

I. MELLÉKLET

ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁS

1. A GYÓGYSZER NEVE

Efient 10 mg filmtabletta

Efient 5 mg filmtabletta

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

Efient 10 mg:

10 mg prasugrel (hidroklorid formájában) tablettánként.

Ismert hatású segédanyag(ok)

A tabletta 2,1 mg laktóz-monohidrátot tartalmaz.

Efient 5 mg:

5 mg prasugrel (hidroklorid formájában) tablettánként.

Ismert hatású segédanyag(ok)

A tabletta 2,7 mg laktóz-monohidrátot tartalmaz.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Filmtabletta (tabletta).

Efient 10 mg:

Drapp színű és kettős nyíl alakú tabletta, egyik oldalán „10 MG”, a másik oldalán „4759” mélynyomású jelzéssel.

Efient 5 mg:

Sárga színű és kettős nyíl alakú tabletta, egyik oldalán „5 MG”, a másik oldalán „4760” mélynyomású jelzéssel.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

Az Efient - acetilszalicilsav (ASA) kezeléssel kombinálva - az atherothrombotikus események megelőzésére javallott akut koronária szindrómában (azaz instabil angina pectoris, ST-eleváció nélküli miokardialis infarktusban [IA/NSTEMI] vagy ST-elevációval járó miokardialis infarktusban [STEMI]) szenvedő felnőtt betegeknél, akik primer- vagy halasztott perkután koronária intervencióban (PCI) részesülnek.

További információkért lásd az 5.1 pontot.

4.2 Adagolás és alkalmazás

Adagolás

Felnőttek

Az Efient-kezelést egyszeri 60 mg-os telítő adaggal kell elkezdni, majd napi egyszeri 10 mg-os adaggal kell folytatni. IA/NSTEMI-betegek esetében, amikor a koronária angiográfiát a kórházba történt felvételt követő 48 órán belül elvégzik, a telítő adag csak a PCI idején alkalmazandó (lásd 4.4, 4.8 és 5.1 pontok). Az Efient-et szedő betegnek acetilszalicilsavat is kell szednie (napi 75-325 mg-ot).

A PCI-vel kezelt, akut koronária szindrómában (ACS) szenvedő betegeknél bármely thrombocytaaggregáció-gátló szer, beleértve az Efient-et, szedésének idő előtti felfüggesztése a trombózis megnövekedett kockázatát, miokardialis infarktust (MI) vagy a beteg halálát eredményezheti, a beteg alapbetegségének következtében. A terápiának 12 hónapon keresztül történő folytatása ajánlott, hacsak az Efient-kezelés megszakítása klinikailag nem javallt (lásd 4.4 és 5.1 pontok).

75 éves és ennél idősebb betegek

Az Efient alkalmazása 75 éves és ennél idősebb betegeknél általában nem javasolt. Amennyiben a kezelőorvos által elvégzett gondos egyéni haszon/kockázat elemzést (lásd 4.4 pont) követően a kezelést szükségesnek tartják a 75 éves és ennél idősebb betegcsoportban, akkor a 60 mg-os telítő adagot követően alacsonyabb, 5 mg-os fenntartó adagot kell előírni. 75 éves és ennél idősebb betegek érzékenyebbek a vérzésre és a prasugrel aktív metabolitjának nagyobb expozíciójára (lásd 4.4, 4.8, 5.1 és 5.2 pontok).

60 kg-nál alacsonyabb testtömegű betegek

Az Efient-kezelést egyszeri 60 mg-os telítő adagot követően napi egyszeri 5 mg-os adaggal kell folytatni. A 10 mg-os fenntartó adag nem ajánlott. Ennek oka a prasugrel aktív metabolitjának magasabb expozíciója és a 10 mg egyszeri napi adagban részesülő, 60 kg-nál alacsonyabb testtömegű betegek megnövekedett vérzési kockázata, összehasonlítva a 60 kg-os és efeletti testtömegű betegekkel (lásd 4.4, 4.8 és 5.2 pontok).

Vesekárosodás

Vesekárosodásban szenvedő betegek esetében – beleértve a végállapotú vesebetegségben szenvedő betegeket – nem szükséges az adag módosítása (lásd 5.2 pont). Korlátozottan áll rendelkezésre terápiás tapasztalat a vesekárosodásban szenvedő betegeknél (lásd 4.4 pont).

Májkárosodás

Enyhe-, ill. közepes fokú májkárosodásban szenvedő betegeknél (Child Pugh A és B stádium) nem szükséges az adag módosítása (lásd 5.2 pont). Korlátozottan áll rendelkezésre terápiás tapasztalat enyhe-, ill. közepes fokú májkárosodásban szenvedő betegeknél (lásd 4.4 pont). Az Efient alkalmazása ellenjavallt súlyos májkárosodásban (Child Pugh C stádium) szenvedő betegeknél.

Gyermekek és serdülők

Az Efient biztonságosságát és hatásosságát 18 évesnél fiatalabb gyermekek esetében nem igazolták. A sárlósejtes anaemiában szenvedő gyermekekre vonatkozóan korlátozott mennyiségű adat áll rendelkezésre (lásd 5.1 pont).

Az alkalmazás módja

Szájon át történő alkalmazásra. Az Efient étkezés közben vagy attól függetlenül egyaránt bevehető. A 60 mg-os telítő adag éhgyomorra történő bevétele a gyógyszerhatás gyorsabb felépülését eredményezheti (lásd 5.2 pont). A tablettát nem szabad összezúzni vagy összetörni.

4.3 Ellenjavallatok

A készítmény hatóanyagával vagy a 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység.

Aktív patológiás vérzés.

A kórelőzményben szereplő stroke vagy transiens ischaemiás attack (TIA).

Súlyos májkárosodás (Child Pugh C stádium).

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

Vérzésveszély

A 3. fázisú klinikai vizsgálatban (TRITON) a fő kizáró kritériumok közé tartozott a fokozott vérzésveszély, az anaemia, a thrombocytopenia és a kórelőzményben szereplő kóros koponyaűri elváltozás. A PCI-n átesett, Efient-tel és ASA-val kezelt akut koronária szindrómás betegeknél fokozott kockázat mutatkozott a TIMI osztályozás szerinti minor és major vérzést illetően. Ezért azon betegeknél, akiknél fokozott a vérzés kockázata, az Efient alkalmazása csak akkor mérlegelhető, ha úgy vélik, hogy haszna az ischaemiás események megelőzése terén ellensúlyozza a súlyos vérzések kockázatát. Ez különösen azon betegekre vonatkozik, akik:

- életkora ≥ 75 év (lásd lejjebb)
- hajlamosak a vérzésre (pl. közelmúltbeli trauma, közelmúltbeli műtéti beavatkozás, közelmúltbeli vagy ismétlődő gastrointestinalis vérzés vagy aktív peptikus fekély következtében)
- 60 kg-nál alacsonyabb testtömegű betegek (lásd 4.2 és 4.8 pontok). Ezen betegnél a 10 mg-os fenntartó adag nem ajánlott, 5 mg-os fenntartóadagot kell alkalmazni.
- olyan gyógyszerek egyidejű alkalmazása, amelyek fokozhatják a vérzés veszélyét, beleértve az orális antikoagulánsokat, a klopido-grélt, a nemszteroid gyulladásgátlókat (NSAID) és a fibrinolitikumokat.

Aktív vérzésben szenvedő betegeknél, akiknél az Efient farmakológiai hatásainak visszafordítása szükséges, thrombocyta transzfúzió helyénvaló lehet.

Az Efient alkalmazása általában nem ajánlott 75 éves vagy annál idősebb betegeknél és csak elővigyázatosan, a kezelőorvos gondos, az egyéni kockázat/haszonra vonatkozó mérlegelését követően szabad elkezdni, amennyiben az arra utal, hogy az ischaemiás események megelőzése terén elért haszon meghaladja a súlyos vérzések kockázatát. A 3. fázisú klinikai vizsgálatban ezen betegek a vérzés – beleértve a végzetes kimenetelűeket is – nagyobb veszélyének voltak kitéve, mint a 75 év alattiak. Amennyiben alkalmazására sor kerül, 5 mg-os, alacsonyabb fenntartó adagot kell alkalmazni, a 10 mg-os fenntartó adag nem ajánlott (lásd 4,2 és 4.8 pontok).

Korlátozottak a prasugrelre vonatkozó terápiás tapasztalatok vesekárosodásban szenvedő betegeknél (beleértve a végállapotú vesebetegeket), valamint közepes fokú májkárosodásban szenvedő betegeknél. Ezen betegek vérzési kockázata fokozott lehet. Ezért ezeknél a betegeknél a prasugrelt csak óvatosan lehet alkalmazni.

A betegeket fel kell világosítani arról, hogy a vérzés megállítása a megszokottnál hosszabb időt vehet igénybe, ha prasugrelt szednek (ASA-val kombinációban), valamint, hogy minden - helyét vagy időtartamát tekintve szokatlan - vérzésről számoljanak be orvosuknak.

A telítő adag beadási idejéhez kapcsolódó vérzés kockázata NSTEMI betegeknél

Egy NSTEMI-betegek bevonásával törént vizsgálatban (ACCOAST-vizsgálat), ahol a betegeknél a koronária angiográfiát a randomizációt követő 2-48 órán belül végezték el, a koronária angiográfiát átlagosan 4 órával megelőző prasugrel telítő adag megnövelte a beavatkozás körüli major és minor vérzés kockázatát szemben a PCI idején adott prasugrel telítő adaggal. Ezért az IA/NSTEMI betegek esetében, amikor a koronária angiográfiát a kórházba történt felvételt követő 48 órán belül elvégzik, a telítő adag a PCI idején alkalmazandó (lásd 4.2, 4.8 és 5.1 pontok).

Műtét

A betegeknél javasolni kell, hogy jelezzék orvosuknak és fogorvosuknak, hogy prasugrelt szednek, mielőtt bármilyen műtétet terveznek és mielőtt bármilyen új gyógyszert vesznek be. Amennyiben a betegnél elektív műtét történik és a thrombocytaaggregáció gátlás nem kívánatos, az Efient szedését legalább 7 nappal a műteti beavatkozás előtt fel kell függeszteni. Növekvő (háromszoros) gyakoriságú vagy -súlyosságú vérzés léphet fel azon betegnél, akinek koronária artéria bypass graft műtét történik a prasugrel abbahagyását követő 7 napon belül (lásd 4.8 pont). A prasugrel hasznát és kockázatát gondosan mérlegelni kell azon betegeknél, akinek a koronária anatómia még nem tisztázott és sürgető koronária artéria bypass graft műtét jöhet szóba.

Túlérzékenység, beleértve az angiooedemát

Túlérzékenységi reakciókat (beleértve az angiooedemát) jelentettek prasugrel-kezelésben részesülő betegeknél, beleértve azokat, akiknek az anamnézisében klopidoegrél túlérzékenységi reakció szerepel. Azoknál a betegeknél, akiknél ismert a tienopiridin-allergia, a túlérzékenység tüneteinek ellenőrzése javasolt (lásd 4.8 pont).

Thromboticus thrombocytopeniás purpura (TTP)

TTP előfordulásáról számoltak be prasugrel alkalmazása során. A TTP súlyos állapot, amely azonnali kezelést tesz szükségessé.

Laktóz és nátrium

Ritkán előforduló, örökletes galaktózintoleranciában, teljes laktáz-hiányban vagy glükóz galaktóz malabszorpcióban a készítmény nem szedhető.

Ez a gyógyszer kevesebb, mint 1 mmol (23 mg) nátriumot tartalmaz tablettánként, azaz gyakorlatilag „nátriummentes”.

Morfin és más opioidok

A prasugrel hatásosságának csökkenése figyelhető meg prasugrellel és morfinnal egyidejűleg kezelt betegeknél (lásd 4.5 pont).

4.5 Gyógyszerkölcsonhatások és egyéb interakciók

Warfarin:

A warfarinon kívül egyéb kumarinszármazékok Efient-tel történő egyidejű alkalmazását nem vizsgálták. A vérzés fokozott kockázatának lehetősége miatt a warfarin (vagy egyéb kumarin származékok) és a prasugrel elővigyázatosan alkalmazható egyidejűleg (lásd 4.4 pont).

Nemszteroid gyulladásgátlók (NSAID):

A krónikus nemszteroid gyulladásgátlókkal történő egyidejű alkalmazást nem vizsgálták. A vérzés fokozott kockázatának lehetősége miatt krónikus NSAID gyógyszerekkel történő kezelés (beleértve a COX-2 gátlókat) és az Efient elővigyázatosan alkalmazható egyidejűleg (lásd 4.4 pont).

Az Efient alkalmazható egyidejűleg a citokróm P450 enzim által metabolizálódó egyéb gyógyszerekkel (beleértve a sztatinokat) vagy azon gyógyszerekkel, amelyek a citokróm P450 enzimek induktorai vagy gátlói. Az Efient alkalmazható egyidejűleg acetilszalicilsavval, heparinnal, digoxinnal, valamint a gyomor pH-t emelő egyéb gyógyszerekkel is, beleértve a protonpumpa gátlókat és a H₂ receptor blokkolókat. Bár nem vizsgálták specifikus interakciós vizsgálatokban, a 3. fázisú klinikai vizsgálatban az Efient-et együttesen alkalmazták alacsony molekulású heparinkészítményekkel, bivalrudinnal és glikoprotein IIb-IIIa inhibitorokkal (nincs adat a használt GP IIb-IIIa inhibitor típusáról) anélkül, hogy bárminemű klinikailag jelentős káros kölcsönhatás bebizonyosodott volna.

Egyéb gyógyszerek hatása az Efient-re

Acetilszalicilsav:

Az Efient-et az acetilszalicilsavval (ASA) együttesen kell alkalmazni. Bár lehetséges az ASA-val való, fokozott vérzési kockázathoz vezető farmakodinámiás kölcsönhatás, a prasugrel hatásosságának és biztonságosságának kimutatása ASA-val együttesen kezelt betegek esetében történt.

Heparin:

A nem frakcionált heparin egyszeri 100 E/kg-os bólus adagja nem módosította jelentős mértékben a prasugrel által közvetített trombocitaaggregáció gátlást. Hasonlóképpen a prasugrel nem módosította jelentős mértékben a heparin hatását a véralvadás paramétereire. Ezért mindkét gyógyszer alkalmazható egyidejűleg. Fokozott vérzési kockázat lehetséges, ha az Efient-et heparinnal együtt alkalmazzák.

Sztatinok:

Az atorvasztatin (80 mg-os napi adagban) nem módosította a prasugrel farmakokinetikáját és trombocita gátló hatását. Ezért a sztatinoktól, amelyek a CYP3A enzim szubsztrátjai, nem várható hatás a prasugrel farmakokinetikájára vagy a trombocitaaggregáció gátlásra.

A gyomor pH-ját emelő gyógyszerek:

A ranitidin (H₂-receptor blokkoló) vagy lanzoprazol (protonpumpa gátló) napi egyidejű alkalmazása nem változtatta meg a prasugrel aktív metabolitjának a plazmakoncentráció-idő görbe alatti területét (AUC) és a csúskoncentráció időpontját (T_{max}), azonban csökkentette a csúskoncentráció (C_{max}) értékét 14- illetve 29%-kal. A 3. fázisú klinikai vizsgálat során az Efient-et az egyidejű protonpumpa gátló vagy H₂-receptor blokkoló adásra való tekintet nélkül alkalmazták. A prasugrel 60 mg-os telítő adagjának alkalmazása protonpumpa-gátló egyidejű szedése nélkül a gyógyszerhatás gyorsabb felépülését eredményezheti.

CYP3A-inhibitorok:

A 400 mg napi adagban alkalmazott ketokonazol - amely szelektív és hatékony CYP3A4 és CYP3A5 gátló - nem befolyásolta sem a trombocitaaggregáció prasugrel által közvetített gátlását, sem a prasugrel aktív metabolitjának plazmakoncentráció-idő görbe alatti területét (AUC) és a csúskoncentráció időpontját (T_{max}), azonban 34-46%-kal csökkentette a csúskoncentráció (C_{max}) értékét. Ezért a CYP3A gátlóktól - mint az azol típusú gombaellenes szerek, HIV proteáz gátlók, klaritromicin, telitromicin, verapamil, diltiazem, indinavir, ciprofloxacin és grapefruit lé - nem várható az aktív metabolit farmakokinetikájára gyakorolt szignifikáns hatás.

Citokróm P450 induktorok:

A 600 mg napi adagban alkalmazott rifampicin, amely erős CYP3A és CYP2B6 induktor, valamint CYP2C9, CYP2C19 és CYP2C8 induktor is, nem változtatta meg jelentős mértékben a prasugrel farmakokinetikáját. Ezért olyan ismert CYP3A induktoroktól, mint amilyen a rifampicin, karbamazepin és a citokróm P450 egyéb induktoraitól nem várható az aktív metabolit farmakokinetikájára gyakorolt szignifikáns hatás.

Morfin és más opioidok:

A szájon át alkalmazott P2Y₁₂-gátlók, így a prasugrel és aktív metabolitja esetében az expozíció elhúzódását és csökkenését figyelték meg morfinnal kezelt akut coronaria szindrómás betegeknél. Ez a kölcsönhatás a gastrointestinalis motilitás csökkenésével lehet összefüggésben, és más opioidokra is vonatkozik. A klinikai relevanciája nem ismert, de az adatok arra utalnak, hogy a prasugrel hatásossága morfinnal való egyidejű alkalmazás esetén csökkenhet. Akut coronaria szindrómás betegeknél, akiknél a morfin-kezelést nem lehet leállítani, a gyors hatású P2Y₁₂-gátlás pedig létfontosságú, parenterális P2Y₁₂-gátló alkalmazása mérlegelhető.

Az Efient hatása egyéb gyógyszerekre

Digoxin:

A prasugrelnek nincs klinikailag jelentős hatása a digoxin farmakokinetikájára.

A CYP2C9 által metabolizálódó gyógyszerek:

A prasugrel nem gátolta a CYP2C9-et, mivel nem befolyásolta az S-warfarin farmakokinetikáját. A vérzés megnövekedett kockázatának lehetősége miatt a warfarin és Efient csak elővigyázatosan adható együtt (lásd 4.4 pont).

A CYP2B6 enzim által metabolizálódó gyógyszerek:

A prasugrel a CYP2B6 gyenge inhibitora. Egészséges egyéneknél a prasugrel 23%-kal csökkentette a hidroxibupropion, a bupropion CYP2B6 által közvetített metabolitjának expozícióját. Ez a hatás valószínűleg csak akkor okozhat gondot klinikailag, ha a prasugrelt olyan gyógyszerekkel alkalmazzák együttesen, amelyek számára a CYP2B6 az egyetlen lebontási út és terápiás ablakuk szűk (pl. ciklofoszfamid, efavirenz).

4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

Nem végeztek klinikai vizsgálatot terhes vagy szoptató nőknél.

Terhesség

Az állatkísérletek nem utalnak a terhességet, az embrionális/magzati fejlődést, szülést vagy a szülés utáni fejlődést közvetlenül vagy közvetett módon károsan befolyásoló hatásra (lásd 5.3 pont). Mivel az állati reprodukcióra vonatkozó vizsgálatok nem mindig jelzik előre a humán választ, a terhesség során az Efient csak akkor alkalmazható, ha az anyát érintő lehetséges előny kiegyenlíti a lehetséges magzati kockázatot.

Szoptatás

Nem ismert, hogy a prasugrel kiválasztódik-e az emberi anyatejbe. Állatkísérletek azt mutatták, hogy a prasugrel kiválasztódik az anyatejbe. A prasugrel alkalmazása szoptatás alatt nem ajánlott.

Termékenység

A prasugrelnek nem volt hatása azon hím és nőstény patkányok fertilitására, amelyek az ajánlott napi humán fenntartó adag - mg/m²-re számított – 240-szeresének voltak kitéve.

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A prasugrel várhatóan nem, vagy csak elhanyagolható mértékben befolyásolja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket.

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

A biztonságossági profil összefoglalása

A PCI-vel kezelt akut koronária szindrómás betegek esetében a biztonságosságot egy klopidogréll-kontrollált vizsgálatban (TRITON) értékelték, melynek során 6741 beteget kezeltek prasugrellel (60 mg

telítő adaggal és napi egyszeri 10 mg-os fenntartó adaggal) középértékében 14,5 hónapos időtartam során (5802 beteget kezeltek több mint 6 hónapon keresztül, 4136 beteget kezeltek több mint egy éven keresztül). A vizsgálati gyógyszerrel történő kezelés mellékhatások miatti megszakításának aránya 7,2% volt a prasugrel és 6,3% a klopidoгрél esetén. Ezek közül a vérzés volt a leggyakoribb olyan mellékhatás mindkét készítménynél, amely a vizsgált gyógyszer alkalmazásának megszakításához vezetett (2,5% a prasugrel és 1,4% a klopidoгрél esetén).

Vérzés

Nem koronária artéria bypass graft műtét (CABG) kapcsán létrejövő vérzés

A TRITON-vizsgálatban a nem CABG-hez kapcsolható vérzéses események gyakoriságát az 1. táblázat mutatja. A nem CABG műtéthez kapcsolható súlyos vérzések előfordulása (beleértve az életveszélyes és a letális kimenetelűeket is) csakúgy, mint a TIMI minor vérzések gyakorisága statisztikailag szignifikánsan nagyobb volt azon egyéneknél, akiket prasugrellel kezeltek, mint akiket klopidoгрéllal, az IA/NSTEMI és a teljes ACS csoportban. A STEMI populációban nem mutatkozott szignifikáns különbség. A spontán vérzés leggyakoribb helye a gyomor-bél traktus volt (1,7% arányban a prasugrel és 1,3% arányban a klopidoгрél esetében), a provokált vérzés leggyakoribb lokalizációja az artéria punkció helye volt (1,3% arányban a prasugrel és 1,2% arányban a klopidoгрél esetében).

1. táblázat: nem CABG-hez kapcsolódó vérzések incidenciája^a (betegek %-a)

Esemény	Össz ACS		IA/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 major vérzés ^c	2,2	1,7	2,2	1,6	2,2	2,0
Életet veszélyeztető ^d	1,3	0,8	1,3	0,8	1,2	1,0
Letális	0,3	0,1	0,3	0,1	0,4	0,1
Tünettel járó ICH ^e	0,3	0,3	0,3	0,3	0,2	0,2
Pozitív inotróp szert igénylő	0,3	0,1	0,3	0,1	0,3	0,2
Sebészi beavatkozást igénylő	0,3	0,3	0,3	0,3	0,1	0,2
Transzfúziót igénylő (≥ 4 egység)	0,7	0,5	0,6	0,3	0,8	0,8
TIMI minor vérzés ^f	2,4	1,9	2,3	1,6	2,7	2,6

^a Központilag megítélt esetek, amelyek a Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) Study Group kritériumai alapján kerültek meghatározásra.

^b Egyéb standard kezeléseket alkalmaztak, amennyiben szükséges volt.

^c Bármely intrakraniális vérzés, vagy bármely klinikailag nyilvánvaló vérzés a hemoglobin ≥ 5 g/dl-nél nagyobb mértékű csökkenésével.

^d Az életet veszélyeztető vérzés a TIMI major vérzés-alcsoportban van, és tartalmazza a lentebb külön bekezdésekben felsorolt típusokat. A betegek egynél több sorba is tartozhatnak.

^e ICH= intrakraniális vérzés.

^f Klinikailag nyilvánvaló vérzés a hemoglobin 3 g/dl-nél nagyobb, de 5 g/dl-nél kisebb csökkenésével.

75 éves és ennél idősebb betegek

A nem CABG műtéthez kapcsolódó TIMI major és minor vérzések aránya:

Kor	Prasugrel 10 mg	Klopidogrel 75 mg
≥ 75 év (N=1785)*	9,0% (1,0% letális)	6,9% (0,1% letális)
< 75 év (N=11672)*	3,8% (0,2% letális)	2,9% (0,1% letális)
< 75 év (N=7180)**	2,0% (0,1% letális) ^a	1,3% (0,1% letális)
	Prasugrel 5 mg	Klopidogrel 75 mg
≥ 75 év (N=2060)**	2,6% (0,3% letális)	3,0% (0,5% letális)

*TRITON vizsgálat PCI-n átesett ACS betegeken

**TRILOGY-ACS vizsgálat PCI-ben nem részesült betegeken (lásd 5.1 pont);

^a 10 mg prasugrel; 5 mg prasugrel 60 kg-nál kisebb testtömeg esetén

60 kg-nál kisebb testtömegű betegek

A nem CABG műtéthez kapcsolódó TIMI major és minor vérzések aránya:

Testtömeg	Prasugrel 10 mg	Klopidogrél 75 mg
< 60 kg (N=664)*	10,1% (0% letális)	6,5% (0,3% letális)
≥ 60 kg (N=12672)*	4,2% (0,3% letális)	3,3% (0,1% letális)
≥ 60 kg (N=7845)**	2,2% (0,2% letális) ^a	1,6% (0,2% letális)
	Prasugrel 5 mg	Klopidogrél 75 mg
< 60 kg (N=1391)**	1,4% (0,1% letális)	2,2% (0,3% letális)

*TRITON vizsgálat PCI-n átesett ACS betegeken

**TRILOGY-ACS vizsgálat PCI-ben nem részesült betegeken (lásd 5.1 pont);

^a10 mg prasugrel; 5 mg prasugrel 75 éves és ennél idősebb életkor esetén

60 kg-os vagy nagyobb testtömegű és 75 évesnél fiatalabb betegek

60 kg-os vagy nagyobb testtömegű és 75 évesnél fiatalabb betegeknél a nem CABG műtéthez kapcsolódó súlyos-és enyhe fokú vérzés gyakorisága 3,6% volt a prasugrel és 2,8% a klopidogrél esetén, a végzetes kimenetelű vérzés gyakorisága pedig 0,2% volt a prasugrel- és 0,1% a klopidogrél esetében.

CABG műtéthez kapcsolódó vérzés

A 3. fázisú klinikai vizsgálatban 437 betegnél végeztek CABG műtétet a vizsgálat ideje alatt. Ezen betegeknél a CABG-hez kapcsolódó TIMI major és minor vérzések gyakorisága 14,1% volt a prasugrel- és 4,5% a klopidogrél-csoportban. A prasugrellel kezelt betegek magasabb vérzéses szövődmenyi kockázata a vizsgált gyógyszer legutolsó adagja után 7 napig állt fenn. Azoknál a betegeknél, akik a CABG műtét előtti 3 napon belül még megkapták tienopiridin adagjukat, a TIMI major- és minor vérzés aránya 26,7% volt a prasugrel-csoportban (45 betegből 12), míg 5% a klopidogrél-csoportban (60 betegből 3). Azon betegeknél, akik a tienopiridin utolsó adagját a CABG műtét előtti 4-7 nap közötti időben kapták meg, a gyakoriság 11,3%-ra csökkent (80 betegből 9) a prasugrel-csoportban és 3,4%-ra (89 betegből 3) a klopidogrél-csoportban. A CABG-hez kapcsolódó vérzés gyakorisága hasonló volt a két kezelési csoportban több mint 7 nappal a gyógyszer abbahagyása után (lásd 4.4 pont).

A telítő adag beadási idejéhez kapcsolódó vérzés kockázata NSTEMI betegeknél

Egy NSTEMI-betegek bevonásával végzett vizsgálatban (ACCOAST-vizsgálat), ahol a betegeknél a koronária angiográfiát a randomizációt követő 2-48 órán belül végezték el, azoknál a betegeknél, akik átlagosan 4 órával a koronária angiográfia előtt 30 mg telítő adagot kaptak, majd további 30 mg telítő adagot a PCI idején, megnőtt a nem-CABG-hez kapcsolódó, beavatkozás körüli vérzések kockázata további előnyök nélkül, szemben azokkal a betegekkel, akik 60 mg telítő adagot kaptak a PCI idején (lásd 4.2 és 4.4 pontok).

A betegek nem-CABG-hez kapcsolódó TIMI vérzési értékei 7 napon keresztül a következők voltak:

Mellékhatás	Prasugrel a koronária angiográfia^a előtt (N=2037) %	Prasugrel a PCI^a idején (N=1996) %
TIMI major vérzés ^b	1,3	0,5
életet veszélyeztető ^c	0,8	0,2
fatális	0,1	0,0
tünettel járó intrakraniális vérzés (ICH) ^d	0,0	0,0
pozitív inotrop szert igénylő	0,3	0,2
sebészi beavatkozást igénylő	0,4	0,1
transzfúziót igénylő (≥ 4 egység)	0,3	0,1
TIMI minor vérzés ^e	1,7	0,6

^a Egyéb standard kezeléseket alkalmaztak, amennyiben szükséges volt. A klinikai vizsgálati protokoll minden beteg esetében tartalmazott aszpirint és a prasugrel napi fenntartó adagját.

^b Bármely intrakraniális vérzés, vagy bármely klinikailag nyilvánvaló vérzés a hemoglobin ≥ 5 g/dl-nél nagyobb mértékű csökkenésével.

^c Az életet veszélyeztető vérzés a TIMI major vérzés-alcsoportban van, és tartalmazza a lentebb külön bekezdésekben felsorolt típusokat. A betegek egynél több sorba is tartozhatnak.

^d ICH=intrakraniális vérzés.

^e Klinikailag nyilvánvaló vérzés a hemoglobin 3 g/dl-nél nagyobb, de 5 g/dl-nél kisebb csökkenésével.

A mellékhatások táblázatos összefoglalása

A 2. táblázat összegzi a TRITON-vizsgálat során észlelt, illetve a spontán jelentett vérzéses és nem vérzéses mellékhatásokat gyakoriság és szervrendszer szerint csoportosítva. A gyakoriság az alábbiak szerint került meghatározásra:

Nagyon gyakori ($\geq 1/10$); gyakori ($\geq 1/100 - < 1/10$); nem gyakori ($\geq 1/1000 - < 1/100$); ritka ($\geq 1/10\ 000 - < 1/1000$); nagyon ritka ($< 1/10\ 000$); nem ismert (a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg).

2. táblázat: Vérzéses és nem vérzéses mellékhatások

Szervrendszer	Gyakori	Nem gyakori	Ritka	Nem ismert
Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek	Anaemia		Thrombocytopaenia	Thromboticus thrombocytopaeniás purpura (TTP) -lásd 4.4 pont
Immunrendszeri betegségek és tünetek		Túlérzékenység, beleértve az angiooedemát		
Szembetegségek és szemészeti tünetek		Szem-bevérzés		
Érbetegségek és tünetek	Haematoma			
Légzőrendszeri mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek	Orrvérzés	Haemoptysis		
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek	Gastro-intestinalis vérzés	Retroperitoneális vérzés Rektális vérzés Haematochezia Ínyvérzés		
A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei	Kiütés Ecchymosis			
Vese- és húgyúti betegségek és tünetek	Haematuria			
Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók	Az érpunkció helyén kialakult haematoma Vérzés a szúrás helyén			
Sérülés, mérgezés és a beavatkozással kapcsolatos szövődmények	Contusio	Beavatkozás utáni vérzés	Subcutan haematoma	

A stroke előfordulása a 3. fázisú klinikai vizsgálat során anamnézisben szereplő stroke vagy TIA mellett, illetve ezek hiánya esetén a következőképpen alakult (lásd 4.4 pont):

TIA vagy stroke az	Prasugrel	Klopidogréll
--------------------	-----------	--------------

anamnézisben		
Igen (N=518)	6,5% (2,3% ICH*)	1,2% (0% ICH*)
Nem (N=13090)	0,9% (0,2% ICH*)	1,0% (0,3% ICH*)

* ICH =intrakraniális vérzés

Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni. Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az [V. függelékben](#) található elérhetőségek valamelyikén keresztül.

4.9 Túlادagolás

Az Efient túlادagolása megnyúlt vérzési időhöz és következményes vérzéses szövödményekhez vezethet. Nem áll rendelkezésre adat a prasugrel farmakológiai hatásának visszafordításáról, mindazonáltal amennyiben a megnyúlt vérzési idő azonnali korrekciója szükséges, thrombocytá transfúzió és/vagy egyéb vérkészítmények adása megfontolható.

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: Thrombocytáaggregáció-gátlók, kivéve a heparint. ATC kód: B01AC22

Hatásmechanizmus / Farmakodinámiás hatások

A prasugrel thrombocytá-aktiváció- és -aggregáció-gátló, aktív metabolitja a thrombocyták P2Y₁₂ csoportú ADP-receptoraihoz irreverzibilisen kötődve fejti ki hatását. Minthogy a thrombocyták részt vesznek az atherosclerosis trombotikus szövödményeinek kialakításában és/vagy kifejlődésében, a thrombocytá funkció gátlása csökkentheti a kardiovaszkuláris események előfordulásának gyakoriságát, mint amilyen a halál, a szívinfarktus vagy a stroke.

A prasugrel 60 mg-os telítő adagát követően az ADP által indukált thrombocytáaggregáció 5 µM ADP esetén 15 perc után, 20 µM ADP esetén 30 perc után következik be. Az ADP által indukált thrombocytáaggregáció prasugrellel történő gátlásának maximuma 5 µM ADP-vel 83%, 20 µM ADP-vel 79%, mindkét esetben mind egészséges egyének, mind stabil atherosclerosis mutató betegek 89%-ában lehetett elérni legalább 50%-os thrombocytáaggregáció-gátlást 1 óra alatt. A prasugrel által közvetített thrombocytáaggregáció gátlás alacsony egyének-közötti (9%) és egyéneken-belüli (12%) variabilitást mutatott mind 5 µM, mind 20 µM ADP-t alkalmazva. A thrombocytáaggregáció átlagos steady-state gátlása 74%-os és 69%-os volt az 5 µM, illetve a 20 µM ADP adag esetén és ennek elérése a 60 mg-os telítő adagot követő 10 mg fenntartó adaggal végzett 3-5 napos kezelés után következett be. Az egyének több mint 89%-ánál lehetett elérni 20%-os vagy ezt meghaladó thrombocytáaggregáció-gátlást a fenntartó kezelés során.

A prasugrel egyszeri 60 mg-os telítő adagjának alkalmazása után 7-9 nappal a thrombocytáaggregáció fokozatosan visszaállt az alapértékekre, ugyanez az egyensúlyi állapotból 5 nappal a fenntartó kezelés megszakítása után következett be.

Átállítással kapcsolatos adatok: 75 mg klopidoгрél napi egyszeri, 10 napon át történő alkalmazását követően 40 egészséges egyént napi egyszeri 10 mg prasugrel-kezelésre állítottak át, 60 mg-os telítő adagot követően vagy anélkül. A thrombocytá-aggregáció hasonló- vagy erősebb gátlását figyelték meg prasugrellel. Közvetlenül 60 mg-os telítő prasugrel adagra történő váltás eredményezte az erősebb thrombocytá gátlás leggyorsabb felépülését. 900 mg telítő adagban alkalmazott klopidoгрél

(acetilszalícilsavval együtt) adását követően 56 akut koronária szindrómás beteget kezeltek 14 napon keresztül napi egyszeri 10 mg prasugrellel vagy napi egyszeri 150 mg klopidoegréllal, majd váltottak vagy 150 mg klopidoegréllal vagy 10 mg prasugrelre újabb 14 napon keresztül. A thrombocytáaggregáció nagyobb fokú gátlását figyelték meg a 10 mg prasugrelre állított betegeknél, a 150 mg klopidoegréllal kezelt betegekhez képest. Egy 276, ACS-ben szenvedő, PCI-vel kezelt beteget magában foglaló vizsgálatban a kórházba történt felvételkor, koszorúér angiográfia előtt adott 600 mg klopidoegrél kezdő telítő dózissal vagy placebóval végzett kezeléssel a perkután koszorúér intervenció időpontjában adott 60 mg prasugrel telítő dózissal történt átváltás hasonlóan megnövekedett thrombocytá-aggregáció gátlást eredményezett a vizsgálat 72 órás időtartama során.

Klinikai hatásosság és biztonságosság

Akut koronária szindrómában (ACS)

A 3. fázisú TRITON vizsgálat az Efient-et (prasugrel) hasonlította össze a klopidoegréllal, melynek során mindkettőt ASA-val együtt és egyéb standard gyógyszeres terápia mellett alkalmazták. A TRITON 13608 betegre kiterjedő, nemzetközi, multicentrikus, randomizált, kettős-vak, párhuzamos csoportú vizsgálat volt. A betegeknek akut koronária szindrómájuk volt - közepes és magas rizikójú instabil angina, ST-eleváció nélküli miokardialis infarktus vagy ST-elevációval járó miokardialis infarktus - és kezelésük PCI-vel történt.

A koronária morfológia birtokában randomizálták azokat az IA/NSTEMI betegeket, akiknek tünetei az előző 72 órán belül jelentkeztek, illetve azokat a STEMI betegeket, akiknek tünetei az előző 12 óra és 14 nap között jelentkeztek. A 12 órán belüli tünetekkel jelentkező STEMI betegek, akiknél primer PCI-t terveztek, a koronária anatómia ismerete nélkül voltak randomizálhatók. Az összes beteg esetében a telítő adag adása azon időtartamon belül bármikor történhetett, amely a randomizáció és a katéteres labor elhagyása utáni 1 óra között telt el.

A prasugrellel kezelt randomizált betegek (60 mg telítő adag, melyet napi egyszeri 10 mg fenntartó adag követett) vagy a klopidoegréllal kezelt randomizált betegek (300 mg telítő adag, melyet napi egyszeri 75 mg fenntartó adag követett) középtérten 14,5 hónapig álltak kezelés alatt (maximum 15 hónap, minimálisan 6 hónap utánkövetési idővel). A betegek ASA-t is szedtek (napi egyszeri 75-325 mg-ot). A vizsgálatba való besorolást megelőző 5 napon belül bármely tienopiridin alkalmazása kizáró ok volt. Egyéb kezelések, pl. heparin és GPIIb/IIIa inhibitor alkalmazása a kezelő orvos belátása szerint történt. A betegek megközelítőleg 40%-a (a terápiás csoportok mindegyikéből) kapott GPIIb/IIIa inhibitor kezelést a PCI kiegészítéseként (nincs adat arra nézve, hogy melyik típusú GPIIb/IIIa inhibitor alkalmazták). A betegek mintegy 98%-a (a terápiás csoportok mindegyikéből) részesült antitrombin kezelésben (heparin, alacsony molekulású heparin, bivalrudin vagy egyéb szer) a PCI direkt támogatásaként.

A vizsgálat elsődleges végpont mérőszáma a kardiovaszkuláris eredetű halál bekövetkeztének, a nem letális miokardialis infarktusnak, vagy a nem letális stroke-nak első előfordulási időpontja volt. Minden ACS populáció (kevert IA/NSTEMI és STEMI csoport) összesített végpontjának elemzése kontingens volt a prasugrel IA/NSTEMI csoportban kimutatott statisztikai előnyével a klopidoegréllal összehasonlítva ($p < 0,05$).

A teljes ACS betegcsoport:

Az Efient hatásosabbnak mutatkozott, mint a klopidogrél mind az elsődleges kombinált végpontok, mind az előre meghatározott szekunder végpontok tekintetében, beleértve a sztent trombózisokat (lásd 3. táblázat). A prasugrel előnye az első három napban láthatóvá vált és maradt is a vizsgálat befejeztéig. A nagyobb hatásosság együtt járt a súlyos vérzések számának emelkedésével (lásd 4.4 és 4.8 pontok). A betegcsoport 92% fehérbőrű, 26%-a nő és 39%-a 65 éves vagy annál idősebb volt. A prasugrel előnye független volt egyéb akut- és hosszútávú kardiovaszkuláris kezelésektől, beleértve a heparint/alacsony molekulásúlyú heparint, bivalrudint, intravénás GPIIb/IIIa inhibitorokat, lipidcsökkentő gyógyszereket, béta blokkolókat és ACE-gátlókat. A prasugrel hatásossága független volt az ASA adagjától (75-325 mg, naponta egyszer). Orális antikoagulánsok, nem a vizsgálatba tartozó egyéb thrombocyta gátlók és krónikus nemszteroid gyulladásgátlók alkalmazása a TRITON-vizsgálat során nem volt megengedett. A teljes ACS populációban a prasugrelhez a kardiovaszkuláris eredetű halál, a nem halálos miokardialis infarktus és a nem halálos stroke ritkább előfordulása társult, összevetve a klopidogréllel, tekintet nélkül olyan alapvető sajátosságokra, mint a kor, a nem, a testtömeg, a földrajzi elhelyezkedés, a GPIIb/IIIa inhibitorok alkalmazása és a sztent típusa. Az előny oka elsőrendűen a nem halálos miokardialis infarktusok számának jelentős csökkenése volt (lásd 3. táblázat). A diabéteszes betegeknél mind a primer, mind a szekunder összesített végpontok száma szignifikánsan csökkent.

A prasugrel megfigyelt előnye kisebb volt 75 éves vagy annál idősebb betegeknél, mint a 75 év alatti betegeknél. 75 éves vagy annál idősebb betegeknél a vérzés kockázata nagyobb volt, beleértve a végzetes kimenetelűeket is (lásd 4.2, 4.4 és 4.8 pontok). Azon 75 éves vagy annál idősebb betegek közé, akiknél a prasugrel megfigyelt előnye nyilvánvalóbb volt, azok tartoztak, akiknek diabetesük, ST-elevációval járó miokardialis infarktusuk (STEMI), magasabb sztent trombózis kockázatuk illetve ismétlődő eseményeik voltak.

Azon betegeknél, akiknél az anamnézisben a prasugrel-terápia előtt 3 hónapnál régebben TIA vagy ischaemiás stroke szerepelt, nem történt csökkenés a primer összesített végpontok tekintetében.

3. táblázat: A betegek kimeneteli eseményei a TRITON primer vizsgálatban

Kimeneteli események	Prasugrel +ASA	Klopidogrél +ASA	Kockázati arány (hazard ratio, HR) (95% CI)	p-érték
Összes akut koronária szindróma	(N=6813) %	(N=6795) %	0,812 (0,732, 0,902)	<0,001
Primer összesített kimeneteli események Kardiovaszkuláris (CV) halál, nem halálos MI, nem halálos stroke	9,4	11,5		
Primer egyéni kimeneteli események				
CV halál	2,0	2,2	0,886 (0,701, 1,118)	0,307
Nem halálos MI	7,0	9,1	0,757 (0,672, 0,853)	<0,001
Nem halálos stroke	0,9	0,9	1,016 (0,712, 1,451)	0,930
Instabil AP/NSTEMI	(N=5044) %	(N=5030) %		
Primer összesített kimeneteli események Kardiovaszkuláris (CV) halál, nem halálos MI, nem halálos stroke	9,3	11,2	0,820 (0,726, 0,927)	0,002
CV halál	1,8	1,8	0,979 (0,732, 1,309)	0,885
Nem halálos MI	7,1	9,2	0,761 (0,663, 0,873)	<0,001
Nem halálos stroke	0,8	0,8	0,979 (0,633, 1,513)	0,922
STEMI	(N=1769) %	(N=1765) %		
Primer összesített kimeneteli események Kardiovaszkuláris (CV) halál, nem halálos MI, nem halálos stroke	9,8	12,2	0,793 (0,649, 0,968)	0,019
CV halál	2,4	3,3	0,738 (0,497, 1,094)	0,129
Nem halálos MI	6,7	8,8	0,746 (0,588, 0,948)	0,016
Nem halálos stroke	1,2	1,1	1,097 (0,590, 2,040)	0,770

A teljes ACS csoportban a szekunder végpontok mindegyikének vizsgálata a prasugrel szignifikáns előnyét ($p < 0,001$) mutatta a klopidogréllel szemben. Ezek közé tartozott a bizonyított vagy valószínűsített sztent trombózis a vizsgálat végén (0,9% vs 1,8%; HR 0,498; CI 0,364, 0,683); a CV halál, a nem halálos MI vagy sürgető cél artéria revaszkularizáció 30 napon belül (5,9% vs 7,4%; HR 0,784; CI 0,688, 0,894); a bármely okból bekövetkezett halál, a nem halálos MI, a nem halálos stroke a vizsgálat folyamán (10,2% vs 12,1%; HR 0,831; CI 0,751, 0,919); a CV halál, a nem halálos MI, a nem halálos stroke vagy kardiális ischaemiás történés miatti kórházi kezelés a vizsgálat folyamán (11,7 % vs 13,8%; HR 0,838; CI 0,762, 0,921). Az összes eredetű halálozás elemzése nem mutatott jelentős különbséget a prasugrel és a klopidogrél között a teljes ACS csoportban (2,76% vs 2,90%), az instabil AP/NSTEMI csoportban (2,58% vs 2,41%) és a STEMI csoportban (3,28% vs 4,31%).

A prasugrel-kezeléshez a sztent trombózisok számának 50%-os csökkenése társult a 15 hónapos követési időszak során. A sztent trombózisok számának csökkenését az Efient-kezelés során mind a korai, mind a 30 napon túli előfordulást illetően megfigyelték, a tisztán fém- és a gyógyszerkibocsátó sztentek esetén egyaránt.

Azon betegeknél, akik túléltek egy ischaemiás eseményt, a prasugrelhez az újabb primer végpont események számának csökkenése társult (7,8% a prasugrel vs 11,9% a klopidogrél esetén).

Bár a vérzések száma nőtt a prasugrel-kezelés mellett, a kombinált végpont események elemzése – a bármely okból bekövetkezett halál, a nem halálos miokardialis infarktus, a nem halálos stroke és a nem

CABG műtétéhez kapcsolható TIMI major vérzés – az Efient-re nézve volt kedvező a klopidoგრéllel összehasonlítva (kockázati arány 0,87; 95% CI, 0,79 – 0,95; p=0,004). A TRITON-vizsgálatban minden 1000 Efient-tel kezelt betegből 22-vel kevesebb beteg szenvedett miokardialis infarktust, illetve a nem CABG műtétéhez kapcsolható TIMI major vérzés 5 esettel többször fordult elő, mint a klopidoგრéllel kezelteknél.

Egy farmakodinámiás/farmakogenomikai vizsgálat (melyet 720 ázsiai, akut koronária szindrómás, PCI-n átesett beteg bevonásával végeztek) eredményei azt igazolták, hogy a prasugrellel nagyobb mértékű thrombocyta-gátlást értek el, mint a klopidoგრéllel, és a prasugrel 60 mg-os telítő adag/10 mg-os fenntartó adag megfelelő adagolás olyan ázsiai egyéneknél, akiknek testtömege legalább 60 kg, és akik 75 évesnél fiatalabbak (lásd 4.2 pont).

Egy 30 hónapos vizsgálatban (TRILOGY-ACS), amelyben 9326, IA/NSTEMI ACS-ben szenvedő, revaszkularizáció nélkül kezelt beteg vett részt (nem jóváhagyott indikáció), a prasugrel a klopidoგრéllel összehasonlításban nem csökkentette szignifikánsan a kardiovaszkuláris halálozás, a miokardialis infarktus, illetve a stroke összetett végpontjának gyakoriságát. A TIMI major vérzés aránya (beleértve az életveszélyes, a halálos kimenetelű és az intracranialis vérzést) hasonló volt a prasugrellel és a klopidoგრéllel kezelt betegeknek. 75 éves és ennél idősebb, illetve 60 kg-nál alacsonyabb testtömegű betegeket (N=3022) randomizáltak az 5 mg prasugrellel kezelt csoportba. Csakúgy, mint ahogyan a 75 évesnél fiatalabb és 60 kg-nál nagyobb testtömegű, 10 mg prasugrellel kezelt betegeknek, nem észleltek különbséget az 5 mg prasugrel és a 75 mg klopidoგრél között a kardiovaszkuláris kimenetekben. A major vérzések aránya hasonló volt az 5 mg prasugrellel és a 75 mg klopidoგრéllel kezelt betegeknek. Az 5 mg prasugrel erősebb vérlemezkegátló hatást biztosított, mint a 75 mg klopidoგრél. A prasugrelt óvatosan kell alkalmazni 75 éves és ennél idősebb és 60 kg-nál kisebb testtömegű betegeknek (lásd 4.2, 4.4 és 4.8 pontok).

Egy 4033, emelkedett troponin-szintű, NSTEMI-s betegek bevonásával végzett 30-napos vizsgálatban (ACCOAST), ahol a randomizációt követő 2-48 órán belül a koronária angiográfiát követően PCI-t végeztek, azoknál a betegeknek, akik átlagosan 4 órával a koronária angiográfia előtt 30 mg telítő adagot kaptak, melyet 30 mg telítő adag követett a PCI idején (n=2037), megnőtt a nem-CABG-hez kapcsolódó, beavatkozás körüli vérzések kockázata további előnyök nélkül, szemben azokkal a betegekkel, akik 60 mg telítő adagot kaptak a PCI idején (n=1996). A prasugrel nem csökkentette szignifikánsan a kardiovaszkuláris halál, a miokardialis infarktus (MI), a stroke és a sürgős revaszkularizáció (UR) összetett klinikai végpontjainak gyakoriságát, vagy a kiegészítő terápiaként (bailout) adott glikoprotein (GP) IIb/IIIa inhibitoralkalmazását, a randomizációtól számítva 7 napon keresztül, azoknál a betegeknek, akik a koronária angiográfia előtt prasugrel-kezelésben részesültek, szemben azokkal a betegekkel, akik a prasugrel teljes telítő adagját a PCI idején kapták. A fő biztonságossági célkitűzések aránya az összes TIMI major vérzésben (CABG és nem-CABG-hez társuló események) a randomizációtól számított 7 napon keresztül minden kezelt betegnek szignifikánsan magasabb volt azoknál a betegeknek, akik a prasugrelt a koronária angiográfia előtt kapták, összehasonlítva azokkal a betegekkel, akik a prasugrel teljes telítő adagját a PCI idején kapták. Ezért IA/NSTEMI betegeknek, ha a koronária angiográfiát a kórházba történt felvételt követő 48 órán belül elvégzik, a telítő adag a PCI idején alkalmazandó (lásd 4.2, 4.4 és 4.8 pontok).

Gyermekek és serdülők

A TADO, egy III. fázisú vizsgálat a 2 évestől a 18 évesnél fiatalabb korig terjedően vizsgálta a sarlósejtes anaemiában szenvedő betegeknek a prasugrelnek (n=171) a vazo-okkluzív krízis csökkentésére történő alkalmazását, a placebóval (n=170) szemben. A vizsgálatban az elsődleges és másodlagos végpontok egyike sem teljesült. Összességében az ebben a betegpopulációban monoterápiaként alkalmazott prasugrel esetén új biztonságossági adatot nem azonosítottak.

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

A prasugrel un. „prodrug”, amely *in vivo* gyorsan metabolizálódik aktív metabolittá és inaktív metabolitokká. Az aktív metabolit expozíció (AUC) mérsékelten alacsony egyének-közötti (27%) és egyéneken-belüli (19%) variabilitást mutat. A prasugrel farmakokinetikája hasonló egészséges egyénekben, stabil atherosclerotikus betegeknél és a perkután koronária intervencióban részesülő betegeknél.

Felszívódás

A prasugrel felszívódása és lebomlása gyors, az aktív metabolit a plazma csúcskoncentrációt hozzávetőleg 30 perc alatt éri el. Az aktív metabolit expozíciója (AUC) arányosan emelkedik a terápiás dózistartományban. Egy egészséges egyéneken végzett vizsgálat során az aktív metabolit AUC-t nem befolyásolta a magas zsír- és magas kalóriatartalmú táplálkozás, azonban a C_{max} 49%-kal csökkent és a csúcskoncentráció elérésének ideje (T_{max}) 0,5-ről 1,5 órára nőtt. A TRITON-vizsgálatban az Efient alkalmazása étkezéstől függetlenül történt. Ezért az Efient étkezéstől függetlenül alkalmazható; mindazonáltal a leggyorsabb hatáskezdet a prasugrel telítő adag éhgyomorra történő bevételekor valósul meg (lásd 4.2 pont).

Eloszlás

Az aktív metabolit humán szérumalbuminhoz való kötődése (4%-os pufferelt oldatban) 98% volt.

Biotranszformáció

Per os alkalmazást követően a prasugrel a plazmában nem mutatható ki. A bélben gyorsan tiolaktonná hidrolizálódik, mely a citokróom P450 metabolizmus egyetlen lépésében, elsősorban a CYP3A4 és a CYP2B6 által és kisebb mértékben a CYP2C9 és a CYP2C19 által alakul át aktív metabolittá. Az aktív metabolit S-metiláció- vagy ciszteinnel történő konjugáció során tovább bomlik két inaktív vegyületre.

Egészséges egyénekben, stabil atherosclerotikus betegeknél és Efient-kezelésben részesülő akut koronária szindrómás betegeknél a CYP3A5, CYP2B6, CYP2C9, vagy CYP2C19 genetikai variációinak nem volt számottevő hatása a prasugrel farmakokinetikájára, vagy a thrombocytáaggregáció gátlására.

Elimináció

A prasugrel dózis megközelítőleg 68%-a a vizelettel és 27%-a a széklettel választódik ki, inaktív metabolitok formájában. Az aktív metabolit félélettideje mintegy 7,4 óra (2-15 óra között).

Farmakokinetika speciális betegcsoportok esetén

Időskorúak:

20 és 80 év közötti egészséges egyének egyik vizsgálatában az életkornak nem volt jelentős hatása a prasugrel farmakokinetikájára vagy thrombocytaaggregáció-gátló hatására. A nagy 3. fázisú klinikai vizsgálatban az aktív metabolit átlagos becsült expozíciója (AUC) 19%-kal volt magasabb a nagyon idős (75 éves vagy idősebb) betegeknél, mint a 75 évesnél fiatalabbaknál. A prasugrelt óvatosan kell alkalmazni 75 éves vagy idősebb korban a vérzéses szövődmények kockázatának lehetősége miatt ebben a populációban (lásd 4.2 és 4.4 pontok). Egy stabil atherosclerosisban szenvedő betegeket bevonó vizsgálatban a 75 éves vagy ennél idősebb, 5 mg prasugrelt szedő betegeknél az aktív metabolit AUC középértéke megközelítőleg feleakkora volt, mint a 65 évesnél fiatalabb, 10 mg prasugrelt szedő betegek esetében, és az 5 mg-os adagolás thrombocytagátló hatása csökkent, de a 10 mg-os adagolással összehasonlítva nem volt gyengébb.

Májkárosodás:

Nem szükséges dózismódosítás enyhén vagy közepesen károsodott májfunkciójú betegek esetében (Child Pugh A és B osztály). A prasugrel farmakokinetikája vagy a thrombocyta funkcióra gyakorolt gátló hatása hasonló mind enyhén vagy közepesen károsodott májfunkciójú betegeknél, mind egészséges egyéneknél. Nem vizsgálták a prasugrel farmakokinetikáját és farmakodinámiáját súlyos májkárosodásban szenvedő betegeknél. Súlyos májkárosodás esetén a prasugrelt nem szabad alkalmazni (lásd 4.3 pont).

Vesekárosodás:

Nem szükséges dózismódosítás vesekárosodott betegeknél, beleértve a végállapotú vesebetegségben szenvedőket (ESRD). A prasugrel farmakokinetikája vagy a thrombocyta funkcióra gyakorolt gátló hatása hasonló a közepes fokú vesekárosodásban szenvedő (GFR 30-< 50 ml/perc/1,73m²) és az egészséges egyének esetében. A prasugrel által mediált thrombocytaaggregáció gátlás hasonló volt mind hemodialízist igénylő végállapotú vesebetegek, mind egészséges egyének összehasonlításakor, jóllehet az aktív metabolit C_{max} és AUC-értékei 51%-kal, illetve 42%-kal csökkentek végstádiumú vesebetegekben.

Testtömeg:

A prasugrel aktív metabolitjának átlagos expozíciója (AUC) hozzávetőlegesen 30-40%-kal magasabb egészséges egyéneknél és 60 kg-nál kisebb testtömegű betegeknél, mint a 60 kg-os vagy annál nagyobb testtömegűek esetén. A prasugrelt óvatosan kell alkalmazni a 60 kg-nál alacsonyabb testtömegű betegeknél a vérzéses szövődmények kockázatának lehetősége miatt ebben a populációban (lásd 4.4 pont). Egy stabil atherosclerosisban szenvedő betegeket bevonó vizsgálatban a 60 kg-nál alacsonyabb testtömegű, 5 mg prasugrelt szedő betegeknél az aktív metabolit AUC középértéke 38%-kal alacsonyabb volt, mint a 60 kg-nál nagyobb testtömegű, 10 mg prasugrelt szedő betegeknél, és az 5 mg-os adag thrombocytagátló hatása hasonló volt a 10 mg-os adagéhoz.

Etnikai sajátosságok:

A klinikai farmakológiai vizsgálatokban a testtömegre vonatkoztatott korrekció után az aktív metabolit AUC értéke mintegy 19%-kal magasabb volt kínai, japán és koreai egyéneknél, a fehérbőrűekhez képest, ami túlnyomórészt a 60 kg alatti ázsiai betegeknél kialakult magasabb expozícióval volt kapcsolatos. A kínai, japán és koreai egyének között nincs különbség az expozíció tekintetében. Az afrikai és a hispán egyének expozíciója a fehérbőrűekéhez hasonló. Nem szükséges a dózis módosítása az etnikai különbségek alapján.

Nem:

Egészséges egyénekben és a betegek körében a prasugrel farmakokinetikája hasonló volt a férfiaknál és a nőknél.

Gyermekek és serdülők:

A prasugrel farmakokinetikáját és farmakodinamikáját gyermekeknél nem vizsgálták (lásd 4.2 pont).

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

A hagyományos – farmakológiai biztonságossági, ismételt adagolású dózistoxicitási, genotoxicitási, karcinogenitási, reprodukcióra kifejtett toxicitási – vizsgálatokból származó nem-klinikai jellegű adatok azt igazolták, hogy a készítmény alkalmazásakor humán vonatkozásban különleges kockázat nem várható.

A nem-klinikai vizsgálatok során csak a maximális humán expozíciót jóval meghaladó expozíciónak voltak következményei, melyeknek a klinikai alkalmazás szempontjából csekély a jelentősége.

Patkányon és nyúlón végzett, embrionális- és magzati fejlődésre vonatkozó toxicitási vizsgálatok nem bizonyítottak a prasugrel következtében kialakuló fejlődési rendellenességeket. Igen magas adag alkalmazásakor (az ajánlott napi humán fenntartó adag 240-szeresénél nagyobb értékek esetén, mg/m² alapon számolva), amely már az anyai testtömegre és/vagy a táplálékfogyasztásra is hatással volt, az utódok testtömegének mérsékelt csökkenése volt megfigyelhető a kontrollokéhoz képest. Pre- és posztnatális patkánykísérletekben az anyaállatok kezelése nem volt hatással az utódok viselkedési vagy reprodukzív fejlődésére az ajánlott napi humán fenntartó adag 240-szeres expozíciója mellett (mg/m²-re számítva).

Nem figyeltek meg a hatóanyaggal kapcsolatba hozható daganatokat egy 2-éves patkánykísérlet során, amelyben az ajánlott humán terápiás expozíciót több mint 75-ször meghaladó prasugrel expozíciót alkalmaztak (a keringő aktív- és főbb humán metabolitok plazma expozíciója alapján). Daganatos folyamatok (hepatocelluláris adenomák) növekvő előfordulását figyelték meg magas dózison (a humán expozíció több mint 75-szörösének) 2 évig kitett egerekben, amelyet a prasugrel által kiváltott enzimindukciónak tudtak be. A májdaganatok és a készítmény által kiváltott enzimindukció rágszálókra jellemző társulása az irodalomban jól dokumentált. A májdaganatok számának növekedése egerben a prasugrel alkalmazás során nem tekinthető lényeges humán kockázatnak.

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

Tabletta mag:

Mikrokristályos cellulóz

Mannit (E421)

Kroszkarmellóz-nátrium

Hipromellóz (E464)

Magnézium-sztearát

Filmbevonat:

Laktóz-monohidrát

Hipromellóz (E464)

Titán-dioxid (E171)

Triacetin (E1518)

Vörös vas-oxid (E172) (csak az EfiEnt 10 mg esetén)

Sárga vas-oxid (E172)

Talkum

6.2 Inkompatibilitások

Nem értelmezhető.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

Efient 10 mg:

3 év.

Efient 5 mg:

2 év.

6.4 Különleges tárolási előírások

Ez a gyógyszer nem igényel különleges tárolást. A levegőtől és a nedvességtől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

14, 28, 30, 30 (x1), 56, 84, 90 (x1) és 98 tabletta buborékcsoomagolásban, dobozban.

Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések és egyéb, a készítmény kezelésével kapcsolatos információk

Nincsenek különleges előírások.

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

SUBSTIPHARM

24 rue Erlanger

75016 Paris

Franciaország

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

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

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

9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/ MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 2009. február 25.

A forgalomba hozatali engedély legutóbbi megújításának dátuma: 2013. november 13.

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

A gyógyszeréről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu>) található.

II. MELLÉKLET

- A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT
FELELŐS GYÁRTÓ(K)**
- B. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK AZ ELLÁTÁS ÉS
HASZNÁLAT KAPCSÁN**
- C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY EGYÉB
FELTÉTELEI ÉS KÖVETELMÉNYEI**
- D. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK A GYÓGYSZER
BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA
VONATKOZÓAN**

A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓ(K)

A gyártási tételek végfelszabadításáért felelős gyártó(k) neve és címe

Daiichi Sankyo Europe GmbH
Luitpoldstrasse 1
85276 Pfaffenhofen
Németország

Vetprom AD
The Vpharma site,
26 Otets Paisiy Str.,
Radomir, 2400,
Bulgária

B. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK AZ ELLÁTÁS ÉS HASZNÁLAT KAPCSÁN

Orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer.

C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY EGYÉB FELTÉTELEI ÉS KÖVETELMÉNYEI

- **Időszakos gyógyszerbiztonsági jelentések (Periodic safety update report, PSUR)**

Erre a készítményre a PSUR-okat a 2001/83/EK irányelv 107c. cikkének (7) bekezdésében megállapított és az európai internetes gyógyszerportálon nyilvánosságra hozott uniós referencia-időpontok listája (EURD lista), illetve annak bármely későbbi frissített változata szerinti követelményeknek megfelelően kell benyújtani.

D. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓAN

- **Kockázatkezelési terv**

A forgalomba hozatali engedély jogosultja (MAH) kötelezi magát, hogy a forgalomba hozatali engedély 1.8.2 moduljában leírt, jóváhagyott kockázatkezelési tervben, illetve annak jóváhagyott frissített verzióiban részletezett, kötelező farmakovigilanciai tevékenységeket és beavatkozásokat elvégzi.

A frissített kockázatkezelési terv benyújtandó a következő esetekben:

- ha az Európai Gyógyszerügynökség ezt indítványozza;
- ha a kockázatkezelési rendszerben változás történik, főként azt követően, hogy olyan új információ érkezik, amely az előny/kockázat profil jelentős változásához vezethet, illetve (a biztonságos gyógyszeralkalmazásra vagy kockázat-minimalizálásra irányuló) újabb, meghatározó eredmények születnek.

III. MELLÉKLET
CÍMKESZÖVEG ÉS BETEGTÁJÉKOZTATÓ

A. CÍMKESZÖVEG

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

5 mg FILMTABLETTA DOBOZBAN

1. A GYÓGYSZER NEVE

Efient 5 mg filmtabletta
prasugrel

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

5 mg prasugrel (hidroklorid formájában) tablettánként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Laktózt tartalmaz. További információkért lásd a betegtájékoztatót.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

14 filmtabletta
28 filmtabletta
30x1 filmtabletta
56 filmtabletta
84 filmtabletta
90x1 filmtabletta
98 filmtabletta
30 filmtabletta

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!
Szájon át történő alkalmazásra.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

A levegőtől és a nedvességtől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN**11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME**

SUBSTIPHARM
24 rue Erlanger
75016 Paris
Franciaország

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

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

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

Orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer.

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

Efient 5 mg

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC
SN
NN

**A BUBORÉKCSOMAGOLÁSON VAGY A FÓLIACSÍKON MINIMÁLISAN
FELTÜNTETENDŐ ADATOK**

5 mg FILMTABLETTA, BUBORÉKCSOMAGOLÁS

1. A GYÓGYSZER NEVE

Efient 5 mg filmtabletta
prasugrel

2. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE

SUBSTIPHARM (Logo)

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

5. EGYÉB INFORMÁCIÓK

H, K, Sze, Csüt, P, Szo, Vas

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

10 mg FILMTABLETTA DOBOZBAN

1. A GYÓGYSZER NEVE

Efient 10 mg filmtabletta
prasugrel

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

10 mg prasugrel (hidroklorid formájában) tablettánként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Laktózt tartalmaz. További információkért lásd a betegtájékoztatót.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

14 filmtabletta
28 filmtabletta
30x1 filmtabletta
56 filmtabletta
84 filmtabletta
90x1 filmtabletta
98 filmtabletta
30 filmtabletta

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!
Szájon át történő alkalmazásra.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

A levegőtől és a nedvességtől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN**11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME**

SUBSTIPHARM
24 rue Erlanger
75016 Paris
Franciaország

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

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

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

Orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer.

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

Efient 10 mg

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC
SN
NN

**A BUBORÉKCSOMAGOLÁSON VAGY A FÓLIACSÍKON MINIMÁLISAN
FELTÜNTETENDŐ ADATOK**

10 mg FILMTABLETTA, BUBORÉKCSOMAGOLÁS

1. A GYÓGYSZER NEVE

Efient 10 mg filmtabletta
prasugrel

2. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE

SUBSTIPHARM (Logo)

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

5. EGYÉB INFORMÁCIÓK

H, K, Sze, Csüt, P, Szo, Vas

B. BETEGTÁJÉKOZTATÓ

Betegájékoztató: Információk a felhasználó számára

Efient 10 mg filmtabletta **Efient 5 mg filmtabletta** prasugrel

Mielőtt elkezdi szedni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegájékoztatót, mert az Ön számára fontos információkat tartalmaz.

- Tartsa meg a betegájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon kezelőorvosához vagy gyógyszerészéhez.
- Ezt a gyógyszert az orvos kizárólag Önnek írta fel. Ne adja át a készítményt másnak, mert számára ártalmas lehet még abban az esetben is, ha a betegsége tünetei az Önéhez hasonlóak.
- Ha Önnél bármely mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről kezelőorvosát vagy gyógyszerészét. Ez a betegájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd 4 pont.

A betegájékoztató tartalma:

1. Milyen típusú gyógyszer az Efient és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók az Efient szedése előtt
3. Hogyan kell szedni az Efient-et?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell az Efient-et tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

1. Milyen típusú gyógyszer az Efient és milyen betegségek esetén alkalmazható?

Az Efient, mely prasugrel hatóanyagot tartalmaz, a vérlemezék ellen ható gyógyszerek csoportjába tartozik. A vérlemezék igen kicsiny sejtsejtes elemek, amelyek a vérben keringenek. Amikor az ér károsodást szenved - például átvágásra kerül - a vérlemezék összetapadnak, hogy segítsenek a véralvadék (trombus) képzésében. Ennélfogva a vérlemezék szerepe alapvető a vérzés megállításában. Ha az alvadékok megkeményedett falú érben (verőerek) képződnek, nagy veszélyt jelenthetnek, mivel elzárhatják a vérellátást, ami szívrohamot (szívinfarktust), szélütést vagy halált okoz. A szívet ellátó verőerekben kialakuló véralvadékok csökkenthetik a szív vérellátását is, így instabil anginát (súlyos mellkasi fájdalmat) okoznak.

Az Efient gátolja a vérlemezék összetapadását, így csökkenti a véralvadék kialakulásának esélyét.

Az Efient-et azért írták fel az Ön számára, mivel már volt szívinfarktusa vagy instabil anginája és olyan eljárással kezelték, amely megnyitja a szív elzáródott verőereit. Elképzelhető, hogy Önnek egy vagy több un. sztentet helyeztek be, amelyek nyitva tartják a szív vérellátását biztosító, előzőleg elzárt vagy beszűkült eret. Az Efient csökkenti annak a kockázatát, hogy ismételt szívinfarktust vagy szélütést szenvedjen, vagy életét veszítse ezen érelzáródásos események egyikének következtében. Kezelőorvosa előír Önnek ezen kívül acetilszalicilsavat (pl. aszpirint) is, amely szintén vérlemezke-ellenes gyógyszer.

2. Tudnivalók az Efient szedése előtt

Ne szedje az Efient-et

- Ha allergiás a prasugrelre vagy gyógyszer (6. pontban felsorolt) egyéb összetevőjére. Az allergiás reakció felismerhető jelei lehetnek, pl.: kiütés, viszketés, arcduzzadás, ajakdagadás vagy nehézlégzés. Amennyiben ilyet észlelne, **azonnal** közölje kezelőorvosával.
- Ha olyan betegsége van, ami jelenleg vérzést okoz, mint pl. gyomor- vagy bélvérzés.
- Ha valaha szélütése vagy átmeneti agyi keringészavara (TIA) fordult elő.
- Ha súlyos májbetegsége van.

Figyelmeztetések és óvintézkedések

• Az Efient szedése előtt

Az Efient szedése előtt beszéljen kezelőorvosával

Mielőtt elkezdené az Efient szedését, közölje kezelőorvosával, ha az alább felsoroltak valamelyike vonatkozik Önre:

- Ha Önnek fokozott a vérzési kockázata, nevezetesen:
 - 75 éves vagy idősebb. A kezelőorvosnak 5 mg-os napi dózist kell felírnia, mivel a 75 évesnél idősebeknél nagyobb valószínűséggel fordul elő vérzéses szövődmény.
 - A közelmúltban történt súlyos sérülése.
 - A közelmúltban műtété történt (beleértve bizonyos fogászati beavatkozásokat).
 - A közelmúltbeli vagy ismétlődő vérzése volt a gyomorból vagy a belekből (pl. gyomorfekély vagy vastagbél polip).
 - Testtömege kevesebb, mint 60 kg. Ha az Ön testtömege nem éri el a 60 kg-ot, kezelőorvosának napi 5 mg Efient-et kell felírnia az Ön számára.
 - Vesebetegsége vagy közepes fokú májműködési zavara van.
 - Bizonyos típusú gyógyszereket szed (lásd alább „Egyéb gyógyszerek és az Efient”).
 - Műtétet terveznek (beleértve bizonyos fogászati beavatkozásokat) a következő hét nap során. Kezelőorvosa az Efient szedésének átmeneti felfüggesztését kérheti Öntől a fokozott vérzéses kockázat miatt.
- Amennyiben volt korábban allergiás (túlérzékenységi) reakciója klopidoгрélre vagy bármilyen más, vérlemezke-gátlószerre, kérjük, közölje ezt orvosával, mielőtt elkezdenék az Efient-kezelést. Ha ezután az Efient alkalmazására kerül sor és allergiás reakciót tapasztal, amely a kiütésről, viszketésről, az arc feldagadásáról, ajakduzzanatról vagy nehézlégzésről ismerhető fel, **azonnal** közölje orvosával.

• Az Efient szedésének ideje alatt

Azonnal közölje orvosával, ha Önnél ún. trombotikus trombocitopéniás purpurának (TTP) nevezett állapot lép fel, amely lázzal és bőr alatti véraláfutásokkal (melyek piros tűszúrásszerű pontokként jelenhetnek meg), tisztázatlan eredetű, nagyfokú fáradtsággal vagy anélkül, zavartsággal, a bőr vagy a szemek sárga elszíneződésével jár (lásd 4. pont „Lehetséges mellékhatások”).

Gyermekek és serdülők

Az Efient gyermekeknél vagy 18 évesnél fiatalabb serdülőknél nem alkalmazható.

Egyéb gyógyszerek és az Efient

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát a jelenleg vagy nemrégiben szedett, valamint szedni tervezett egyéb gyógyszereiről, beleértve a vény nélkül kapható készítményeket, az étrendkiegészítőket és növényi gyógyszereket is.

Különösen fontos, hogy közölje kezelőorvosával, ha:

- klopidoгрéllal (vérlemezke gátló szer),
- warfarinnal (véralvadásgátló),
- fájdalom és láz kapcsán ún. „nemszteroid gyulladásgátlóval” kezelik (ilyen pl. az ibuprofén, naproxén, etoricoхib).

Az Efient-tel együtt alkalmazva ezek a gyógyszerek fokozhatják a vérzés kockázatát.

Tájékoztassa kezelőorvosát, ha morfin vagy más opioidokat szed (ezek az erős fájdalom kezelésére alkalmazott gyógyszerek).

Az Efient-kezelés alatt egyéb gyógyszert csak kezelőorvosa jóváhagyásával szedjen.

Terhesség, szoptatás

Közölje kezelőorvosával, ha Ön terhes lett vagy teherbe szeretne esni az Efient szedésének időtartama alatt. Csak akkor szedjen Efient-et, ha a kezelőorvosával megbeszélték a kezelés lehetséges előnyeit, illetve születendő gyermekét érintő lehetséges kockázatait.

Ha Ön terhes vagy szoptat, illetve ha fennáll Önnél a terhesség lehetősége vagy gyermeket szeretne, a gyógyszer alkalmazása előtt beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészével.

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

Az Efient valószínűleg nem befolyásolja az Ön gépjárművezetéshez vagy a gépek kezeléséhez szükséges képességét.

Az Efient laktózt és nátriumot tartalmaz

Amennyiben kezelőorvosa korábban már figyelmeztette Önt, hogy bizonyos cukrokra érzékeny, keresse fel orvosát, mielőtt elkezdi szedni ezt a gyógyszert.

Ez a gyógyszer kevesebb, mint 1 mmol (23 mg) nátriumot tartalmaz tablettánként, azaz gyakorlatilag „nátriummentes”.

3. Hogyan kell szedni az Efient-et?

A gyógyszert mindig a kezelőorvosa által elmondottaknak megfelelően szedje. Amennyiben nem biztos az adagolást illetően, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

Az Efient szokásos napi adagja 10 mg. A kezelés egyszeri 60 mg-os kezdő adaggal indul.

Ha Ön 60 kg-nál kisebb testtömegű vagy 75 évesnél idősebb, az Efient napi adagja 5 mg. Kezelőorvosa acetilszalicilsav szedését és ennek pontos adagját is előírja az Ön számára (általában 75 mg - 325 mg naponta).

Az Efient-et étkezés során és étkezések között is beveheti. A gyógyszert naponta lehetőleg azonos időben vegye be. Ne törje el vagy zúzza szét a tablettát.

Fontos, hogy tájékoztassa kezelőorvosát, fogorvosát és gyógyszerészét, hogy Ön Efient-et szed.

Ha az előírtnál több Efient-et szedett

Azonnal lépjen kapcsolatba kezelőorvosával vagy a kórházzal, mivel súlyos vérzés kockázata állhat fenn. Mutassa meg orvosának az Efient csomagolását.

Ha elfelejtette szedni az Efient-et

Amennyiben elmulasztotta bevenni a napi adagot az esedékes időben, vegye be az Efient-et, amikor az eszébe jut. Amennyiben teljesen kifelejtette a napi adagot, másnap csak a szokásos Efient adagot vegye be. Ne vegyen be kétszeres adagot a kihagyott adag pótlására. A 14, 28, 56, 84 és 98 tablettát tartalmazó kiszerelések esetén a buborékcsoomagolásra nyomtatott naptár alapján ellenőrizheti, melyik napon vette be utoljára az Efient tablettát.

Ha idő előtt abbahagyja az Efient szedését

Ne hagyja abba az Efient szedését anélkül, hogy kezelőorvosával megbeszélné. Ha túl hamar abbahagyja az Efient szedését, a szívroham kockázata magasabb lehet.

Ha bármilyen további kérdése van a gyógyszer alkalmazásával kapcsolatban, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

4. Lehetséges mellékhatások

Mint minden gyógyszer, így ez a gyógyszer is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek.

Ha az alábbiak közül bármelyiket észleli, haladéktalanul lépjen kapcsolatba kezelőorvosával:

- Karjának, lábának vagy arcának hirtelen zsibbadása vagy gyengesége, különösen, ha a testnek csak az egyik oldalát érinti.
- Hirtelen zavartság, nehézség a beszédben vagy mások beszédének megértésében.
- Hirtelen kezdetű járási nehézség, egyensúlyvesztés vagy egyensúlyzavar.
- Hirtelen szédülés vagy ismeretlen okú hirtelen fellépő súlyos fejfájás.

A fentebb felsoroltak szélütés (sztrók) jelei lehetnek. A sztrók az Efient nem gyakori mellékhatása olyan betegeknek, akiknek soha nem volt sztrókjuk vagy átmeneti keringési zavaruk (TIA).

Azonnal közölje kezelőorvosával azt is, ha a következők bármelyikét veszi észre:

- Láz és véraláfutás a bőr alatt, melyek piros tűszúrásszerű pontokként jelenhetnek meg, tisztázatlan eredetű, nagyfokú fáradtsággal vagy anélkül, zavartsággal, a bőr vagy a szemek sárga elszíneződésével (lásd 2. pont „Tudnivalók az Efient alkalmazása előtt”).
- Kiütés, viszketés vagy az arc feldagadása, ajak-, ill. nyelvduzzanat vagy nehézlégzés. Ezek súlyos allergiás reakció jelei lehetnek (lásd 2. pont „Tudnivalók az Efient alkalmazása előtt”).

Azonnal közölje kezelőorvosával, ha az alábbiak bármelyikét tapasztalja:

- Vér a vizeletében.
- A végbélből történő vérzés, vér a székletben vagy fekete széklet (szurokszéklet).
- Csillapíthatatlan vérzés, pl egy vágásból.

Bármely a fentiek közül vérzéses szövödmény jele lehet, amely az Efient leggyakoribb mellékhatása. Habár nem gyakori, a súlyos vérzés életet veszélyeztető lehet.

Gyakori mellékhatások (10 beteg közül legfeljebb 1 betegnél fordulhat elő)

- Gyomor- vagy bélvérzés
- Injekció beadási helyéről történő vérzés
- Orrvérzés
- Bőrkíütés
- Apró vörös bevézések a bőrön (ecchymosis)
- Vervizelés
- Véromlenny (a bőr alá vagy az izomba történő bevézés, mely duzzanatot okoz)
- Alacsony hemoglobin érték vagy vörösvértestszám (vérszegénység)
- Véraláfutás

Nem gyakori mellékhatások (100 beteg közül legfeljebb 1 betegnél fordulhat elő)

- Allergiás reakciók (kiütés, viszketés, ajak-, ill. nyelvduzzanat vagy nehézlégzés)
- Spontán vérzés a szemből, végbélből, ínyből vagy a hasúri szervek körül
- Műtét utáni vérzés
- Vérköpés
- Vér a székletben

Ritka mellékhatások (1000 beteg közül legfeljebb 1 betegnél fordulhat elő)

- Alacsony vérlemezkeszám
- Bőralatti véromlenny (duzzanatot okozó, a bőr alá történő bevézés)

Mellékhatások bejelentése

Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét. Ez a beteg tájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti az [V. függelékben](#) található elérhetőségeken keresztül. A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

5. Hogyan kell az Efient-et tárolni?

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

A buborékcsoomagoláson és a dobozon feltüntetett lejárati idő (EXP) után ne alkalmazza ezt a gyógyszert. A lejárati idő az adott hónap utolsó napjára vonatkozik.

A levegőtől és a nedvességtől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.

Semmilyen gyógyszert ne dobjon a szennyvízbe vagy a háztartási hulladékba. Kérdezze meg gyógyszerészét, hogy mit tegyen a már nem használt gyógyszereivel. Ezek az intézkedések elősegítik a környezet védelmét.

6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

Mit tartalmaz az Efient?

- A készítmény hatóanyaga a prasugrel.
Efient 10 mg: 10 mg prasugrel (hidroklorid formájában) tablettánként.
Efient 5 mg: 5 mg prasugrel (hidroklorid formájában) tablettánként.
- Egyéb összetevők:

Mikrokristályos cellulóz, mannit (E421), kroszkarmellóz-nátrium, hipromellóz (E464), magnézium-sztearát, laktóz-monohidrát, titán-dioxid (E171), triacetin (E1518), vörös vas-oxid (csak a 10 mg-os tabletták esetén) (E172), sárga vas-oxid (E172), valamint talkum.

Milyen az Efient külleme és mit tartalmaz a csomagolás?

Efient 10 mg: Drapp színű és kettős nyíl alakú tabletták, egyik oldalán „10 MG”, a másik oldalán „4759” mélynyomású jelzéssel.

Efient 5 mg: Sárga színű és kettős nyíl alakú tabletták, egyik oldalán „5 MG”, a másik oldalán „4760” mélynyomású jelzéssel.

Az Efient 14, 28, 30, 30 (x1), 56, 84, 90 (x1) és 98 tablettát tartalmazó dobozban kerül forgalomba. Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja

SUBSTIPHARM
24 rue Erlanger
75016 Paris
Franciaország

Gyártó:

Daiichi Sankyo Europe GmbH
Luitpoldstrasse 1
85276 Pfaffenhofen
Németország

Vetprom AD
The Vpharma site,
26 Otets Paisiy Str.,
Radomir, 2400,
Bulgária

A készítményhez kapcsolódó további kérdéseivel forduljon a forgalomba hozatali engedély jogosultjának helyi képviselőjéhez:

België/Belgique/ Belgien

SUBSTIPHARM

Tél/Tel: 080077098

България

Zentiva, k.s.

Тел.: +359 24417136

Česká republika

Zentiva, k.s.

Tel: +420 267 241 111

Danmark

Kurantis ApS

Tlf.: +45 33 60 89 88

Deutschland

SUBSTIPHARM

Tel: 08001801783

Eesti

SUBSTIPHARM

Tel: +33 1 43 18 13 00

Ελλάδα

ΦΑΡΜΑΣΕΡΒ ΕΛΛΑΣ Α.Ε.Β.Ε.

Τηλ: +30 210 620 8372

España

SUBSTIPHARM

Tel: 900993317

France

SUBSTIPHARM

Tél: +33 1 43 18 13 00

Hrvatska

SUBSTIPHARM

Tel: +33 1 43 18 13 00

Ireland

SUBSTIPHARM

Tel: 1800300170

Ísland

Kurantis ApS

Simi: +45 33 60 89 88

Italia

SUBSTIPHARM

Tel: 800780088

Κύπρος

SUBSTIPHARM

Τηλ: +33 1 43 18 13 00

Latvija

SUBSTIPHARM

Tel.: +33 1 43 18 13 00

Lietuva

SUBSTIPHARM

Tel: +33 1 43 18 13 00

Luxembourg/Luxemburg

SUBSTIPHARM

Tél/Tel: 80024806

Magyarország

Zentiva Pharma Kft.

Tel: +36 1 299 1058

Malta

SUBSTIPHARM

Tel: +33 1 43 18 13 00

Nederland

SUBSTIPHARM

Tel: 08000228089

Norge

Kurantis ApS

Tlf: +45 33 60 89 88

Österreich

SUBSTIPHARM

Tel: 0800298153

Polska

Berlin-Chemie/Menarini Polska Sp. z o.o.

Tel: +48 22 566 21 00

Portugal

SUBSTIPHARM

Tel: 800833006

România

SUBSTIPHARM

Tel: +33 1 43 18 13 00

Slovenija

Zentiva, k.s.

Tel: +386 360 00 408

Slovenská republika

Zentiva, a.s.

Tel: +421 2 3918 3010

Suomi/Finland

Kurantis ApS

Puh./Tel: +45 33 60 89 88

Sverige

Kurantis ApS

Tel: +45 33 60 89 88

A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma: {ÉÉÉÉ. hónap}

Egyéb információforrások

A gyógyszeréről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu/>) található.