

LIITE I
VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Prasugrel Mylan 5 mg kalvopäällysteiset tabletit
Prasugrel Mylan 10 mg kalvopäällysteiset tabletit

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Prasugrel Mylan 5 mg:

Jokainen tabletti sisältää prasugreelibesilaattia, joka vastaa 5 mg prasugreelia.

Prasugrel Mylan 10 mg:

Jokainen tabletti sisältää prasugreelibesilaattia, joka vastaa 10 mg prasugreelia.

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan

Jokainen tabletti sisältää 0,016 mg auringonlaskunkeltaista FCF-alumiinilakkaa (E110).

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Kalvopäällysteinen tabletti (tabletti).

Prasugrel Mylan 5 mg:

Keltainen, kalvopäällysteinen, kapselinmuotoinen, kaksoiskupera tabletti kooltaan 8,15 mm × 4,15 mm, jonka toisella puolella on merkintä ”M” ja toisella puolella kohomerkintä ”PH3”.

Prasugrel Mylan 10 mg:

Beige, kalvopäällysteinen, kapselinmuotoinen, kaksoiskupera tabletti kooltaan 11,15 mm × 5,15 mm, jonka toisella puolella on merkintä ”M” ja toisella puolella kohomerkintä ”PH4”.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Prasugrel Mylan on tarkoitettu käytettäväksi yhdessä asetyyლისalisyylihapon (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

Prasugrel Mylan -hoito tulee aloittaa yhdellä 60 mg:n aloitusannoksella, minkä jälkeen hoitoa jatketaan 10 mg:n 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). Prasugrel Mylan -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 Prasugrel Mylan -hoidon) ennenaikainen lopettaminen voi suurentaa potilaan perussairaudesta johtuvaa tromboosin, sydäninfarktin tai kuoleman riskiä. On suositeltavaa jatkaa hoitoa 12 kuukauden ajan, ellei Prasugrel Mylan -hoidon lopettaminen ole kliinisesti aiheellista (ks. kohdat 4.4 ja 5.1).

75-vuotiaat ja sitä vanhemmat potilaat

Prasugrel Mylan -hoitoa ei yleisesti ottaen suositella ≥ 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

Prasugrel Mylan -hoito tulee aloittaa yhdellä 60 mg:n aloitusannoksella, minkä jälkeen sitä jatketaan 5 mg:n annoksella kerran vuorokaudessa. 10 mg:n ylläpitoannosta ei suositella, sillä 10 mg:n annoksia kerran vuorokaudessa käytettäessä < 60 kg painavien potilaiden altistus prasugreelin aktiiviselle metaboliitille ja heidän verenvuotoriskinsä ovat suuremmat kuin ≥ 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). Prasugrel Mylan on vasta-aiheinen potilaille, joilla on vaikea maksan vajaatoiminta (Child–Pugh luokka C).

Pediatriset potilaat

Prasugrel Mylan -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

Prasugrel Mylan on tarkoitettu käytettäväksi suun kautta. Prasugrel Mylan voidaan ottaa ruoan kanssa tai ilman ruokaa. Vaikutus saattaa alkaa nopeimmin, jos 60 mg:n aloitusannos prasugreelia otetaan tyhjään mahaan (ks. kohta 5.2). Tabletteja ei saa murskata tai jakaa.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

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 prasugreeli- ja ASA-hoitoa, TIMI-kriteerien mukaisten suurten ja pienten verenvuotojen riskin todettiin olevan suurentunut. Näin ollen prasugreelihoitoa suuren verenvuotoriskin potilailla

tulee harkita vain, jos iskeemisten tapahtumien ehkäisyn etujen arvioidaan ylittävän vakavien verenvuotojen riskin. Tämä koskee etenkin seuraavia potilasryhmiä:

- ≥ 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:n ylläpitoannosta. Heillä tulee käyttää 5 mg:n ylläpitoannosta.
- potilaat, jotka käyttävät samanaikaisesti verenvuotoriskiä potentiaalisesti suurentavia lääkevalmisteita, kuten oraalisia antikoagulantteja, klopidooreelia, NSAID-lääkkeitä tai fibrinolyyttejä.

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

Prasugrel Mylan -hoidon käyttö ≥ 75 -vuotiaille potilaille ei yleisesti ole suositeltavaa, ja sitä tulee käyttää näille potilaille vain, jos hoitavan lääkärin tekemä huolellinen, potilaskohtainen hyöty-riskiarvio viittaa siihen, että iskeemisten tapahtumien ehkäisyn edut ylittävät vakavien verenvuotojen riskin. Vaiheen III kliinisessä tutkimuksessa näiden potilaiden verenvuotoriski (myös kuolemaan johtavien verenvuotojen riski) oli suurempi kuin < 75 -vuotiaille. Jos näille potilaille määrätään Prasugrel Mylan -hoitoa, tulee käyttää pienempää 5 mg:n ylläpitoannosta. 10 mg:n 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).

Aloituserännoksen ajankohtaan liittyvä verenvuotoriski potilailla, joilla on sydäninfarkti ilman ST-segmentin 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 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 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 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 elektiiivistä leikkausta eikä trombosyyttiaggregaatiota estävää vaikutusta toivota, Prasugrel Mylan -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 jos kiireiseen ohitusleikkaukseen joutuminen on mahdollista.

Yliherkkyys, muun muassa angioedeema

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

Tromboottinen trombosytopeeninen purppura (TTP)

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

Morfiini ja muut opioidit

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

Prasugrel Mylan 5 mg sisältää natriumia

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per tabletti eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

Prasugrel Mylan 10 mg sisältää auringonlaskunkeltaista FCF-alumiinilakkaa (E110) ja natriumia

Auringonlaskunkeltainen FCF-alumiinilakka on atsoväriaine, joka saattaa aiheuttaa allergisia reaktioita. Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per tabletti eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Varfariini

Prasugrel Mylan -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).

Steroideihin kuulumattomat tulehduskipulääkkeet (NSAID-lääkkeet)

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

Prasugrel Mylan -hoitoa voidaan käyttää samanaikaisesti CYP450-entsyymien välityksellä metaboloituvien lääkkeiden (myös statiinien) tai niitä indusoivien tai inhiboivien lääkkeiden kanssa. Prasugrel Mylan -hoitoa voidaan myös käyttää samanaikaisesti ASAn, hepariinin, digoksiinin ja mahan pH-arvoa suurentavien lääkevalmisteiden (mm. protonipumpun estäjien ja H₂-reseptorisalpaajien) kanssa. Spesifisiä yhteisvaikutustutkimuksia ei ole tehty, mutta prasugreelihoitoa 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 Prasugrel Mylan -hoitoon:

Asetyylisalisyylihappo

Prasugrel Mylan -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 merkitsevästi prasugreelin trombosyyttiaggregaatiota estävään vaikutukseen. Prasugreeli ei myöskään muuttanut merkitsevästi hepariinin vaikutusta koagulaatioparametreihin. Näin ollen molempia lääkevalmisteita voidaan käyttää samanaikaisesti. Verenvuotoriski saattaa suurentua, jos Prasugrel Mylan -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 trombosyytti-aggregaatiota estävään vaikutukseen.

Mahan pH:ta suurettavat lääkevalmisteet

Ranitidiinin (H₂-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 prasugreelihoitoon käytössä ei otettu huomioon sitä, käyttikö potilas samanaikaisesti protonipumpun estäjää tai H₂-reseptorin salpaajaa. Vaikutus saattaa alkaa nopeimmin, jos 60 mg:n 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, karbamatsipiini 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 P2Y₁₂-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 P2Y₁₂:n eston katsotaan olevan välttämätöntä, voidaan harkita parenteraalisen P2Y₁₂-estäjän käyttöä.

Prasugrel Mylan -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 Prasugrel Mylan -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 kanssa, jotka metaboloituvat yksinomaan CYP2B6-välitteisesti ja joiden terapeuttinen leveys on pieni (esim. syklofosfamidi, efavirensi).

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 Prasugrel Mylan -hoitoa tulee käyttää raskauden aikana vain, jos sen mahdollinen hyöty äidille on suurempi kuin sen mahdolliset riskit sikiölle.

Imetys

Ei tiedetä, erittykö 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 (mg/m²).

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Prasugreelilla ei ole haitallista vaikutusta ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn.

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:n 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 merkitsevästi 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: Ohitusleikkaukseen liittymättömien verenvuotojen ilmaantuvuus^a (% potilaista)

Tapahtuma	Kaikki sepelvaltimotautikohtauspotilaat		Epästabiili angina pectoris tai sydäninfarkti ilman ST-segmentin nousua		ST-nousuinfarkti	
	Prasugreeli ^b + ASA (N=6 741)	Klopidogreeli ^b + ASA (N=6 716)	Prasugreeli ^b + ASA (N=5001)	Klopidogreeli ^b + ASA (N=4980)	Prasugreeli ^b + ASA (N=1740)	Klopidogreeli ^b + ASA (N=1736)
TIMI-kriteerien mukainen suuri verenvuoto ^c	2,2	1,7	2,2	1,6	2,2	2,0

Tapahtuma	Kaikki sepelvaltimotautikohtauspotilaat		Epästabiili angina pectoris tai sydäninfarkti ilman ST-segmentin nousua		ST-nousuinfarkti	
	Prasugreeli ^b + ASA (N=6 741)	Klopidogreeli ^b + ASA (N=6 716)	Prasugreeli ^b + ASA (N=5001)	Klopidogreeli ^b + ASA (N=4980)	Prasugreeli ^b + ASA (N=1740)	Klopidogreeli ^b + ASA (N=1736)
Hengenvaarallinen ^d	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 verenvuoto ^e	0,3	0,3	0,3	0,3	0,2	0,2
Inotrooppihoitoa vaativa	0,3	0,1	0,3	0,1	0,3	0,2
Leikkaushoitoa vaativa	0,3	0,3	0,3	0,3	0,1	0,2
Verensiirron (≥ 4 yks.) vaativa	0,7	0,5	0,6	0,3	0,8	0,8
TIMI-kriteerien mukainen pieni verenvuoto ^f	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 standardihoitoja käytettiin tarvittaessa.

c Mikä tahansa kallonsisäinen tai mikä tahansa kliinisesti ilmeinen vuoto, jonka yhteydessä hemoglobiiniarvo laski ≥ 5 g/dl.

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

e Kallonsisäinen verenvuoto.

f Kliinisesti ilmeinen verenvuoto, jonka yhteydessä hemoglobiiniarvo laski ≥ 3 g/dl, mutta < 5 g/dl.

75-vuotiaat ja sitä vanhemmat 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=7 180)**	2,0 % (0,1 % johti kuolemaan) ^a	1,3 % (0,1 % johti kuolemaan)
	Prasugreeli 5 mg	Klopidogreeli 75 mg
≥ 75 v (N=2 060)**	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):

a 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)
≥ 60 kg (N=7 845)**	2,2 % (0,2 % johti kuolemaan) ^a	1,6 % (0,2 % johti kuolemaan)
	Prasugreeli 5 mg	Klopidogreeli 75 mg
< 60 kg (N=1 391)**	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):

a 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 potilaalle 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:n aloitusannos keskimäärin 4 tuntia ennen sepelvaltimoiden angiografiaa sekä 30 mg:n annos PCI-toimenpiteen aikana verrattuna siihen, että potilaille annettiin 60 mg:n 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:

Haittavaikutus	Prasugreeli ennen sepelvaltimoiden angiografiaa (N=2 037) %	Prasugreeli PCI-toimenpiteen aikana ^a (N=1 996) %
TIMI-kriteerien mukainen suuri verenvuoto ^b	1,3	0,5
Hengenvaarallinen ^c	0,8	0,2
Kuolemaan johtanut	0,1	0,0
Oireinen ICH ^d	0,0	0,0
Inotrooppihoitoa vaativa	0,3	0,2

Haittavaikutus	Prasugreeli ennen sepelvaltimoiden angiografiaa (N=2 037) %	Prasugreeli PCI-toimenpiteen aikana ^a (N=1 996) %
Leikkaushoitoa vaativa	0,4	0,1
Verensiirron (≥ 4 yks.) vaativa	0,3	0,1
TIMI-kriteerien mukainen pieni verenvuoto ^e	1,7	0,6

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

b Mikä tahansa kallonsisäinen tai mikä tahansa kliinisesti ilmeinen vuoto, jonka yhteydessä hemoglobiiniarvo laski ≥ 5 g/dl.

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

d ICH=Kallonsisäinen verenvuoto.

e Kliinisesti ilmeinen verenvuoto, jonka yhteydessä hemoglobiiniarvo laski ≥ 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

Elinjärjestelmä	Yleinen	Melko harvinainen	Harvinainen	Tuntematon
<i>Veri ja imukudos</i>	Anemia		Trombosytopenia	Tromboottinen trombosytopeninen purppura (TTP) –ks. kohta 4.4
<i>Immuunijärjestelmä</i>		Yliherkkyys, muun muassa angioedeema		
<i>Silmät</i>		Silmän verenvuoto		
<i>Verisuonisto</i>	Verenpurkaumat			
<i>Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina</i>	Nenäverenvuoto	Veriyskökset		
<i>Ruoansulatuselimistö</i>	Ruoansulatuskanavan verenvuoto	Retroperitoneaalinen verenvuoto Verenvuoto peräaukosta Veriset ulosteet Verenvuoto ikenistä		
<i>Iho ja ihonalainen kudokset</i>	Ihottuma Mustelmat			

Elinjärjestelmä	Yleinen	Melko harvinainen	Harvinainen	Tuntematon
<i>Munuaiset ja virtsatiet</i>	Hematuria			
<i>Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat</i>	Verenpurkauma verisuoni- punktion punktiokohdassa Pistokohdan verenvuoto			
<i>Vammat ja myrkytykset</i>	Kontuusiot	Toimenpiteen jälkeinen verenvuoto	Ihonalaiset verenpurkaukumat	

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 ICH*)	1,2 % (0 %:lla ICH*)
Ei (N=13 090)	0,9 % (0,2 %:lla ICH*)	1,0 % (0,3 %:lla ICH*)

* ICH = kallonsisäinen verenvuoto.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haitta-tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveydenhuollon ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta, jonka tiedot löytyvät [liitteestä V](#).

4.9 Yliannostus

Prasugrel Mylan -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: antitromboottiset aineet, 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 P2Y12. 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:n 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 tapauksissa 89 %:lla terveistä henkilöistä ja stabiilia ateroskleroosia sairastavista potilaista saavutetaan vähintään 50 %:n 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:n aloitusannos prasugreelia ja tämän jälkeen 10 mg:n 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:n aloitusannos prasugreelia. Kun ylläpitohoito lopetettiin vakaan tilan aikana, tilanteen palautumiseen lähtötilanteen tasolle kului 5 päivää.

Vaihto

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

Kliininen teho ja turvallisuus

Sepelvaltimotautikohtaus

Vaiheen III TRITON-tutkimuksessa prasugreelihoitoa verrattiin klopido greeliin, 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-nousuinfarktinkin 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 katetrintilaboratoriosta poistumisesta.

Potilaat satunnaistettiin saamaan prasugreelia (60 mg:n aloitusannos, sitten 10 mg kerran vuorokaudessa) tai klopido greelia (300 mg:n 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:n 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 kohortit ilman ST-segmentin nousua että ST-nousuinfarktin kanssa) riippui siitä, todettiiniko prasugreeli tilastollisesti merkitsevässä määrin klopidogreelia paremmaksi epästabiliin angina pectoriksen ja sydäninfarktien kohortissa ilman ST-segmentin nousua ($p < 0,05$).

Kaikkien sepelvaltimotautikohtauspotilaiden populaatio

Prasugreeli vähensi klopidogreelia tehokkaammin ensisijaisen yhdistettyjä päätetapahtumia ja etukäteen määriteltyjä toissijaisia päätetapahtumia, kuten stenttitromboosia (ks. taulukko 3). Prasugreelin edut tulivat esiin 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 % ≥ 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 prasugreelihoidolla 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 sydäninfarktten merkitsevästä vähenemisestä (ks. taulukko 3). Diabeetikoilla tutkimuksen ensisijaisessa päätetapahtumassa ja kaikissa toissijaisissa yhdistetyissä päätetapahtumissa tapahtui merkitsevää vähenemistä.

Prasugreelihoiton etujen havaittiin olevan ≥ 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

Päätetapahtumat	Prasugreeli + ASA	Klopidogreeli + ASA	Riskisuhte (HR) (95 %:n luottamusväli)	p-arvo
Kaikki sepelvaltimotautikohtauspotilaat	(N=6 813) %	(N=6 795) %		
Ensisijaiset yhdistetyt päätetapahtumat Sydän- ja verisuonisairaudesta johtuva kuolema, ei-fataali sydäninfarkti tai ei-fataali aivohalvaus	9,4	11,5	0,812 (0,732; 0,902)	< 0,001
Ensisijaiset päätetapahtumat erikseen ryhmiteltyinä				
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
Epästabiili angina pectoris / sydäninfarkti ilman ST-segmentin nousua, ensisijaiset yhdistetyt päätetapahtumat	(N=5 044) %	(N=5030) %		
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
ST-nousuinfarkti, ensisijaiset yhdistetyt päätetapahtumat	(N=1 769) %	(N=1 765) %		
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 klopidoogreelin 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:n pituisena seuranta-aikana. Stenttitromboosien vähenemistä prasugreelihoiton 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 % klopidoogreeli-ryhmässä). Prasugreeli lisäsi verenvuotoja, mutta se osoittautui silti klopidoogreelia 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 prasugreelihoitoa saanutta 1 000 potilasta kohti todettiin 22 sydäninfarktia vähemmän ja 5 muuta kuin ohitusleikkaukseen liittyvää TIMI-kriteerien mukaista suurta verenvuotoa enemmän kuin klopidoogreelia käytettäessä.

720:lla aasialaisella sepelvaltimotautikohtaus / PCI-potilaalla tehdyn farmakodynaamisen / farmakogonominen tutkimuksen tulokset osoittivat, että prasugreelilla saadaan parempi trombosyyttiaggregaation esto kuin klopidoogreelilla 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 9 326 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 klopidoogreeliin verrattuna. TIMI-kriteerien mukaisten suurten verenvuotojen (mukaan lukien hengenvaaralliset, kuolemaan johtaneet ja aivoverenvuodot (ICH)) esiintymismäärät olivat prasugreelilla ja klopidoogreelilla hoidetuilla potilailla samanlaiset. Yli 75-vuotiaat tai alle 60 kg painavat potilaat (N=3 022) satunnaistettiin 5 mg:n prasugreeli-ryhmään. Kuten < 75-vuotiailla ja ≥ 60 kg painavilla potilailla, joita hoidettiin 10 mg:lla prasugreelia, myöskään 5 mg prasugreelin ja 75 mg klopidoogreelin välillä ei havaittu eroa kardiovaskulaarisissa tapahtumissa. Suurten verenvuotojen esiintymismäärät olivat samanlaiset potilailla, joita hoidettiin 5 mg:lla prasugreelia ja joita hoidettiin 75 mg:lla klopidoogreelia. 5 mg:n prasugreeliannos sai kuitenkin aikaan suuremman verihituleiden aggregaatiota estävän vaikutuksen kuin 75 mg klopidoogreelia. Prasugreelia tulee käyttää varoen potilailla, jotka ovat ≥ 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 angiografia 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:n aloitusannos keskimäärin 4 tuntia ennen sepelvaltimoiden angiografiaa ja 30 mg:n annos PCI-toimenpiteen aikana (N=2 037) verrattuna niihin potilaisiin, jotka saivat 60 mg:n aloitusannoksen PCI-toimenpiteen aikana (N=1 996). Prasugreeli ei merkittävästi vähentänyt yhdistetyn päävastemuuttujan, sydän- ja verisuonitautikuolemien, sydäninfarktien, aivohalvausten, 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 epästabili 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).

Pediatriiset 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 inaktiivisiksi 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 terapeutisen annosvälin alueella. Terveillä henkilöillä tehdyssä tutkimuksessa runsasrasvainen, runsasenergiainen ateria ei vaikuttanut aktiivisen metaboliitin AUC-arvoon, mutta pienensi sen C_{max} -arvoa 49 % ja pidensi C_{max} -arvon saavuttamiseen kulunutta aikaa (T_{max}) 0,5 tunnista 1,5 tuntiin. TRITON-tutkimuksessa prasugreeli voitiin ottaa ruoan kanssa tai ilman. Prasugreeli 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-välitteisesti. Aktiivinen metaboliitti metaboloituu edelleen kahdeksi inaktiiviseksi yhdisteeksi S-metyloitumalla tai konjugoitumalla kysteiinin 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 prasugreelihoitoa 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 merkittävästi prasugreelin farmakokinetiikkaan eikä sen trombosyyttiaggregaatiota estävään vaikutukseen. Suuressa vaiheen III kliinisessä tutkimuksessa aktiivisen metaboliitin arvioitu keskimääräinen altistus (AUC) oli hyvin iäkkäillä potilailla (ikä ≥ 75 v) 19 % suurempi kuin < 75 -vuotiailla. Prasugreelin käytössä ≥ 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 ≥ 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:n 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

Annosmuutokset eivät ole tarpeen munuaisten vajaatoimintapotilailla eivätkä potilailla, joilla on loppuvaiheen munuaisten vajaatoiminta. Prasugreelin farmakokinetiikka ja sen trombosyyttiaggregaatiota estävä vaikutus ovat keskivaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla (GFR $30 < 50$ ml/min/1,73 m²) 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 ≥ 60 kg:n 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:n painoisilla potilailla, jotka saivat 5 mg prasugreelia, oli 38 % matalampi kuin ≥ 60 kg ja 10 mg prasugreelia saaneilla potilailla. Verihiutaleiden aggregaatiota estävä vaikutus oli samanlainen sekä 5 mg:lla että 10 mg:lla.

Etninen alkuperä

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:n 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.

Pediatriiset potilaat:

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

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Prekliiniset tiedot tavanomaisista turvallisuusfarmakologisista tutkimuksista, toistuvaisannostutkimuksista 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/m²:n 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/m²:n 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 verenkierron tavattavien metaboliittien pitoisuuksiin plasmassa). Kasvaimia (maksadenoomia) 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

Krospovidoni

Kolloidinen vedetön piioksidi

Magnesiumstearaatti

Kalvopäällyste

Polyvinyylialkoholi

Talkki

Titaanidioksidi (E171)

Glyserolimonokaprylokapraatti

Natriumlauryylisulfaatti

Keltainen rautaoksidi (E172)

Auringonlaskunkeltainen FCF-alumiinilakka (E110) [vain Prasugrel Mylan 10 mg]

Rautaoksidi, punainen (E172) [vain Prasugrel Mylan 10 mg]

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

24 kuukautta.

6.4 Säilytystä koskevat erityisolosuhteet

Prasugrel Mylan 5 mg:

Säilytä alle 30 °C:n lämpötilassa. Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä kosteudelle.

Prasugrel Mylan 10 mg:

HDPE-purkki: Säilytä alle 25 °C:n lämpötilassa. Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä kosteudelle.
Läpipainopakkaus: Säilytä alle 30 °C:n lämpötilassa. Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä kosteudelle.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko

Prasugrel Mylan 5 mg:

Valkoinen läpinäkymätön HDPE-purkki, joka suljetaan valkoisella, läpinäkymättömällä, polypropyleenikierrekorkilla, ja alumiinitiviste. Jokainen purkki sisältää ”DO NOT EAT” -merkittyä kuivausainetta ja 28 tai 30 kalvopäällysteistä tablettia.

Jokaisessa kotelossa on yksi purkki.

OPA/Al/PE/kuivausaine/PE-Al -läpipainopakkaus, jossa 28, 30, 84 tai 98 kalvopäällysteistä tablettia.

Prasugrel Mylan 10 mg:

Valkoinen läpinäkymätön HDPE-purkki, joka suljetaan valkoisella, läpinäkymättömällä, polypropyleenikierrekorkilla, ja alumiinitiviste. Jokainen purkki sisältää ”DO NOT EAT” -merkittyä kuivausainetta ja 28 tai 30 kalvopäällysteistä tablettia.

Jokaisessa kotelossa on yksi purkki.

OPA/Al/PE/kuivausaine/PE-Al -läpipainopakkaus, jossa 28, 30, 84, 90 tai 98 kalvopäällysteistä tablettia.

OPA/Al/PE/kuivausaine/PE-Al yksittäispakattu läpipainopakkaus, jossa 30 x 1 tai 98 x 1 kalvopäällysteistä tablettia.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Ei erityisvaatimuksia.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Mylan Pharmaceuticals Limited

Damastown Industrial Park, Mulhuddart, Dublin 15, DUBLIN, Irlanti

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

Prasugrel Mylan 5 mg:

EU/1/18/1273/001

EU/1/18/1273/003

EU/1/18/1273/005

EU/1/18/1273/006

EU/1/18/1273/007

EU/1/18/1273/008

Prasugrel Mylan 10 mg:

EU/1/18/1273/002

EU/1/18/1273/004

EU/1/18/1273/009

EU/1/18/1273/010

EU/1/18/1273/011

EU/1/18/1273/012

EU/1/18/1273/013

EU/1/18/1273/014

EU/1/18/1273/015

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 16. toukokuuta 2018

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

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

LIITE II

- A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA(T) VALMISTAJA(T)**
- 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(T) VALMISTAJA(T)

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

McDermott Laboratories t/a Gerard Laboratories t/a Mylan Dublin
35/36 Baldoyle Industrial Estate
Grange Road
Dublin 13
Irlanti

Mylan Hungary Kft./Mylan Hungary Ltd.
Mylan utca 1
2900 Komarom
Unkari

Lääkevalmisteen painetussa pakkauselosteessa on ilmoitettava kyseisen erän vapauttamisesta vastaavan valmistusluvan haltijan nimi ja osoite.

B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET

Reseptilääke.

C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET

• Määräaikaiset turvallisuuskatsaukset

Tämän lääkevalmisteen osalta veloitteet 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 sovitujen 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 kopion.
- Sen tulisi painottaa seuraavaa:
 - Vakavat verenvuototapahtumat (mukaan lukien kuolemaan johtavat) ovat yleisempiä ≥ 75 vuotiailla sekä < 60 kg painoisilla potilailla.
 - Prasugreelihoitoa ei yleisesti suositella ≥ 75 vuotiaille potilaille.
 - Jos 75-vuotiaille tai sitä vanhemmille potilaille hoitavan lääkärin tekemän huolellisen, potilaskohtaisen hyöty-riskiarvion jälkeen 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 JA SISÄPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT
MERKINNÄT**

**5 MG:N KALVOPÄÄLLYSTEISTEN TABLETTIEN PURKIN KOTELO JA PURKIN
ETIKETTI**

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Prasugrel Mylan 5 mg kalvopäällysteiset tabletit
prasugreeli

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Jokainen tabletti sisältää prasugreelibesilaattia, joka vastaa 5 mg prasugreelia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Kalvopäällysteinen tabletti

28 kalvopäällysteistä tablettia

30 kalvopäällysteistä tablettia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Suun kautta.

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

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä alle 30 °C. Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä kosteudelle.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

Vain kotelossa:

Mylan Pharmaceuticals Limited
Damastown Industrial Park, Mulhuddart, Dublin 15, DUBLIN, Irlanti

Vain purkin etiketti:

Mylan Pharmaceuticals Limited

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/18/1273/001

EU/1/18/1273/003

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

prasugrel Mylan 5 mg

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

Vain kotelossa:

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

Vain kotelossa:

PC
SN
NN

**ULKOPAKKAUKSESSA JA SISÄPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT
MERKINNÄT**

5 MG:N KALVOPÄÄLLYSTEISTEN TABLETTIEN LÄPIPAINOPAKKAUKSEN KOTELO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Prasugrel Mylan 5 mg kalvopäällysteiset tabletit
prasugreeli

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Jokainen tabletti sisältää prasugreelibesilaattia, joka vastaa 5 mg prasugreelia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Kalvopäällysteinen tabletti

28 kalvopäällysteistä tablettia
30 kalvopäällysteistä tablettia
84 kalvopäällysteistä tablettia
98 kalvopäällysteistä tablettia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Suun kautta.

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

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä alle 30 °C. Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä kosteudelle.

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

Mylan Pharmaceuticals Limited
Damastown Industrial Park, Mulhuddart, Dublin 15, DUBLIN, Irlanti

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/18/1273/005
EU/1/18/1273/006
EU/1/18/1273/007
EU/1/18/1273/008

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**15. KÄYTTÖOHJEET****16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLE**

prasugrel Mylan 5 mg

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

Vain kotelossa:
2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

Vain kotelossa:
PC
SN
NN

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

5 MG:N KALVOPÄÄLLYSTEISTEN TABLETTIEN LÄPIPAINOPAKKAUKSEN KOTELO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Prasugrel Mylan 5 mg kalvopäällysteiset tabletit
prasugreeli

2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI

Mylan Pharmaceuticals Limited

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. MUUTA

**ULKOPAKKAUKSESSA JA SISÄPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT
MERKINNÄT**

**10 MG:N KALVOPÄÄLLYSTEISTEN TABLETTIEN PURKIN KOTELO JA PURKIN
ETIKETTI**

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Prasugrel Mylan 10 mg kalvopäällysteiset tabletit
prasugreeli

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Jokainen tabletti sisältää prasugreelibesilaattia, joka vastaa 10 mg prasugreelia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Sisältää auringonlaskunkeltaista FCF-alumiinilakkaa (E110). Katso lisätietoja pakkausselosteesta.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Kalvopäällysteinen tabletti

28 kalvopäällysteistä tablettia

30 kalvopäällysteistä tablettia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Suun kautta

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

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä alle 25 °C. Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä kosteudelle.

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

Vain kotelossa:

Mylan Pharmaceuticals Limited
Damastown Industrial Park, Mulhuddart, Dublin 15, DUBLIN, Irlanti

Vain purkin etiketti:

Mylan Pharmaceuticals Limited

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/18/1273/002

EU/1/18/1273/004

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**15. KÄYTTÖOHJEET****16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

prasugrel Mylan 10 mg

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

Vain kotelossa:

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

Vain kotelossa:

PC

SN

NN

**ULKOPAKKAUKSESSA JA SISÄPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT
MERKINNÄT**

10 MG:N KALVOPÄÄLLYSTEISTEN TABLETTIEN LÄPIPAINOPAKKAUKSEN KOTELO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Prasugrel Mylan 10 mg kalvopäällysteiset tabletit
prasugreeli

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Jokainen tabletti sisältää prasugreelibesilaattia, joka vastaa 10 mg prasugreelia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Sisältää auringonlaskunkeltaista FCF-alumiinilakkaa (E110). Katso lisätietoja pakkausselosteesta.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Kalvopäällysteinen tabletti

28 kalvopäällysteistä tablettia
30 kalvopäällysteistä tablettia
30 x 1 kalvopäällysteistä tablettia
84 kalvopäällysteistä tablettia
90 kalvopäällysteistä tablettia
90 x 1 kalvopäällysteistä tablettia
98 kalvopäällysteistä tablettia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Suun kautta.

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

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä alle 30 °C. Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä kosteudelle.

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

Mylan Pharmaceuticals Limited
Damastown Industrial Park, Mulhuddart, Dublin 15, DUBLIN, Irlanti

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/18/1273/009
EU/1/18/1273/010
EU/1/18/1273/011
EU/1/18/1273/012
EU/1/18/1273/013
EU/1/18/1273/014
EU/1/18/1273/015

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**15. KÄYTTÖOHJEET****16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

prasugrel Mylan 10 mg

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

Vain kotelossa:
2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

Vain kotelossa:

PC

SN

NN

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

10 MG:N KALVOPÄÄLLYSTEISTEN TABLETTIEN LÄPIPAINOPAKKAUKSEN KOTELO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Prasugrel Mylan 10 mg kalvopäällysteiset tabletit
prasugreeli

2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI

Mylan Pharmaceuticals Limited

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. MUUTA

B. PAKKAUSSELOSTE

Pakkausseloste: Tietoa käyttäjälle

Prasugrel Mylan 5 mg kalvopäällysteiset tabletit Prasugrel Mylan 10 mg kalvopäällysteiset tabletit prasugreeli

Lue tämä pakkausseloste huolellisesti, ennen kuin aloitat lääkkeen ottamisen, 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 haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:

1. Mitä Prasugrel Mylan on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat Prasugrel Mylania
3. Miten Prasugrel Mylania otetaan
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Prasugrel Mylanin säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

1. Mitä Prasugrel Mylan on ja mihin sitä käytetään

Prasugrel Mylan, joka sisältää vaikuttavana aineena prasugreelia, on verihiiutaleiden toimintaa estävä lääke. Verihiiutaleet ovat hyvin pieniä verisoluja. Kun verisuoneen tulee vaurio, esimerkiksi haava, verihiiutaleet kasaantuvat yhteen ja saavat veren hyytymään. Verihiiutaleilla 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.

Prasugrel Mylan estää verihiiutaleita tarttumasta toisiinsa ja pienentää näin verihyytymien ja -tulpkien riskiä.

Sinulle on määrätty Prasugrel Mylan -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. Prasugrel Mylan -hoito pienentää uuteen sydänkohtaukseen, aivohalvaukseen tai kuolemaan johtavien verisuonitukosten riskiä. Lääkäri määrää sinulle myös asetyylisalisyylihappoa (esim. aspiriinia) eli toista verihiiutaleiden toimintaa estävää lääkettä.

2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat Prasugrel Mylania

Älä ota Prasugrel Mylania,

- jos olet allerginen prasugreelille tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6). 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 otat Prasugrel Mylania:**

Keskustele lääkärin kanssa, ennen kuin otat Prasugrel Mylania.

Kerro lääkärille ennen Prasugrel Mylanin 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 hammastoinenpiteitä)
 - äskettäinen tai toistuva mahan tai suoliston verenvuoto (esim. mahahaava tai paksusuolen polyypit)
 - alle 60 kg:n paino. Jos painat alle 60 kg, lääkäri määrää Prasugrel Mylan -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 hammastoinenpiteitä). Lääkäri saattaa haluta lopettaa Prasugrel Mylan -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 Prasugrel Mylan -lääkityksen. Jos kuitenkin otat Prasugrel Mylan -lääkettä ja saat allergisia reaktioita, kuten ihottumaa, kutinaa, kasvojen turvotusta, huulten turvotusta tai hengästymistä, kerro asiasta **välittömästi** lääkärillesi.
- **Kun otat Prasugrel Mylan -valmistetta:**

Sinun pitää kertoa välittömästi lääkärillesi, jos sinulle kehittyy tromboottinen trombosytopeninen 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

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

Muut lääkevalmisteet ja Prasugrel Mylan

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 tulehduskivulääkkeitä kipuun ja kuumeeseen (esim. ibuprofeeni, naprokseeni ja etorikoksibi).

Näiden lääkkeiden ja Prasugrel Mylanin samanaikainen käyttö saattaa suurentaa verenvuotojen riskiä.

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

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

Raskaus ja imetys

Jos olet raskaana tai imetät, epäilet olevasi raskaana tai jos suunnittelet lapsen hankkimista, kysy lääkäriltä neuvoa ennen tämän lääkkeen käyttöä.

Kerro lääkärille, jos tulet tai yrität tulla raskaaksi Prasugrel Mylan -hoidon aikana. Käytä Prasugrel Mylan -hoitoa vain siinä tapauksessa, että olet keskustellut lääkärin kanssa hoidon eduista ja sen mahdollisista riskeistä sikiölle.

Jos imetät, kysy lääkäriltä tai apteekista neuvoa ennen minkään lääkkeen käyttöä raskauden tai imetyksen aikana.

Ajaminen ja koneiden käyttö

Prasugrel Mylan ei todennäköisesti vaikuta ajokykyyn eikä koneiden käyttökykyyn.

Prasugrel Mylan 5 mg sisältää natriumia

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per tabletti eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

Prasugrel Mylan 10 mg sisältää auringonlaskunkeltaista FCF-alumiinilakkaa (E110) ja natriumia

Auringonlaskunkeltainen FCF-alumiinilakka on väriaine, joka saattaa aiheuttaa allergisia reaktioita. Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per tabletti eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

3. Miten Prasugrel Mylania otetaan

Ota tätä Prasugrel Mylania juuri siten kuin lääkäri on määrännyt. Tarkista ohjeet lääkäriltä tai apteekista, jos olet epävarma.

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

Prasugrel Mylan 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 Prasugrel Mylanin käytöstä.

Jos otat enemmän Prasugrel Mylania kuin sinun pitäisi

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

Jos unohdat ottaa Prasugrel Mylania

Jos unohdat ottaa päivittäisen annoksen tavanomaiseen aikaan, ota Prasugrel Mylan heti, kun muistat. Jos et muista ottaa Prasugrel Mylan -annosta koko päivänä, ota tavanomainen Prasugrel Mylan -annos seuraavana päivänä. Älä ota kahta annosta samana päivänä.

Jos lopetat Prasugrel Mylanin ottamisen:

Älä lopeta Prasugrel Mylanin käyttöä keskustelematta siitä ensin lääkärin kanssa: jos lopetat Prasugrel Mylanin 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 Prasugrel Mylan -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 otat Prasugrel Mylania)
- ihottuma, kutina, kasvojen turvotus, huulten/kielen turvotus tai hengästyminen. Nämä voivat olla oireita vaikeasta yliherkkyydestä (ks. kohta 2 Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat Prasugrel Mylania).

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 Prasugrel Mylanin 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 jotkin haittavaikutukset ovat vakavia tai jos huomaat muita kuin tässä pakkausselosteessa lueteltuja haittavaikutuksia, kerro asiasta lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle. Voit ilmoittaa

haittavaikutuksista myös suoraan kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta, joka on lueteltu [liitteessä V](#). Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

5. Prasugrel Mylanin säilyttäminen

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä tätä lääkettä purkissa ja pakkauksessa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän ”EXP” jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.

Prasugrel Mylan 5 mg: Säilytä alle 30 °C:n lämpötilassa. Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä kosteudelle.

Prasugrel Mylan 10 mg: Säilytä alle 25 °C:n lämpötilassa. Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä kosteudelle.

Vain läpipainopakkaus: Säilytä alle 30 °C:n lämpötilassa. Säilytä alkuperäispakkauksessa. 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 Prasugrel Mylan sisältää

– Vaikuttava aine on prasugreeli.

Prasugrel Mylan 5 mg: Jokainen tabletti sisältää prasugreelibesilaattia, joka vastaa 5 mg prasugreelia.

Prasugrel Mylan 10 mg: Jokainen tabletti sisältää prasugreelibesilaattia, joka vastaa 10 mg prasugreelia.

– Muut aineet ovat seuraavat:

Prasugrel Mylan 5 mg: mikrokiteinen selluloosa, mannitoli, krospovidoni, vedetön kolloidinen piidioksidi, magnesiumstearaatti, polyvinyylialkoholi, talkki, titaanidioksidi (E171), glyserolimonokaprylokapaatti, natriumlauryylisulfaatti, keltainen rautaoksidi (E172).

Prasugrel Mylan 10 mg: mikrokiteinen selluloosa, mannitoli, krospovidoni, vedetön kolloidinen piidioksidi, magnesiumstearaatti, polyvinyylialkoholi, talkki, titaanidioksidi (E171), glyserolimonokaprylokapaatti, natriumlauryylisulfaatti, keltainen rautaoksidi (E172), auringonlaskunkeltainen FCF-alumiinilakka (E110) (ks. kohta 2, Prasugrel Mylan 10 mg sisältää auringonlaskunkeltaista FCF-alumiinilakkaa), punainen rautaoksidi (E172).

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoost

Prasugrel Mylan 10 mg:n kalvopäällysteiset tabletit ovat beigejä, kalvopäällysteisiä, kapselinmuotoisia, kaksoiskuperia tabletteja kooltaan 11,15 mm × 5,15 mm, joiden toisella puolella on kohomerkinä ”PH4” ja toisella puolella merkintä ”M”.

Tämä lääkevalmiste on saatavilla muovipurkeissa, jotka sisältävät kuivausainetta ja 28 tai 30 kalvopäällysteistä tablettia ja läpipainopakkauksissa, joissa on 28, 30, 84, 90 tai 98 kalvopäällysteistä tablettia ja yksittäispakatuissa läpipainopakkauksissa, joissa on 30 x 1 ja 90 x 1 kalvopäällysteistä tablettia.

Prasugrel Mylan 5 mg:n kalvopäällysteiset tabletit ovat keltaisia, kalvopäällysteisiä, kapselinmuotoisia, kaksoiskuperia tabletteja kooltaan 8,15 mm × 4,15 mm, joiden toisella puolella on kohomerkinä ”PH3” ja toisella puolella merkintä ”M”.

Tämä lääkevalmiste on saatavilla muovipurkeissa, jotka sisältävät kuivausainetta ja 28 tai 30 kalvopäällysteistä tablettia ja läpipainopakkausissa, joissa on 28, 30, 84 tai 98 kalvopäällysteistä tablettia.

Älä syö äläkä poista kuivausainetta, jota purkki sisältää.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

Myyntiluvan haltija

Mylan Pharmaceuticals Limited
Damastown Industrial Park, Mulhuddart, Dublin 15, DUBLIN, Irlanti

Valmistaja

Mylan Hungary Kft
Mylan utca 1, Komárom, 2900, Unkari

McDermott Laboratories Limited t/a Gerard Laboratories
35/36 Baldoyle Industrial Estate, Grange State, Dublin 13, Irlanti

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja.

België/Belgique/Belgien

Mylan bvba/sprl
Tél/Tel: + 32 (0)2 658 61 00

България

Майлан ЕООД
Тел: +359 2 44 55 400

Česká republika

Mylan Healthcare CZ s.r.o
Tel: + 420 222 004 400

Danmark

Viartis ApS
Tlf: +45 28 11 69 32

Deutschland

Viartis Healthcare GmbH
Tel: +49 800 0700 800

Eesti

BGP Products Switzerland GmbH
Eesti filiaal
Tel: + 372 6363 052

Ελλάδα

Generics Pharma Hellas ΕΠΕ
Τηλ: +30 210 993 6410

España

Viartis Pharmaceuticals, S.L.U.
Tel: + 34 900 102 712

Lietuva

Mylan Healthcare UAB
Tel: +370 5 205 1288

Luxembourg/Luxemburg

Mylan bvba/sprl
Tel: + 32 (0)2 658 61 00
België/Belgique/Belgien

Magyarország

Mylan EPD Kft
Tel: + 36 1 465 2100

Malta

V.J. Salomone Pharma Ltd
Tel: + 356 21 22 01 74

Nederland

Mylan BV
Tel: +31 (0)20 426 3300

Norge

Viartis AS
Tlf: + 47 66 75 33 00

Österreich

Arcana Arzneimittel GmbH
Tel: +43 1 416 2418

Polska

Mylan Healthcare Sp. z.o.o.
Tel: + 48 22 546 64 00

France

Viatriis Santé
Tél. : +33 4 37 25 75 00

Hrvatska

Mylan Hrvatska d.o.o.
Tel: +385 1 23 50 599

Ireland

Mylan Ireland Limited
Tel: +353 1 8711600

Ísland

Icepharma hf
Sími: +354 540 8000

Italia

Mylan Italia S.r.l.
Tel: + 39 02 612 46921

Κύπρος

Varnavas Hadjipanayis Ltd
Τηλ: +357 2220 7700

Latvija

Mylan Healthcare SIA
Tel: +371 676 055 80

Portugali

Mylan, Lda.
Tel: + 351 21 412 72 56

România

BGP Products SRL
Tel: + 40 372 579 000

Slovenija

Mylan Healthcare d.o.o.
Tel: + 386 1 23 63 180

Slovenská republika

Viatriis Slovakia s.r.o.
Tel: +421 2 32 199 100

Suomi/Finland

Viatriis Oy
Puh/Tel: + 358 20 720 9555

Sverige

Viatriis AB
Tel: + 46 (0)8 630 19 00

United Kingdom (Northern Ireland)

Mylan IRE Healthcare Limited
Tel: +353 18711600

Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi {KK.VVVV}.

Muut tiedonlähteet

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