabolism

Prasugrel kan inte påvisas i plasma efter oral administrering. Det hydrolyseras snabbt i tarmen till en tiolakton som därefter omvandlas till den aktiva metaboliten genom ett enda cytokrom P450 metabolismsteg, framförallt av CYP3A4 och CYP2B6 och i mindre grad av CYP2C9 och CYP2C19. Den aktiva metaboliten metaboliseras vidare till två inaktiva substanser genom S-metylering eller konjugering med cystein.

Hos friska försökspersoner, patienter med stabil ateroskleros och patienter med ACS som erhållit Efient konstaterades ingen relevant effekt på prasugrels farmakokinetik eller dess hämning av trombocytaggregationen orsakad av genetisk variation i CYP3A5, CYP2B6, CYP2C9 eller CYP2C19.

Eliminering

Cirka 68 % av prasugrel-dosen utsöndras i urinen och 27 % i feces som inaktiva metaboliter. Den aktiva metaboliten har en eliminationshalveringstid på cirka 7,4 timmar (intervall 2 till 15 timmar).

Farmakokinetik i speciella grupper

Äldre:

En studie på friska försökspersoner mellan 20 och 80 år visade att ålder inte hade någon signifikant effekt på prasugrels farmakokinetik eller dess hämning av trombocytaggregationen. I den stora fas 3 studien var den genomsnittliga, uppskattade exponeringen (AUC) av den aktiva metaboliten 19 % högre hos mycket gamla patienter (≥ 75 år) jämfört med personer < 75 år. Prasugrel ska användas med försiktighet till patienter ≥ 75 år på grund av den potentiella risken för blödning i denna population (se avsnitt 4.2 och 4.4). I en studie på patienter med stabil ateroskleros var genomsnittlig AUC av den aktiva metaboliten hos patienter ≥ 75 år som tog 5 mg prasugrel ungefär hälften av AUC hos patienter < 65 år som tog 10 mg prasugrel. Den trombocytaggregationshämmande effekten för 5 mg var minskad, men inte sämre, jämfört med 10 mg.

Nedsatt leverfunktion:

Ingen dosjustering krävs för patienter med lätt till måttligt nedsatt leverfunktion (Child Pugh klass A och B). Prasugrels farmakokinetik och dess hämning av trombocytaggregationen var likartad hos personer med lätt till måttligt nedsatt leverfunktion och friska försökspersoner. Farmakokinetik och farmakodynamik av prasugrel hos patienter med gravt nedsatt leverfunktion har inte undersökts. Prasugrel får inte användas till patienter med gravt nedsatt leverfunktion (se avsnitt 4.3).

Nedsatt njurfunktion:

Ingen dosjustering krävs för patienter med nedsatt njurfunktion, inklusive patienter med terminal njursjukdom (ESRD). Prasugrels farmakokinetik och dess hämning av trombocyttaggregationen är likartad hos patienter med måttligt nedsatt njurfunktion (GFR 30- < 50 ml/min/1,73 m²) och friska försökspersoner. Prasugrel-medierad hämning av trombocyttaggregationen var också lika hos patienter med terminal njursjukdom, som krävde hemodialys, jämfört med friska försökspersoner, dock minskade C_{max} och AUC av den aktiva metaboliten med 51 % respektive 42 % hos ESRD patienter.

Kroppsvikt:

Den genomsnittliga exponeringen (AUC) för den aktiva metaboliten av prasugrel är cirka 30 till 40 % högre hos friska försökspersoner och patienter med en kroppsvikt understigande 60 kg jämfört med personer som väger ≥ 60 kg. Prasugrel ska användas med försiktighet till patienter med en kroppsvikt understigande 60 kg på grund av den potentiella risken för blödning i denna population (se avsnitt 4.4). I en studie på patienter med stabil ateroskleros var genomsnittlig AUC av den aktiva metaboliten hos patienter med kroppsvikt understigande 60 kg som tog 5 mg prasugrel 38 % lägre jämfört med AUC hos patienter ≥ 60 kg som tog 10 mg prasugrel. Den trombocyttaggregationshämmande effekten för 5 mg var likvärdig med 10 mg.

Etniska grupper:

I kliniska farmakologistudier var AUC av den aktiva metaboliten cirka 19 % högre hos kineser, japaner och koreaner jämfört med kaukasier, efter justering av kroppsvikt. Detta hänför sig huvudsakligen till högre exponering hos asiater med kroppsvikt understigande 60 kg. Det föreligger ingen skillnad i exponering mellan kineser, japaner och koreaner. Exponering hos personer med afrikanskt och latinamerikanskt ursprung är jämförbar med exponering hos kaukasier. Ingen dosjustering rekommenderas enbart baserat på etnisk tillhörighet.

Kön:

Prasugrels farmakokinetik är hos friska försökspersoner och patienter lika för män och kvinnor.

Pediatrisk population:

Farmakokinetik och farmakodynamik av prasugrel har inte undersökts i den pediatrika populationen (se avsnitt 4.2).

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Gångse studier avseende säkerhetsfarmakologi, allmäntoxicitet, gentoxicitet, karcinogenicitet, och reproduktionseffekter visade inte några särskilda risker för människa.

I toxikologiska studier sågs effekter endast vid exponeringar avsevärt högre än klinisk exponering. Dessa effekter bedöms därför sakna klinisk relevans.

Toxikologiska studier på embryo- och fosterutveckling hos råtta och kanin visade inga tecken på missbildningar av prasugrel. Vid mycket hög dos (> 240 gånger rekommenderad daglig human underhållsdos, baserat på mg/m²) som gav upphov till effekter på moderns kroppsvikt och/eller födointag sågs en mindre reduktion i avkommans kroppsvikt (relativt till kontroller). I pre- och postnatala studier på råtta visades att behandling av modern inte hade någon effekt på avkommans beteende eller reproduktionsutveckling vid doser upp till en exponering som var 240 gånger den rekommenderade dagliga humana underhållsdosen (baser på mg/m²).

Inga substansrelaterade tumörer observerades i en 2-årig studie på råtta med prasugrelexponering upp till högre än 75 gånger rekommenderad human exponering (baserat på exponering av den aktiva metaboliten och de viktigaste humana metaboliterna i plasma). En ökad incidens tumörer (hepatocellulära adenom) observerades hos möss som exponerats i 2 år för höga doser (> 75 gånger exponering hos människa), men detta ansågs vara en sekundär effekt av prasugrel-inducerad enzymhämmning. Sambandet mellan levertumörer och läkemedelsinducerad enzymhämmning specifikt hos gnagare är välkänt i litteraturen. Ökningen av levertumörer vid prasugreladministrering till möss bedöms inte utgöra någon relevant risk för människa.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Tablettkärna:

Mikrokristallinsk cellulosa

Mannitol (E421)

Kroskarmellosnatrium

Hypromellos (E464)

Magnesiumstearat

Filmdragering:

Laktosmonohydrat

Hypromellos (E464)

Titandioxid (E171)

Triacetin (E1518)

Röd järnoxid (E172) {endast Efient 10 mg}

Gul järnoxid (E172)

Talk

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

Efient 10 mg:

3 år.

Efient 5 mg:

2 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda temperaturanvisningar. Förvaras i originalförpackningen. Luft- och fuktkänsligt.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Bliester av aluminiumfolie i kartong med 14, 28, 30, 30 (x1), 56, 84, 90 (x1) och 98 tabletter. Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Inga särskilda anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Daiichi Sankyo Europe GmbH

Zielstattstrasse 48

81379 München

Tyskland

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Efient 5 mg: EU/1/08/503/001-007, 015
Efient 10 mg: EU/1/08/503/008-014, 016

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 25 februari 2009
Datum för den senaste förnyelsen: 13 november 2013

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

{MM/ÅÅÅÅ}

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats
<http://www.ema.europa.eu>.

BILAGA II

- A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS**
- B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING**
- C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING**
- D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET**

A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS

Namn och adress till tillverkare som ansvarar för frisläppande av tillverkningsatts

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

B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING

Receptbelagt läkemedel.

C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING

- **Periodiska säkerhetsrapporter**

Kraven för att lämna in periodiska säkerhetsrapporter för detta läkemedel anges i den förteckning över referensdatum för unionen (EURD-listan) som föreskrivs i artikel 107c.7 i direktiv 2001/83/EG och eventuella uppdateringar och som offentliggjorts på webbportalen för europeiska läkemedel.

D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET

- ***Riskhanteringsplan***

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska genomföra de erforderliga farmakovigilansaktiviteter och -åtgärder som finns beskrivna i den överenskomna riskhanteringsplanen (Risk Management Plan, RMP) som finns i modul 1.8.2. i godkännandet för försäljning samt eventuella efterföljande överenskomna uppdateringar av riskhanteringsplanen.

En uppdaterad riskhanteringsplan ska lämnas in

- på begäran av Europeiska läkemedelsmyndigheten,
- när riskhanteringsystemet ändras, särskilt efter att ny information framkommit som kan leda till betydande ändringar i läkemedlets nytta-riskprofil eller efter att en viktig milstolpe (för farmakovigilans eller riskminimering) har nåtts.

- **Ytterligare riskminimeringsåtgärder**

Innehavare av godkännande för försäljning ska tillhandahålla utbildningsmaterial till alla läkare som kan bli berörda av behandling av patienter med prasugrel. Format och distributionssätt för detta material bör diskuteras med berörda vetenskapliga samfund. Den nationella behöriga myndigheten ska ge sitt godkännande till resultatet av diskussionen, och om befogat till utbildningsmaterialet, och detta ska vara tillgängligt före lansering i varje medlemsland.

Utbildningsmaterialet ska omfatta:

- Produktresumén
- Betoning på:
 - Svåra hemorragiska händelser förekommer mer frekvent hos patienter ≥ 75 år (inkluderande fatale händelser) och hos patienter med en kroppsvikt understigande 60 kg
 - Behandling med prasugrel rekommenderas i allmänhet inte till patienter ≥ 75 år
 - Om det efter en noggrann individuell nytta/risk utredning av den förskrivande läkaren bedöms nödvändigt att behandla patienter i åldersgruppen ≥ 75 år, bör en engångs laddningsdos på 60 mg följt av en lägre underhållsdos på 5 mg förskrivas.
 - Patienter med en kroppsvikt understigande 60 kg ska ges en reducerad underhållsdos på 5 mg

BILAGA III
MÄRKNING OCH BIPACKSEDEL

A. MÄRKNING

UPPGIFTER SOM SKALL FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

YTTERKARTONG 5 MG FILMDRAGERADE TABLETTER

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Efient 5 mg filmdragerade tabletter
prasugrel

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

En tablett innehåller 5 mg prasugrel (som hydroklorid).

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Innehåller laktos. Se bipacksedeln för ytterligare information

4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

14 filmdragerade tabletter
28 filmdragerade tabletter
30x1 filmdragerad tablett
56 filmdragerade tabletter
84 filmdragerade tabletter
90x1 filmdragerad tablett
98 filmdragerade tabletter
30 filmdragerade tabletter

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.
Oral användning

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN-
OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

Utg.dat.

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras i originalförpackningen. Luft- och fuktkänsligt.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

Daiichi Sankyo Europe GmbH
81366 München
Tyskland

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot:

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

Receptbelagt läkemedel.

15. BRUKSANVISNING**16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

Efient 5 mg

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC:
SN:
NN:

UPPGIFTER SOM SKALL FINNAS PÅ BLISTER ELLER STRIPS

BLISTER 5 MG FILMDRAGERADE TABLETTER

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Efient 5 mg filmdragerade tabletter
prasugrel

2. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Daiichi-Sankyo (Logo)

3. UTGÅNGSDATUM

EXP.:

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

5. ÖVRIGT

MÅN, TIS, ONS, TOR, FRE, LÖR, SÖN

UPPGIFTER SOM SKALL FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

YTTERKARTONG 10 MG FILMDRAGERADE TABLETTER

1. LÄKEMEDELTS NAMN

Efient 10 mg filmdragerade tabletter
prasugrel

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

En tablett innehåller 10 mg prasugrel (som hydroklorid).

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Innehåller laktos. Se bipacksedeln för ytterligare information

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

14 filmdragerade tabletter
28 filmdragerade tabletter
30x1 filmdragerad tablett
56 filmdragerade tabletter
84 filmdragerade tabletter
90x1 filmdragerad tablett
98 filmdragerade tabletter
30 filmdragerade tabletter

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.
Oral användning

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDELLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN-
OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

Utg.dat.

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras i originalförpackningen. Luft- och fukt känsligt.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

Daiichi Sankyo Europe GmbH
81366 München
Tyskland

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot:

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

Receptbelagt läkemedel.

15. BRUKSANVISNING**16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

Efient 10 mg

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC:
SN:
NN:

UPPGIFTER SOM SKALL FINNAS PÅ BLISTER ELLER STRIPS

BLISTER 10 MG FILMDRAGERADE TABLETTER

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Efient 10 mg filmdragerade tabletter
prasugrel

2. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Daiichi-Sankyo (Logo)

3. UTGÅNGSDATUM

EXP.:

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

5. ÖVRIGT

MÅN, TIS, ONS, TOR, FRE, LÖR, SÖN

B. BIPACKSEDEL

Bipacksedel: Information till användaren

Efient 10 mg filmdragerade tabletter

Efient 5 mg filmdragerade tabletter

Prasugrel

Läs noga igenom denna bipacksedel innan du börjar ta detta läkemedel. Den innehåller information som är viktig för dig.

- Spara denna information, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor vänd dig till läkare eller apotekspersonal.
- Detta läkemedel har ordinerats enbart åt dig. Ge det inte till andra. Det kan skada dem, även om de uppvisar sjukdomstecken som liknar dina.
- Om du får biverkningar tala med läkare eller apotekspersonal. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Se avsnitt 4.

I denna bipacksedel finner du information om följande:

1. Vad Efient är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan du tar Efient
3. Hur du tar Efient
4. Eventuella biverkningar
5. Hur Efient ska förvaras
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

1. Vad Efient är och vad det används för

Efient, som innehåller den aktiva substansen prasugrel, tillhör en grupp läkemedel som kallas trombocythämmande medel. Trombocyter är mycket små celler i blodet. Då ett blodkärl är skadat, till exempel vid skärsår, klumpar trombocyterna ihop sig för att bilda en blodpropp (koagel). Därför är trombocyter nödvändiga för att stoppa blödning. Om blodproppar bildas i ett åderförkalkat blodkärl, som till exempel en artär, kan de bli mycket farliga eftersom de kan stänga av blodförsörjningen och kan orsaka en hjärtattack (hjärtinfarkt), slaganfall eller död. Blodproppar i artärer (blodkärl) som försörjer hjärtat med blod kan också minska blodtillförseln och orsaka instabil angina (kärlkramp).

Efient förhindrar att trombocyterna klumpar ihop sig och minskar på så sätt risken för att en blodpropp bildas.

Du har fått Efient eftersom du redan haft en hjärtattack eller har instabil angina och har blivit behandlad med en metod som öppnar tilltäppta artärer i hjärtat. Du kan också ha fått en eller flera stentar insatta för att hålla öppen en tilltäppt eller trång artär som försörjer hjärtat med blod. Efient minskar risken för att du ska få en ny hjärtattack eller slaganfall eller att dö till följd av en blodpropp i blodkärlen. Läkaren har också förskrivit att du ska ta acetylsalicylsyra, som är ett annat trombocythämmande medel.

2. Vad du behöver veta innan du tar Efient

Ta inte Efient

- om du är allergisk (överkänslig) mot prasugrel eller mot något av övriga innehållsämnen i Efient. En allergisk reaktion yttrar sig som utslag på huden, klåda, svullnad i ansikte eller läppar eller andfåddhet. Om detta har hänt dig, kontakta **omedelbart** din läkare.
- om du har någon sjukdom som orsakar blödning till exempel blödning från mage eller tarm.
- om du någon gång haft slaganfall eller transitorisk ischemisk attack (TIA).
- om du har allvarlig leversjukdom.

Varningar och försiktighet

• **Innan du tar Efient:**

Tala med läkare innan du tar Efient

Tala om för din läkare innan du tar Efient om något av nedanstående passar in på dig:

- om du har en ökad risk för blödning till exempel:
 - är 75 år eller äldre. Din läkare ska förskriva en daglig dos på 5 mg eftersom risken för blödning är större hos patienter över 75 år.
 - en nyligen inträffad, allvarlig skada.
 - nyligen genomgått operation (inklusive vissa tandkirurgiska ingrepp).
 - nyligen inträffad eller återkommande blödning från mage eller tarm (t ex magsår, polyper i tjocktarmen).
 - kroppsvikt under 60 kg. Din läkare ska förskriva en daglig dos på 5 mg om du väger mindre än 60 kg.
 - njursjukdom eller leverproblem som inte anses som allvarliga.
 - tar vissa typer av läkemedel (se ”Intag av andra läkemedel” nedan).
 - planerad operation (inklusive vissa tandkirurgiska ingrepp) inom de närmaste sju dagarna. Din läkare kan vilja att du slutar ta Efient tillfälligt på grund av risken för blödning.
- om du har haft allergiska reaktioner (överkänslighet) mot klopidogrel eller något annat trombocythämmande medel bör du tala om det för din läkare innan du påbörjar behandling med Efient. Om du tar Efient och upplever allergiska reaktioner som till exempel utslag, klåda, svullet ansikte, svullna läppar eller andningssvårigheter bör du informera din läkare **omedelbart**.

• **När du tar Efient:**

Du bör informera din läkare omedelbart om du får en sjukdom som kallas trombotisk trombocytopen purpura (eller TTP) som medför feber och blödningar under huden som yttrar sig som röda knappålsstora prickar, med eller utan oförklarlig extrem trötthet, förvirring, gulfärgning av hud eller ögon (gulsot) (se avsnitt 4 Eventuella biverkningar).

Barn och ungdomar

Efient får inte användas av barn eller ungdomar under 18 år.

Andra läkemedel och Efient

Tala om för läkare eller apotekspersonal om du tar, nyligen har tagit eller kan tänkas ta andra läkemedel, även receptfria sådana, kosttillskott och naturläkemedel.

Särskilt viktigt är det att tala om för läkaren om du behandlas med:

- klopidogrel (ett trombocythämmande medel)
- warfarin (medel mot koagulation)
- icke-steroida antiinflammatoriska läkemedel för smärta och feber (som t ex ibuprofen, naproxen, etoricoxib).

Om dessa läkemedel intas tillsammans med Efient kan de öka risken för blödning.

Berätta för din läkare om du tar morfin eller andra opioider (för behandling av svår smärta).

Ta endast sådana läkemedel tillsammans med Efient, som din läkare sagt att du kan använda.

Graviditet och amning

Tala om för din läkare om du blir gravid eller försöker bli gravid under tiden du tar Efient. Du ska använda Efient endast efter att ha diskuterat med din läkare möjliga fördelar för dig och eventuella risker för fostret.

Om du är gravid eller ammar, tror att du kan vara gravid eller planerar att skaffa barn, rådfråga läkare eller apotekspersonal innan du tar detta läkemedel.

Körförmåga och användning av maskiner

Det är inte troligt att Efient påverkar körförmåga eller användning av maskiner.

Efient innehåller laktos. Om du inte tål vissa sockerarter, bör du kontakta din läkare innan du tar denna medicin.

3. Hur du tar Efient

Ta alltid detta läkemedel enligt läkarens anvisningar. Rådfråga läkare eller apotekspersonal om du är osäker.

Vanlig dos är 10 mg en gång om dagen. Du kommer att påbörja behandlingen med en engångsdos på 60 mg. Om du väger mindre än 60 kg eller är äldre än 75 år är dosen 5 mg Efient per dag. Din läkare kommer även att tala om att du ska ta acetylsalicylsyra och hur stor dos du ska ta (vanligen mellan 75 mg och 325 mg dagligen).

Du kan ta Efient oberoende av måltid. Ta dosen vid ungefär samma tid varje dag. Bryt eller krossa inte tablettarna.

Det är viktigt att tala om för din läkare, tandläkare och apotekspersonal att du tar Efient.

Om du har tagit för stor mängd av Efient

Kontakta din läkare eller sjukhus omedelbart, eftersom det finns risk för svår blödning. Visa läkaren din förpackning av Efient.

Om du har glömt att ta Efient

Om du har glömt att ta din dagliga dos, ta Efient när du kommer på det. Om du inte har kommit ihåg att ta Efient på hela dagen, ta då bara den vanliga dosen nästa dag. Ta inte dubbel dos för att kompensera för glömd dos. Du kan kontrollera vilken dag du sist tog en tablett på blisterförpackningen (gäller förpackningsstorlek 14, 28, 56, 84, och 98) där veckans dagar finns markerade.

Om du slutar att ta Efient

Avbryt inte behandlingen med Efient utan att rådfråga din läkare, om du slutar ta Efient för tidigt är risken för att du ska få en hjärtattack större.

Om du har ytterligare frågor om detta läkemedel kontakta läkare eller apotekspersonal.

4. Eventuella biverkningar

Liksom alla läkemedel kan detta läkemedel orsaka biverkningar men alla användare behöver inte få dem.

Kontakta din läkare **omedelbart** om du observerar något av följande:

- Plötslig känsellöshet eller svaghet i arm, ben eller ansikte, speciellt om endast ena sidan av kroppen drabbas
- Plötslig förvirring, svårigheter att tala eller förstå andra
- Plötsliga svårigheter att gå eller hålla balansen eller koordinationssvårigheter
- Plötslig yrsel eller plötslig stark huvudvärk utan någon känd anledning.

Alla de ovan angivna reaktionerna kan vara tecken på ett slaganfall (stroke). Stroke är en mindre vanlig biverkning av Efient hos patienter som aldrig har haft stroke eller transitorisk ischemisk attack (TIA).

Du ska också kontakta din läkare **omedelbart** om du observerar något av följande:

- Feber och blödningar under huden som yttrar sig som röda knappålsstora prickar, med eller utan oförklarlig extrem trötthet, förvirring, guldfärgning av hud eller ögon (gulsot) (se avsnitt 2 ”Vad du behöver veta innan du tar Efient”)
- Utslag, klåda eller svullet ansikte, svullna läppar, svullen tunga eller andningssvårigheter. Detta kan vara tecken på en allvarlig allergisk reaktion (se avsnitt 2 ”Vad du behöver veta innan du tar Efient”)

Tala **snarast** om för din läkare om du observerar något av följande:

- Blod i urinen
- Blödning från ändtarmen, blod i avföringen eller svart avföring
- Blödning som inte går att stoppa till exempel från ett skärsår

Alla de ovan angivna reaktionerna kan vara tecken på blödning som är den vanligaste biverkningen av Efient. Allvarlig blödning kan vara livshotande, men är mindre vanlig.

Vanliga biverkningar (kan påverka upp till 1 av 10 användare)

- Blödning från mage eller tarm
- Blödning från kanylens insticksställe
- Näsblödning
- Hudutslag
- Små röda blåmärken på huden (ekkymos)
- Blod i urinen
- Blödning under huden vid ett injektionsställe, eller i en muskel som ger svullnad (hematom)
- Lågt värde på hemoglobin eller antal röda blodkroppar (anemi)
- Blåmärken.

Mindre vanliga biverkningar (kan påverka upp till 1 av 100 användare)

- Allergiska reaktioner (utslag, klåda, svullna läppar/tunga eller andningssvårigheter)
- Spontan blödning från öga, ändtarm, tandkött eller i buken omkring de inre organen
- Blödning efter operation
- Blodig upphostning
- Blod i avföring.

Sällsynta biverkningar (kan påverka upp till 1 av 1 000 användare)

- Lågt antal röda blodkroppar
- Blödning under huden som ger svullnad (subkutant hematom).

Rapportering av biverkningar

Om du får biverkningar, tala med läkare eller apotekspersonal. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Du kan också rapportera biverkningar direkt via [det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V](#). Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om läkemedels säkerhet.

5. Hur Effient ska förvaras

Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.

Används före utgångsdatum som anges på blisterförpackningen efter EXP och på ytterkartongen efter Utg.dat.. Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.

Förvaras i originalförpackningen. Luft- och fukt känsligt.

Läkemedel ska inte kastas i avloppet eller bland hushållsavfall. Fråga apotekspersonalen hur man kastar läkemedel som inte längre används. Dessa åtgärder är till för att skydda miljön.

6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

Innehållsdeklaration

Den aktiva substansen är prasugrel.

Effient 10 mg: En tablett innehåller 10 mg prasugrel (som hydroklorid).

Effient 5 mg: En tablett innehåller 5 mg prasugrel (som hydroklorid).

Övriga innehållsämnen är mikrokristallinsk cellulosa, mannitol (E421), kroskarmellosnatrium, hypromellos (E464), magnesiumstearat, laktosmonohydrat, titandioxid (E171), triacetin (E1518), röd järnoxid (endast 10 mg tablett) (E172), gul järnoxid (E172) och talk.

Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

Effient 10 mg: tablett är beige och sexkantig med ”10 MG” präglad på ena sidan och ”4759” på den andra.

Effient 5 mg: tablett är gul och sexkantig med ”5 MG” präglad på ena sidan och ”4760” på den andra.

Effient finns tillgänglig i följande förpackningar: 14, 28, 30, 56, 84 och 98 tabletter.

Eventuellt kommer inte alla förpackningar att marknadsföras.

Innehavare av godkännande för försäljning

Daiichi Sankyo Europe GmbH

Zielstattstrasse 48

81379 München

Tyskland

Tillverkare

Lilly S.A.

Avda. de la Industria 30

28108 Alcobendas

Madrid

Spanien

För ytterligare upplysningar om detta läkemedel, kontakta ombudet för innehavaren av godkännandet för försäljning:

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

Denna bipacksedel ändrades senast {MM/ÅÅÅÅ}

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats <http://www.ema.europa.eu>.

BILAGA IV

VETENSKAPLIGA SLUTSATSER OCH SKÄL TILL ÄNDRING AV VILLKOREN FÖR GODKÄNNANDENA FÖR FÖRSÄLJNING

Vetenskapliga slutsatser

Med hänsyn till PRAC:s utredningsprotokoll om den periodiska säkerhetsrapporten (de periodiska säkerhetsrapporterna) för prasugrel är CHMP:s slutsatser följande:

Data från studier med patienter med hjärtinfarkt med ST-höjning och friska individer uppvisade en generell fördröjd och reducerad effekt av och/eller minskad exponering av prasugrel under de två första timmarna efter samtidig administration av morfin. Interaktionen försvann inom 1 dag. Liknande resultat har setts för klopidogrel och tikagrelor. Den föreslagna mekanismen för denna interaktion är att opioiden fördröjer gastrisk ventrikulär tömning och därigenom minskar absorptionen av prasugrel. Detta är en välkänd effekt av morfin, men denna interaktion anses kliniskt relevant, eftersom smärtstillande behandling med morfin och hämning av trombocytfunktionen, med exempelvis P2Y12-hämmare kan användas vid akut hjärtinfarkt. Några av de ovanstående studierna föreslog att intravenösa droger kan vara nödvändiga om morfin administreras och snabb P2Y12-inhibering anses vara avgörande. Baserat på den data som presenterats, anses en uppdatering av sektion 4.5 i produktresumén relevant.

Skäl att ändra villkoren för godkännandet för försäljning

Baserat på de vetenskapliga slutsatserna för prasugrel anser CHMP att nytta-riskförhållandet för läkemedlet (läkemedlen) som innehåller prasugrel är oförändrat under förutsättning att de föreslagna ändringarna görs i produktinformationen.

CHMP rekommenderar att villkoren för godkännandet för försäljning ändras.