

VEDLEGG I
PREPARATOMTALE

1. LEGEMIDLETS NAVN

Prasugrel Mylan 5 mg tabletter, filmdrasjerte
Prasugrel Mylan 10 mg tabletter, filmdrasjerte

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Prasugrel Mylan 5 mg: Hver tablett inneholder prasugrelbesilat tilsvarende 5 mg prasugrel.

Prasugrel Mylan 10 mg:

Hver tablett inneholder prasugrelbesilat tilsvarende 10 mg prasugrel.

Hjelpestoff med kjent effekt

Hver tablett inneholder 0,016 mg paraoransje (E110).

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Tablett, filmdrasjert (tablett).

Prasugrel Mylan 5 mg:

En gul, filmdrasjert, kapselformet, bikonveks tablett med dimensjonene 8,15 mm × 4,15 mm, preget med "PH3" på den ene siden og "M" på den andre siden.

Prasugrel Mylan 10 mg:

En beige, filmdrasjert, kapselformet, bikonveks tablett med dimensjonene 11,15 mm × 5,15 mm, preget med "PH4" på den ene siden av tablett og "M" på den andre siden.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikasjoner

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

For ytterligere informasjon henvises til pkt. 5.1.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dosering

Voksne

Prasugrel Mylan skal innledes med en enkelt laddningsdose på 60 mg og deretter fortsettes med 10 mg en gang daglig. Hos UA/NSTEMI-pasienter der koronar angiografi gjennomføres innen 48 timer etter innleggelse bør laddningsdosen gis kun ved tidspunktet for PCI (se pkt. 4.4, 4.8 og 5.1). Pasienter som tar Prasugrel Mylan skal også ta ASA daglig (75 mg til 325 mg).

På grunn av pasientens underliggende sykdom kan prematur seponering av en hvilken som helst platehemmer, inkludert Prasugrel Mylan, hos pasienter med akutt koronarsyndrom (ACS) som har blitt behandlet med PCI resultere i økt risiko for trombose, hjerteinfarkt eller dødsfall. Med mindre

seponering av Prasugrel Mylan er klinisk indisert er en behandling på opp til 12 måneder anbefalt (se pkt. 4.4 og 5.1).

Pasienter ≥ 75 år

Bruken av Prasugrel Mylan hos pasienter ≥ 75 år er vanligvis ikke anbefalt. Dersom det etter en nøye individuell nytte/risikovurdering av forskrivende lege (se pkt. 4.4) er ansett som nødvendig med behandling av pasientgruppen ≥ 75 år, skal det etter en ladningsdose på 60 mg forskrives en redusert vedlikeholdsdose på 5 mg. Pasienter ≥ 75 år har større følsomhet for blødning og høyere eksponering overfor den aktive metabolitten til prasugrel (se pkt. 4.4, 4.8, 5.1 og 5.2).

Pasienter som veier < 60 kg

Prasugrel Mylan bør gis som en enkelt ladningsdose på 60 mg, og deretter fortsettes med en dose på 5 mg en gang daglig. Vedlikeholdsdosen på 10 mg er ikke anbefalt. Dette skyldes økt eksponering overfor den aktive metabolitten til prasugrel, og økt blødningsrisiko hos pasienter med kroppsvekt < 60 kg når de gis en dose på 10 mg en gang daglig, sammenlignet med pasienter ≥ 60 kg. (se pkt. 4.4, 4.8 og 5.2).

Nedsatt nyrefunksjon

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

Nedsatt leverfunksjon

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

Pediatrik populasjon

Sikkerhet og effekt av Prasugrel Mylan hos barn under 18 år har ikke blitt fastslått. For tiden tilgjengelige data hos barn med sigdcelleanemi er begrenset (se pkt. 5.1).

Administrasjonsmåte

Prasugrel Mylan er til oral bruk. Den kan administreres med eller uten mat. Administrering av ladningsdosen på 60 mg prasugrel i fastende tilstand kan sørge for hurtigst innsettende virkning (se pkt. 5.2). Tablettene må ikke deles eller knuses.

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor ett eller flere av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.
Aktiv patologisk blødning.
En sykdomshistorie med slag eller transitoriske iskemiske anfall (TIA).
Alvorlig nedsatt leverfunksjon (Child Pugh klasse C).

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Blødningsrisiko

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

- ≥ 75 år (se nedenfor).

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

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

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

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

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

Blødningsrisiko relatert til tidspunkt for laddningsdose ved NSTEMI

I en klinisk studie hos NSTEMI-pasienter (ACCOAST-studien) der pasientene gjennomgikk koronar angiografi innen 2 til 48 timer etter randomisering, økte prasugrel laddningsdose, gitt gjennomsnittlig 4 timer før koronar angiografi, risiko for alvorlige og mindre blødninger relatert til prosedyre, sammenlignet med prasugrel laddningsdose gitt ved tidspunkt for PCI. Hos UA/NSTEMI-pasienter der koronar angiografi gjennomføres innen 48 timer etter innleggelse, bør laddningsdosen derfor gis ved tidspunkt for PCI. (se pkt 4.2, 4.8 og 5.1).

Kirurgi

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

Overømfintlighetsreaksjon inkludert angioødem

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

Trombotisk trombocytopen purpura (TTP)

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

Morfin og andre opioider

Redusert effekt av prasugrel har blitt sett hos pasienter ved samtidig administrasjon av prasugrel og morfin (se pkt. 4.5).

Prasugrel Mylan 5mg inneholder natrium

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol (23 mg) natrium per tablett, dvs. det er praktisk talt natriumfritt.

Prasugrel Mylan 10 mg inneholder Sunset Yellow FCF aluminiumslakk (E110) og natrium
Sunset Yellow FCF aluminiumslakk er et azofargestoffet, som kan forårsake allergiske reaksjoner. Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol (23 mg) natrium per tablett, dvs. det er praktisk talt natriumfritt.

4,5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Warfarin

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

Ikke-steroid antiinflammatoriske legemidler (NSAIDs)

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

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

Effekten av andre legemidler på Prasugrel Mylan

Acetylsalisylsyre

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

Heparin

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

Statiner

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

Legemidler som øker gastrisk pH

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

CYP3A-hemmere

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

Legemidler som inducerer cytokrom P-450

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

Morfin og andre opioider

En forsinket og redusert eksponering av orale P2Y12-hemmere, inkludert prasugrel og dens aktive metabolitt, har blitt observert hos pasienter med akutt koronarsyndrom behandlet med morfin. Denne interaksjonen kan være knyttet til redusert gastrointestinal motilitet og gjelder også andre opioider. Den kliniske relevansen er ukjent, men data indikerer potensialet for redusert prasugreffeekt hos pasienter ved samtidig administrasjon av prasugrel og morfin. Hos pasienter med akutt koronarsyndrom hvor morfin ikke kan tilbakeholdes, og rask P2Y12-hemming anses avgjørende, kan bruk av en parenteral P2Y12-hemmer vurderes.

Effekten av Prasugrel Mylan på andre legemidler

Digoksin

Prasugrel har ingen klinisk signifikant effekt på farmakokinetikken til digoksin.

Legemidler som metaboliseres av CYP2C9

Prasugrel hemmer ikke CYP2C9 slik den heller ikke påvirker farmakokinetikken til S-warfarin. På grunn av en potensielt økt blødningsrisiko bør warfarin og Prasugrel Mylan administreres samtidig med forsiktighet (se pkt. 4.4).

Legemidler som metaboliseres av CYP2B6

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

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Ingen kliniske studier er utført hos gravide eller ammende kvinner.

Graviditet

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

Amming

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

Fertilitet

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

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Prasugrel har ingen eller ubetydelig påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner.

4.8 Bivirkninger

Oppsummering av sikkerhetsprofilen

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

Blødning

Ikke-CABG-relatert (koronararterie bypass kirurgi) blødning

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

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

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

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

b Annen standardbehandling ble benyttet der det var relevant.

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

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

e *ICH = intrakraniell blødning.

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

Pasienter ≥ 75 år

Ikke-CABG-relatert TIMI alvorlig eller mindre blødningsfrekvens:

Alder	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 hos ACS-pasienter som gjennomgikk PCI

** TRILOGY-ACS-studien hos pasienter som ikke gjennomgikk PCI (se 5.1):

a 10 mg prasugrel; 5 mg prasugrel dersom < 60 kg

Pasienter < 60 kg

Ikke-CABG-relatert TIMI alvorlig eller mindre blødningsfrekvens:

Vekt	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 hos ACS-pasienter som gjennomgikk PCI

** TRILOGY-ACS-studien hos pasienter som ikke gjennomgikk PCI (se 5.1):

a 10 mg prasugrel; 5 mg prasugrel dersom ≥ 75 år

Pasienter ≥ 60 kg og alder < 75 år

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

CABG-relatert blødning

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

Blødningsrisiko relatert til tidspunkt for laddningsdose ved NSTEMI

I en klinisk studie ved NSTEMI (ACCOAST-studien) der pasientene gjennomgikk koronar angiografi innen 2 til 48 timer etter randomisering hadde pasienter som fikk en 30 mg laddningsdose gjennomsnittlig 4 timer før koronar angiografi etterfulgt av en 30 mg laddningsdose ved tidspunkt for

PCI, en økt risiko for ikke-CABG blødninger relatert til prosedyre samt ingen fordelaktig tilleggseffekt sammenlignet med pasienter som fikk 60 mg laddningsdose ved tidspunkt for PCI (se pkt 4.2 og 4.4). Ikke-CABG-relatert TIMI blødningsfrekvens i løpet av 7 dager for pasienter var som vist:

Bivirkning	Prasugrel før koronar angiografia (N = 2037) %	Prasugrel ved PCI-tidspunkt ^a (N = 1996) %
TIMI alvorlig blødning ^b	1,3	0,5
Livstruende ^c	0,8	0,2
Fatal	0,1	0,0
Symptomatisk ICH ^d	0,0	0,0
Behov for inotroper	0,3	0,2
Behov for kirurgisk intervensjon	0,4	0,1
Behov for transfusjon (≥ 4 enheter)	0,3	0,1
TIMI mindre blødning ^e	1,7	0,6

- a Annen standardbehandling ble benyttet der det var relevant. Ifølge studieprotokoll skulle alle pasientene få acetylsalisylsyre og daglig prasugrel vedlikeholdsdose.
- b Enhver intrakraniell eller klinisk åpenbar blødning som er assosiert med et fall i hemoglobin på ≥ 5 g/dl.
- c Livstruende blødning er en undergruppe av TIMI alvorlig blødning og inkluderer typene angitt nedenfor. Pasientene kan regnes med i mer enn en rad.
- d *ICH = intrakraniell blødning.
- e Klinisk alvorlig blødning assosiert med et fall i hemoglobin på ≥ 3 g/dl, men < 5 g/dl.

Bivirkningstabell

Tabell 2 summerer blødningsrelaterte og ikke-blødningsrelaterte bivirkninger i TRITON og spontanrapporter klassifisert etter frekvens og organklassesystem. Frekvensene er definert slik:

Svært vanlige (≥ 1/10); vanlige (≥ 1/100 til < 1/10); mindre vanlige (≥ 1/1000 til < 1/100); sjeldne (≥ 1/10 000 til < 1/1000); svært sjeldne (< 1/10 000); ikke kjent (kan ikke anslås utfra tilgjengelige data).

Tabell 2: Blødningsrelaterte og ikke-blødningsrelaterte bivirkninger

Organklassesystem	Vanlige	Mindre vanlige	Sjeldne	Ikke kjente
Sykdommer i blod og lymfatiske organer	Anemi		Trombocytopeni	Trombotisk trombocytopeni purpura (TTP) se pkt. 4.4
Forstyrrelser i immunsystemet		Overømfintlighetsreaksjon inkludert angioødem		
Øyesykdommer		Øyebldning		
Karsykdommer	Hematom			
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum	Neseblødning	Hemoptyse		
Gastrointestinale sykdommer	Gastrointestinal-blødning	Retroperitoneal-blødning Rektalblødning Hematochezi Tannkjøttblødning		

Organklassesystem	Vanlige	Mindre vanlige	Sjeldne	Ikke kjente
Hud- og underhudssykdommer	Utslett Ekkymose			
Sykdommer i nyre og urinveier	Hematuri			
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	Hematom på stedet for karpunksjon Blødning på punksjonsstedet			
Skader, forgifninger og komplikasjoner ved medisinske prosedyrer	Kontusjon	Blødninger etter avsluttet prosedyre	Subkutant hematom	

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

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

* ICH = intrakraniell blødning.

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i [Appendix V](#).

4.9 Overdosering

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

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

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

Virkningsmekanisme/Farmakodynamiske effekter

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

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

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

Switchdata

Etter administrering av 75 mg klopidogrel en gang daglig i 10 dager ble 40 friske individer byttet over til prasugrel 10 mg en gang daglig med eller uten en laddningsdose på 60 mg. Tilsvarende eller sterkere hemming av plateaggregeringen ble sett for prasugrel. Bytte direkte over til laddningsdosen på 60 mg prasugrel resulterte i hurtigst innsetting av en sterkere platehemming. Etter administrering av en laddningsdose på 900 mg klopidogrel (sammen med ASA) ble 56 pasienter med ACS behandlet med enten prasugrel 10 mg en gang daglig eller klopidogrel 150 mg en gang daglig i 14 dager, og deretter byttet over til enten klopidogrel 150 mg eller prasugrel 10 mg i nye 14 dager. En sterkere hemming av plateaggregeringen ble sett for de pasientene som ble byttet over til prasugrel 10 mg sammenlignet med de som ble behandlet med klopidogrel 150 mg. I en studie hos 276 ACS-pasienter behandlet med PCI resulterte bytte fra laddningsdose på 600 mg klopidogrel eller placebo administrert ved ankomst til sykehus før koronar angiografi til 60 mg laddningsdose prasugrel administrert ved PCI, i en tilsvarende økt hemming av plateaggregeringen i de 72 timer studien varte.

Klinisk effekt og sikkerhet

Effekt og sikkerhet ved akutt koronarsyndrom (ACS)

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

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

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

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

Hele ACS-populasjonen

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

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

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

Tabell 3: Pasienter med endepunkthendelser i TRITON primæranalysen

Endepunkthendelser	Prasugrel + ASA	Klopido­grel +ASA	Hazard Ratio (HR) (95 % KI)	p-verdi
Alle ACS	(N = 6813) %	(N = 6795) %		
Hendelser i det primære sammensatte endepunktet Kardiovaskulært (CV) dødsfall, ikke-fatalt MI eller ikke-fatalt slag	9,4	11,5	0,812 (0,732, 0,902)	< 0,001
Individuelle hendelser i det primære endepunktet				
CV dødsfall	2,0	2,2	0,886 (0,701, 1,118)	0,307
Ikke-fatalt MI	7,0	9,1	0,757 (0,672, 0,853)	< 0,001
Ikke-fatalt slag	0,9	0,9	1,016 (0,712, 1,451)	0,930

UA/NSTEMI Hendelser i det primære sammensatte endepunktet	(N = 5044) %	(N = 5030) %		
CV dødsfall, ikke-fatalt MI eller ikke-fatalt slag	9,3	11,2	0,820 (0,726, 0,927)	0,002
CV dødsfall	1,8	1,8	0,979 (0,732, 1,309)	0,885
Ikke-fatalt MI	7,1	9,2	0,761 (0,663, 0,873)	< 0,001
Ikke-fatalt slag	0,8	0,8	0,979 (0,633, 1,513)	0,922
STEMI Hendelser i det primære sammensatte endepunktet	(N = 1769) %	(N = 1765) %		
CV dødsfall, ikke-fatalt MI eller ikke-fatalt slag	9,8	12,2	0,793 (0,649, 0,968)	0,019
CV dødsfall	2,4	3,3	0,738 (0,497, 1,094)	0,129
Ikke-fatalt MI	6,7	8,8	0,746 (0,588, 0,948)	0,016
Ikke-fatalt slag	1,2	1,1	1,097 (0,590, 2,040)	0,770

Analyse av hvert av de sekundære endepunktene i hele ACS-populasjonen viste en signifikant nytte ($p < 0,001$) av prasugrel versus klopido­grel. Disse inkluderte bestemt eller sannsynlig stenttrombose ved studieslutt (0,9 % vs 1,8 %; HR 0,498; KI 0,364, 0,683); CV dødsfall, ikke-fatalt MI eller øyeblikkelig hjelp revaskularisering (urgent target vessel revascularisation) i 30 dager (5,9 % vs 7,4 %; HR 0,784; KI 0,688, 0,894); dødsfall av enhver årsak, ikke-fatalt MI eller ikke-fatalt slag til studieslutt (10,2 % vs 12,1 %; HR 0,831; KI 0,751, 0,919); CV dødsfall, ikke-fatalt MI, ikke-fatalt slag eller rehospitalisering for iskemiske kardi­ale hendelser til studieslutt (11,7 % vs 13,8 %; HR 0,838; KI 0,762, 0,921). Analyser av dødsfall av enhver årsak viste ingen signifikant forskjell mellom prasugrel og klopido­grel i hele ACS-populasjonen (2,76 % vs 2,90 %), i UA/NSTEMI-populasjonen (2,58 % vs 2,41 %) og i STEMI-populasjonen (3,28 % vs 4,31 %).

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

I en analyse av pasienter som overlevde en iskemisk hendelse var prasugrel assosiert med en reduksjon i insidensen av senere hendelser i det primære endepunktet (7,8 % for prasugrel vs 11,9 % for klopido­grel). En analyse av det sammensatte endepunktet dødsfall av enhver årsak, ikke-fatalt hjerteinfarkt, ikke-fatalt slag og ikke-CABG-relatert TIMI alvorlig blødning favoriserte prasugrel sammenlignet med klopido­grel, selv om blødning var økt med prasugrel (Hazard ratio, 0,87; 95 % KI, 0,79 til 0,95; $p = 0,004$). For hver 1000 pasient som ble behandlet med prasugrel i TRITON var det 22 færre pasienter med hjerteinfarkt og 5 flere med ikke-CABG-relatert TIMI alvorlig blødning, sammenlignet med pasienter som ble behandlet med klopido­grel.

Resultater fra en farmakodynamikk/farmakogenomisk studie med 720 asiatiske ACI PCI-pasienter viste at det oppnås høyere grad av platehemming med prasugrel sammenlignet med klopido­grel, og at

prasugrel 60 mg bolusdose/10 mg vedlikeholdsdose er riktig doseregime for asiatiske individer som veier minst 60 kg og er yngre enn 75 år (se pkt. 4.2).

I en 30-måneders studie (TRILOGY-ACS) hos 9326 pasienter med UA/NSTEMI ACS, behandlet medisinsk uten revaskularisering (ikke-godkjent indikasjon), reduserte prasugrel, ikke signifikant, hyppigheten av det sammensatte endepunktet kardiovaskulær død, MI eller slag sammenlignet med klopido­grel. Andelen av TIMI alvorlig blødning (inkludert livstruende, dødelige og ICH) var sammenfallende hos prasugrel- og klopido­grelbehandlede pasienter. Pasienter ≥ 75 år eller under 60 kg (N = 3022) ble randomisert til 5 mg prasugrel. Som for pasientene < 75 år og ≥ 60 kg som ble behandlet med 10 mg prasugrel, var det ingen forskjell mellom 5 mg prasugrel og 75 mg klopido­grel i kardiovaskulære resultater. Andelen av alvorlig blødning var tilsvarende for pasienter behandlet med 5 mg prasugrel og 75 mg klopido­grel. Prasugrel 5 mg ga en større platehemmende effekt enn klopido­grel 75 mg. Prasugrel skal brukes med forsiktighet hos pasienter ≥ 75 år og hos pasienter som veier < 60 kg (se pkt 4.2, 4.4 og 4.8).

I en 30-dagers studie (ACCOAST) hos 4033 pasienter, med NSTEMI med forhøyet troponin, som gjennomgikk koronar angiografi etterfulgt av PCI innen 2 til 48 timer etter randomisering, hadde pasienter som fikk en 30 mg laddningsdose gjennomsnittlig 4 timer før koronar angiografi etterfulgt av en 30 mg laddningsdose ved tidspunkt for PCI (n = 2037) en økt risiko for ikke-CABG blødninger relatert til prosedyre, samt ingen fordelaktig tilleggs­effekt sammenlignet med pasienter som fikk 60 mg laddningsdose ved tidspunkt for PCI (n = 1996). Prasugrel ga ikke signifikant reduksjon i frekvens for det sammensatte endepunktet kardiovaskulær (CV) død, myokard infarkt (MI), slag, akutt revaskulering (UR) eller bruk av glykoprotein (GP) IIb/IIIa inhibitor som redningsbehandling innen 7 dager fra randomisering hos pasienter som fikk prasugrel før koronar angiografi, sammenlignet med pasienter som fikk hele prasugrel laddningsdose ved tidspunkt for PCI. Frekvens av de viktigste sikkerhetsaspekter for alle TIMI alvorlige blødninger (CABG og ikke-CABG events) innen 7 dager fra randomisering hos alle individer som fikk prasugrel før koronar angiografi var signifikant høyere i forhold til pasienter som fikk hele prasugrel laddningsdose ved tidspunkt for PCI. Hos UA/NSTEMI-pasienter der koronar angiografi gjennomføres innen 48 timer etter innleggelse, bør laddningsdosen derfor gis ved tidspunkt for PCI. (Se pkt 4.2, 4.4 og 4.8)

Pediatrik populasjon

I TADO-studien, en fase III-studie, ble bruk av prasugrel (n = 171) vs placebo (n = 170) undersøkt for reduksjon av vasookklusiv krise hos pasienter med sigdcelleanemi i alderen 2 år opp til 18 år. Studien nådde ikke de primære eller sekundære endepunktene. Det ble ikke identifisert ny sikkerhetsinformasjon for prasugrel som monoterapi i denne pasientgruppen.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

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

Absorpsjon

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

Distribusjon

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

Biotransformasjon

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

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

Eliminasjon

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

Farmakokinetiske forhold i spesielle populasjoner

Eldre

I en studie av friske individer mellom 20 og 80 år hadde alder ingen signifikant effekt på farmakokinetikken til prasugrel eller på dens hemming av plateaggregeringen. I den store kliniske fase 3-studien var gjennomsnittlig estimert eksponering (AUC) overfor den aktive metabolitten 19 % høyere hos eldre pasienter (≥ 75 år) sammenlignet med individer < 75 år. Prasugrel bør brukes med forsiktighet hos pasienter ≥ 75 år på grunn av den potensielle risikoen for blødning i denne populasjonen (se pkt. 4.2 og 4.4). I en studie hos pasienter med stabil aterosklerose var det gjennomsnittlige AUC for den aktive metabolitten hos pasienter ≥ 75 år som tok 5 mg prasugrel, omtrent halvpartent så stort som det var hos pasienter < 65 år som tok 10 mg prasugrel. Den platehemmende effekten av 5 mg var redusert, men non-inferior sammenlignet med 10 mg.

Nedsatt leverfunksjon

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

Nedsatt nyrefunksjon

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

Kroppsvekt

Gjennomsnittlig eksponering (AUC) overfor den aktive metabolitten til prasugrel er tilnærmet 30 til 40 % høyere hos friske individer og pasienter med en kroppsvekt < 60 kg, sammenlignet med de som veier ≥ 60 kg. Prasugrel bør brukes med forsiktighet hos pasienter med en kroppsvekt < 60 kg på grunn av den potensielle risikoen for blødning i denne populasjonen (se pkt. 4.4). I en studie hos pasienter med stabil aterosklerose var det gjennomsnittlige AUC for den aktive metabolitten hos pasienter < 60 kg som tok 5 mg prasugrel, 38 % lavere enn hos pasienter ≥ 60 kg, som tok 10 mg prasugrel. Den platehemmende effekten av 5 mg var tilsvarende den for 10 mg.

Etnisk tilhørighet

I kliniske farmakologiske studier, etter justering for kroppsvekt, var AUC til den aktive metabolitten tilnærmet 19 % høyere hos kinesere, japanere og koreanere sammenlignet med kaukasiere,

overveiende relatert til høyere eksponering hos asiater < 60 kg. Det er ingen forskjell i eksponering mellom kinesere, japanere og koreanere. Eksponering hos individer av afrikansk eller latinamerikansk opphav er sammenlignbar med den hos kaukasiere. Ingen dosejustering er anbefalt basert på etnisitet alene.

Kjønn

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

Pediatrik populasjon:

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

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

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

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

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

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer

Tablettkjernen

Mikrokrystallinsk cellulose
Mannitol
Krospovidon
Kolloidal vannfri silika
Magnesiumstearat

Filmdrasjering

Polyvinylalkohol
Talkum
Titandioksid (E171)
Glyceryl monocaprylocaprate
Natriumlaurylsulfat
Gul jernoksid (E172)
Paraoransje (E110) [*kun Prasugrel Mylan 10 mg*]

Jernoksid, rød (E172) [*kun Prasugrel Mylan 10 mg*]

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

24 måneder.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Prasugrel Mylan 5 mg:

Oppbevares ved høyst 30°C. Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot fuktighet.

Prasugrel Mylan 10 mg:

HDP flaske: Oppbevares ved høyst 25°C. Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot fuktighet.

Blisterpakninger: Oppbevares ved høyst 30°C. Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot fuktighet.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Prasugrel Mylan 5 mg:

Hvit, opak HDPE-flaske med hvit, opak polypropylenskrukork og induksjonsforsegling av aluminium. Hver flaske inneholder et tørkemiddel merket "MÅ IKKE SPISES" og 28 eller 30 filmdrasjerte tablett.

Hver eske inneholder 1 flaske.

OPA/aluminium/PE/tørkemiddel/PE-aluminium blisterpakninger som inneholder 28,30,84 eller 98 filmdrasjerte tablett.

Prasugrel Mylan 10 mg:

Hvit, opak HDPE-flaske med hvit, opak polypropylenskrukork og induksjonsforsegling av aluminium. Hver flaske inneholder et tørkemiddel merket "MÅ IKKE SPISES" og 28 eller 30 filmdrasjerte tablett.

Hver eske inneholder 1 flaske.

OPA/aluminium/PE/tørkemiddel/PE-aluminium blisterpakninger som inneholder 28, 30, 84 eller 98 filmdrasjerte tablett.

OPA/aluminium/PE/tørkemiddel/PE-aluminium perforert enhetsdoseblister som inneholder 30x1 eller 90x1 filmdrasjerte tablett.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon

Ingen spesielle forholdsregler.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

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. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE/SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 16 mai 2018

10. OPPDATERINGSDATO

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

VEDLEGG II

- A. TILVIRKER(E) ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE**
- B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK**
- C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**
- D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET**

A. TILVIRKER(E) ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE

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

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

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

I pakningsvedlegget skal det stå navn og adresse til tilvirkeren som er ansvarlig for batch release for gjeldende batch.

B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK

Legemiddel underlagt reseptplikt.

C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

• Periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR)

Kravene for innsendelse av PSUR for dette legemidlet er angitt i EURD-listen (European Union Reference Date list), som gjort rede for i Artikkel 107c(7) av direktiv 2001/83/EF og i enhver oppdatering av EURD-listen som publiseres på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency).

D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET

• Risikohåndteringsplan (RMP)

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal gjennomføre de nødvendige aktiviteter og intervensjoner vedrørende legemiddelovervåkning spesifisert i godkjent RMP presentert i Modul 1.8.2 i markedsføringstillatelsen samt enhver godkjent påfølgende oppdatering av RMP.

En oppdatert RMP skal sendes inn:

- På forespørsel fra Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency);
 - Når risikohåndteringssystemet er modifisert, spesielt som resultat av at det fremkommer ny informasjon som kan lede til en betydelig endring i nytte/risiko profilen eller som resultat av at en viktig milepel (legemiddelovervåkning eller risikominimering) er nådd.
- ### **• Andre risikominimeringsaktiviteter**

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

Opplæringsmateriellet skal inneholde:

- En kopi av preparatomtalen (SPC)
- Fremheve at:
 - Alvorlige blødningshendelser er hyppigere hos pasienter som er ≥ 75 år (inkludert fatale hendelser) og hos de som veier < 60 kg.
 - Behandling med prasugrel er vanligvis ikke anbefalt for pasienter ≥ 75 år.
 - Dersom det etter en nøye individuell nytte/risikovurdering av forskrivende lege er ansett som nødvendig med behandling av pasientgruppen ≥ 75 år, skal det etter en ladningsdose på 60 mg forskrives en redusert vedlikeholdsdose på 5 mg.
 - Pasienter som veier < 60 kg skal ha en redusert vedlikeholdsdose på 5 mg

VEDLEGG III
PAKNINGSVEDLEGG

A. MERKING

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE OG INDRE EMBALLASJE

FLASKE KARTONG OG FLASKEETIKETT MED 5 MG FILMDRASJERTE TABLETTER

1. LEGEMIDLETS NAVN

Prasugrel Mylan 5 mg tabletter, filmdrasjerte
prasugrel

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver tablett inneholder prasugrelbesilat tilsvarende 5 mg prasugrel.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Filmdrasjert tablett

28 filmdrasjerte tabletter

30 filmdrasjerte tabletter

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG VEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.

Oral bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares ved høyst 30°C. Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot fuktighet.

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

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Kun på eske:

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

Kun på flaskeetikett:

Mylan Pharmaceuticals Limited

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/18/1273/001

EU/1/18/1273/003

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSEFIKASJON FOR UTLIVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

prasugrel Mylan 5 mg

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Kun på eske:

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet.

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR
MENNESKER**

Kun på eske:

PC
SN
NN

**OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE OG INDRE EMBALLASJE
KARTONG (BLISTER) MED 5 MG FILMDRASJERTE TABLETTER**

1. LEGEMIDLETS NAVN

Prasugrel Mylan 5 mg tabletter, filmdrasjerte
prasugrel

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver tablett inneholder prasugrelbesilat tilsvarende 5 mg prasugrel.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Filmdrasjert tablett

28 filmdrasjerte tabletter
30 filmdrasjerte tabletter
84 filmdrasjerte tabletter
98 filmdrasjerte tabletter

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG VEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.
Oral bruk

**6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR
BARN**

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares ved høyst 30°C. Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot fuktighet.

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

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

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

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

prasugrel Mylan 5 mg

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Kun på eske:
Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet.

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR
MENNESKER**

Kun på eske:

PC

SN

NN

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ BLISTERE ELLER STRIPS
KARTONG (BLISTER) MED 5 MG FILMDRASJERTE TABLETTER**

1. LEGEMIDLETS NAVN

Prasugrel Mylan 5 mg tabletter, filmdrasjerte
prasugrel

2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. ANNET

**OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE OG INDRE EMBALLASJE
FLASKE KARTONG OG FLASKEETIKETT MED 10 MG FILMDRASJERTE TABLETTER**

1. LEGEMIDLETS NAVN

Prasugrel Mylan 10 mg tabletter, filmdrasjerte
prasugrel

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver tablett inneholder prasugrelbesilat tilsvarende 10 mg prasugrel.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Inneholder Paraoransje aluminiumslakk (E110). Se pakningsvedlegget for ytterligere informasjon.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Filmdrasjert tablett

28 filmdrasjerte tabletter

30 filmdrasjerte tabletter

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG VEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.

Oral bruk

**6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR
BARN**

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares ved høyst 25 °C. Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot fuktighet.

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

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Kun på eske:

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

Kun på flaskeetikett:

Mylan Pharmaceuticals Limited

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/18/1273/002

EU/1/18/1273/004

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSEFIKASJON FOR UTLEVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

prasugrel Mylan 10 mg

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Kun på eske:

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet.

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR
MENNESKER**

Kun på eske:

PC
SN
NN

**OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE OG INDRE EMBALLASJE
KARTONG (BLISTER) MED 10 MG FILMDRASJERTE TABLETTER**

1. LEGEMIDLETS NAVN

Prasugrel Mylan 10 mg tabletter, filmdrasjerte
prasugrel

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver tablett inneholder prasugrelbesilat tilsvarende 10 mg prasugrel.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Inneholder Paraoransje aluminiumslakk (E110). Se pakningsvedlegget for ytterligere informasjon

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Filmdrasjert tablett

28 filmdrasjerte tabletter

30 filmdrasjerte tabletter

30 x 1 film-coated tablets

84 film-coated tablets

90 film-coated tablets

90 x 1 film-coated tablets

98 film-coated tablets

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG VEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.

Oral bruk

**6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR
BARN**

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares ved høyst 30°C. Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot fuktighet.

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

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

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. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSEKASJON FOR UTLIVERING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

prasugrel Mylan 10 mg

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Kun på eske:
Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet.

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR
MENNESKER**

Kun på eske:

PC

SN

NN

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ BLISTERE ELLER STRIPS
KARTONG (BLISTER) MED 10 MG FILMDRASJERTE TABLETTER**

1. LEGEMIDLETS NAVN

Prasugrel Mylan 10 mg tabletter, filmdrasjerte
prasugrel

2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Mylan Pharmaceuticals Limited,

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. ANNET

B. PAKNINGSVEDLEGG

Pakningsvedlegg: Informasjon til brukeren

Prasugrel Mylan 5 mg tabletter, filmdrasjerte Prasugrel Mylan 10 mg tabletter, filmdrasjerte prasugrel

Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Hvis du har ytterligere spørsmål, kontakt lege eller apotek.
- Dette legemidlet er skrevet ut kun til deg. Ikke gi det videre til andre. Det kan skade dem, selv om de har symptomer på sykdom som ligner dine.
- Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om

1. Hva Prasugrel Mylan er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du bruker Prasugrel Mylan
3. Hvordan du bruker Prasugrel Mylan
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer Prasugrel Mylan
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

1. Hva Prasugrel Mylan er og hva det brukes mot

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

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

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

2. Hva du må vite før du bruker Prasugrel Mylan

Bruk ikke Prasugrel Mylan hvis du

- er allergisk overfor prasugrel eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6). En allergisk reaksjon kan gjenkjennes som utslett, kløe, et hovent ansikt, hovne lepper eller kortpustethet. Rådfør deg med legen din umiddelbart dersom dette har skjedd med deg.
- har en medisinsk tilstand som kan forårsake blødning, som blødning fra magen eller tarmen din.
- noen gang har hatt slag eller et transitorisk iskemisk anfall (TIA).
- har alvorlig leversykdom.

Advarsler og forsiktighetsregler

• Før du bruker Prasugrel Mylan:

Rådfør deg med lege før du bruker Prasugrel Mylan.

Dersom noen av forholdene som er nevnt nedenfor gjelder deg bør du fortelle det til legen din før du tar Prasugrel Mylan:

- Hvis du har en økt risiko for blødning, som for eksempel:
 - en alder på 75 år eller eldre. Siden det er en større risiko for blødning hos pasienter som er eldre enn 75 år bør legen din forskrive en daglig dose på 5 mg
 - en nylig alvorlig skade
 - nylig gjennomgått operasjon (inkludert enkelte tannoperasjoner)
 - nylig eller tilbakevendende blødning fra mage eller tarm (f.eks. magesår eller tykktarmspolypyper) kroppsvekt på mindre enn 60 kg. Hvis du veier mindre enn 60 kg bør legen din forskrive en daglig dose på 5 mg Prasugrel Mylan
 - nyresykdom eller moderate leverproblemer
 - tar visse legemidler (se ”Bruk av andre legemidler” nedenfor)
 - planlagt operasjon (inkludert enkelte tannoperasjoner) i løpet av de beste sju dagene. På grunn av den økte blødningsrisikoen kan det være at legen din ønsker at du slutter å ta Prasugrel Mylan midlertidig
- Fortell legen før start av behandling med Prasugrel Mylan dersom du har hatt en allergisk reaksjon (overømfintlighet) overfor klopidogrel eller andre platehemmere. Hvis du bruker Prasugrel Mylan og får en allergisk reaksjon som kan gjenkjennes som utslett, kløe, et hovent ansikt, hovne lepper eller kortpustethet, må du si fra til legen din **øyeblikkelig**.

• Mens du bruker Prasugrel Mylan:

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

Barn og ungdom

Prasugrel Mylan skal ikke brukes av barn og ungdom under 18 år.

Andre legemidler og Prasugrel Mylan

Rådfør deg med lege dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler. Det er spesielt viktig å rådføre seg med lege dersom du blir behandlet med:

- klopidogrel (en platehemmer),
- warfarin (et legemiddel som nedsetter blodets koagulasjonsevne)
- ”ikke-steroid antiinflammatoriske midler” mot smerte og feber (som ibuprofen, naproksen, etorikoksib).

Disse legemidlene kan øke blødningsrisikoen dersom de gis sammen med Prasugrel Mylan.

Informér legen din om du tar morfin eller andre opioider (som brukes til å behandle sterke smerter).

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

Graviditet og amming

Rådfør deg med lege før du tar dette legemidlet dersom du er gravid eller ammer, tror du kan være gravid eller planlegger å bli gravid.

Ta kontakt med legen din med en gang dersom du er gravid eller planlegger å bli gravid mens du bruker Prasugrel Mylan. Du bør ikke bruke Prasugrel Mylan før du har diskutert med legen eventuelle fordeler og eventuelle risikoer for fosteret.

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

Kjøring og bruk av maskiner

Det er lite sannsynlig at Prasugrel Mylan påvirker din evne til å kjøre eller bruke maskiner.

Prasugrel 5 mg Mylan inneholder natrium

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol (23 mg) natrium per tablett, dvs. det er praktisk talt natriumfritt.

Prasugrel Mylan 10 mg inneholder paraoransje (E110) og natrium

Paraoransje er et fargestoffet, som kan forårsake allergiske reaksjoner.

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol (23 mg) natrium per tablett, dvs. det er praktisk talt natriumfritt.

3. Hvordan du bruker Prasugrel Mylan

Bruk alltid Prasugrel Mylan nøyaktig slik legen din har fortalt deg. Rådfør deg med lege eller apotek hvis du er usikker.

Den vanlige dosen av Prasugrel Mylan er 10 mg daglig. Behandlingen din vil starte med en enkelt dose på 60 mg. Dosen er på 5 mg Prasugrel Mylan daglig dersom du veier mindre enn 60 kg eller er over 75 år. Legen din vil også be deg om å ta acetylsalisylsyre – hun/han vil si nøyaktig hvilken dose du skal ta (vanligvis mellom 75 mg og 325 mg daglig).

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

Det er viktig at du informerer lege, tannlege og apotek om at du bruker Prasugrel Mylan.

Dersom du tar for mye av Prasugrel Mylan

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

Dersom du har glemt å ta Prasugrel Mylan

Dersom du går glipp av den daglige dosen til fast tid skal du ta Prasugrel Mylan når du kommer på det. Dersom du glemmer dosen en hel dag skal du fortsette å ta Prasugrel Mylan til vanlig tid neste dag. Du må ikke ta to doser på én dag.

Hvis du slutter å ta Prasugrel Mylan

Ikke slutt å ta Prasugrel Mylan uten å rådføre deg med legen din. Dersom du slutter å ta Prasugrel Mylan for tidlig kan risiko for hjerteinfarkt øke.

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

4. Mulige bivirkninger

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

Kontakt lege umiddelbart dersom du merker noe av det følgende:

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

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

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

- feber og blåmerker som kan ses under huden som røde nålespissaktige prikker, med eller uten uforklarlig ekstrem tretthet, forvirring, gulfarging av huden eller øynene (gulsott). (se avsnitt 2. ”Hva du må vite før du bruker Prasugrel Mylan”)
- utslett, kløe, hevelse i ansiktet, hovne lepper/tunge eller kortpustethet. Dette kan være tegn på en alvorlig allergisk reaksjon (se avsnitt 2. ”Hva du må vite før du tar Prasugrel Mylan”)

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

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

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

Vanlige bivirkninger (kan forekomme hos inntil 1 av 10 brukere)

- blødning i mage eller tarm
- blødning etter nålestikk
- neseblødning
- hudutslett
- små røde blåmerker i huden (ekchymose)
- blod i urinen
- hematom (blødning, som forårsaker opphovning, under huden på injeksjonsstedet eller i en muskel)
- lavt hemoglobin eller antall røde blodceller (anemi)
- blåmerker

Mindre vanlige bivirkninger (kan forekomme hos inntil 1 av 100 brukere)

- allergisk reaksjon (utslett, kløe, hovne lepper/tunge eller kortpustethet)
- spontanblødning fra øyne, endetarm, tannkjøtt eller i buken rundt indre organer
- blødning etter operasjon
- hoste opp blod
- blod i avføringen

Sjeldne bivirkninger (kan forekomme hos inntil 1 av 1000 brukere)

- lave blodplaterverdier
- subkutant hematom (blødning under huden som forårsaker opphovning)

Melding av bivirkninger

Kontakt lege eller apotek dersom noen av bivirkningene blir alvorlige, eller hvis du opplever bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via [det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Appendix V](#). Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

5. Hvordan du oppbevarer Prasugrel Mylan

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på flasken og esken etter EXP/. Utløpsdatoen henviser til den siste dagen i den måneden.

Prasugrel Mylan 5 mg: Oppbevares ved høyst 30 °C. Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot fuktighet.

Prasugrel Mylan 10 mg: Oppbevares ved høyst 25 °C. Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot fuktighet.

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

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Sammensetning av Prasugrel Mylan

– Virkestoff er prasugrel.

Prasugrel Mylan 5 mg: Hver tablett inneholder prasugrelbesilat tilsvarende 5 mg prasugrel.

Prasugrel Mylan 10 mg: Hver tablett inneholder prasugrelbesilat tilsvarende 10 mg prasugrel.

– Andre innholdsstoffer er:

Prasugrel Mylan 5 mg: mikrokrystallinsk cellulose, mannitol, kyrsspovidon, vannfri kolloidal silikon, magnesiumstearat, polyvinylalkohol, talkum, titandioksid (E171), glyceryl monocaprylocaprate, natriumlaurylsulfat, gul jernoksid (E172).

Prasugrel Mylan 10 mg: mikrokrystallinsk cellulose, mannitol, kyrsspovidon, vannfri kolloidal silikon, magnesiumstearat, polyvinylalkohol, talkum, titandioksid (E171), glyceryl monocaprylocaprate, natriumlaurylsulfat, gul jernoksid (E172), paraoransje (E110) (se avsnitt 2 "Prasugrel Mylan 10 mg inneholder paraoransje"), rødt jernoksid (E172).

Hvordan Prasugrel Mylan ser ut og innholdet i pakningen

Prasugrel Mylan 10 mg filmdrasjerte tabletter er beige, filmdrasjerte, kapselformede, bikonvekse tabletter med dimensjonene 11,15 mm × 5,15 mm, preget med "PH4" på den ene siden av tablett og "M" på den andre siden.

Dette legemidlet er tilgjengelig i plastflasker med et tørkemiddel og 28 eller 30 filmdrasjerte tabletter og i blisterpakninger med 28, 30, 84, 90, 98 og i perforerte blisterpakninger med 30 x 1 og 90 x 1 filmdrasjerte tabletter.

Prasugrel Mylan 5 mg filmdrasjerte tabletter er gule, filmdrasjerte, kapselformede, bikonvekse tabletter med dimensjonene 8,15 mm × 4,15 mm, preget med "PH3" på den ene siden av tablett og "M" på den andre siden.

Dette legemidlet er tilgjengelig i plastflasker med et tørkemiddel og 28 eller 30 filmdrasjerte tabletter og i blisterpakninger med 28, 30, 84 og 98 filmdrasjerte tabletter.

Ikke spis eller fjern tørkemidlet i flasken.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

Innehaver av markedsføringstillatelsen

Mylan Pharmaceuticals Limited,

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

Tilvirker

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

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

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

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

Mylan Healthcare UAB
Tel: +370 5 205 1288

България

Майлан ЕООД
Тел: +359 2 44 55 400

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

Mylan Healthcare CZ s.r.o.
Tel: 420 5 205 400

Magyarország

Mylan EPD Kft
Tel: 36 5 205 2100

Danmark

Viatrix ApS
Tlf: +45 28 11 69 32

Malta

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

Deutschland

Viatrix Healthcare GmbH
Tel: +49 800 0700 800

Nederland

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

Eesti

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

Norge

Viatrix AS
Tlf.: + 47 66 75 33 00

Ελλάδα

Generics Pharma Hellas EPE
Τηλ: +30 210 993 6410

Österreich

Arcana Arzneimittel GmbH
Tel: +43 1 416 2418

España

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

Polska

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

France

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

Portugal

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

Hrvatska (Kroatia)

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

România

BGP Products SRL
Tel: +40 372 579 000

Ireland

Mylan Ireland Limited
Tel: +353 1 8711600

Slovenija (Slovenia)

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

Ísland

Icepharma hf
Sími: +354 540 8000

Slovenská republika (Slovakia)

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

Italia

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

Suomi/Finland

Viartis Oy
Puh/Tel: + 358 20 720 9555

Κύπρος

Varnavas Hadjipanayis Ltd
Τηλ: +357 2220 7700

Sverige

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

Latvija (Latvia)

Mylan Healthcare SIA
Tel: +371 676 055 80

United Kingdom (Northern Ireland)

Mylan IRE Healthcare Limited
Tel: +353 18711600

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert {MM/ÅÅÅÅ}.

Andre informasjonskilder

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