

**VIÐAUKI I**

**SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS**

## 1. HEITI LYFS

Efient 10 mg filmuhúðaðar töflur.

Efient 5 mg filmuhúðaðar töflur.

## 2. INNIHALDSLÝSING

*Efient 10 mg:*

Hver tafla inniheldur 10 mg af prasugrel (sem hýdróklóríð).

Hjálparefni með þekkta verkun

Hver tafla inniheldur 2,1 mg af laktósa einhýdrati.

*Efient 5 mg:*

Hver tafla inniheldur 5 mg af prasugrel (sem hýdróklóríð).

Hjálparefni með þekkta verkun

Hver tafla inniheldur 2,7 mg af laktósa einhýdrati.

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

## 3. LYFJAFORM

Filmuhúðuð tafla (tafla).

*Efient 10 mg:*

Drapplitaðar og sexkanta töflur með „10 MG” þrykktu á aðra hliðina og „4759” á hina.

*Efient 5 mg:*

Gular og sexkanta töflur með „5 MG” þrykktu á aðra hliðina og „4760” á hina.

## 4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

### 4.1 Ábendingar

Efient er gefið samhliða acetýlsalicýlsýru (ASA) og er ætlað til að koma í veg fyrir segamyndun hjá fullorðnum sjúklingum með kransæðakölkun og brátt kransæðaheilkenni (þ.e. hvíkula hjartaöng, hjartadrep án ST-hækkunar [UA/NSTEMI] eða hjartadrep með ST-hækkun [STEMI]) sem leiðir til kransæðavíkkunar (PCI) undireins eða síðar.

Sjá kafla 5.1 fyrir frekari upplýsingar.

### 4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Skammtar

*Fullorðnir*

Hefja skal Efient meðferð með stökum 60 mg hleðsluskammti og halda síðan áfram með 10 mg einu sinni á sólarhring. Hjá sjúklingum með UA/NSTEMI, sem gangast undir kransæðamyndatöku innan 48 klst. eftir innlögn, skal eingöngu gefa hleðsluskammt á sama tíma og kransæðavíkkun (PCI) er gerð (sjá kafla 4.4, 4.8 og 5.1). Sjúklingar sem taka Efient eiga einnig að taka acetýlsalicýlsýru daglega (75 mg til 325 mg).

Ótímabært meðferðarrof á allri blóðflöguhemjandi meðferð, þar með talið Efient, hjá sjúklingum með brátt kransæðaheilkenni og gangast undir kransæðavíkkun getur leitt til aukinnar hættu á segamyndun, hjartadrepri eða dauða af völdum undirliggjandi sjúkdóms. Ráðlögð meðferðarlengd er allt að 12 mánuðir nema klínískar vísbendingar bendi til að hætta beri töku Efient (sjá kafla 4.4 og 5.1).

#### *Sjúklingar $\geq$ 75 ára*

Almennt er notkun Efient ekki ráðlögð hjá sjúklingum  $\geq$  75 ára. Ef álitid er nauðsynlegt að hefja meðferð í aldurshópnum  $\geq$  75 ára eftir vel ígrundað einstaklingsbundið mat á áhættu/ávinningi af meðferðarlækni (sjá kafla 4.4) og 60 mg hleðsluskammt skal því fylgt eftir með lægri viðhaldsskammti 5 mg. Sjúklingar  $\geq$  75 ára hafa aukna blæðingarhneigð og aukna útsetningu fyrir virka niðurbrotsefni prasugrels (sjá kafla 4.4, 4.8, 5.1 og 5.2).

#### *Sjúklingar sem vega < 60 kg*

Hefja skal Efient meðferð með stökum 60 mg hleðsluskammti og halda síðan áfram með 5 mg einu sinni sólarhring. Ekki er ráðlagt að gefa 10 mg viðhaldsskammt. Ástæðan er aukin útsetning fyrir virka niðurbrotsefni prasugrel, og aukin blæðingarhneigð hjá sjúklingum sem vega < 60 kg þegar 10 mg á sólarhring er gefið samanborið við sjúklinga  $\geq$  60 kg (sjá kafla 4.4, 4.8 og 5.2).

#### *Skert nýrnastarfssemi*

Ekki er þörf á skammtaaðlögun fyrir sjúklinga með skerta nýrnastarfssemi, þar með talið sjúklinga með nýrnabilun á lokasigi (sjá kafla 5.2). Reynsla er takmörkuð af notkun lyfsins hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfssemi (sjá kafla 4.4).

#### *Skert lifrarstarfssemi*

Ekki er þörf á skammtaaðlögun fyrir sjúklinga með væga til miðlungs skerta lifrarstarfssemi (Child Pugh class A og B) (sjá kafla 5.2). Reynsla er takmörkuð af notkun lyfsins hjá sjúklingum með væga til miðlungs skerta lifrarstarfssemi (sjá kafla 4.4). Efient má ekki nota handa sjúklingum með alvarlega skerta lifrarstarfssemi (Child Pugh flokkur C).

#### *Börn*

Ekki hefur verið sýnt fram á öryggi og verkun Efient hjá börnum yngri en 18 ára. Takmarkaðar upplýsingar liggja fyrir hjá börnum með sigðkornablóðleysi (sjá kafla 5.1).

#### *Lyfjagiöf*

Til inntöku. Efient má taka með eða án matar. Gjöf 60 mg hleðsluskammts á fastandi maga getur valdið skjótari verkun lyfsins (sjá kafla 5.2). Myljið hvorki né brjótið töflurnar.

### **4.3 Frábendingar**

Ofnæmi fyrir virka efninu eða einhverju hjálparefnanna sem talin eru upp í kafla 6.1.

Virkt sjúkleg blæðing.

Fyrri saga um heilablóðfall eða skammvinnt blóðþurrðarkast (TIA).

Alvarleg lifrabilun (Child Pugh class C).

#### 4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

##### *Hætta á blæðingu*

Í 3. stigs klínískum rannsóknum (TRITON) voru aðal útilokuarskilyrði meðal annars aukin blæðingarhneigð, blóðleysi, blóðflagnafæð, saga um sjúkdóma innan höfuðkúpu. Sjúklingar með kransæðaheilkenni sem gangast undir kransæðavíkkun (PCI) og fá meðferð með Efient og ASA sýndu aukna hættu á alvarlegum og minniháttar blæðingum út frá TIMI matskerfinu. Því skal einungis hugleiða notkun Efient hjá sjúklingum í aukinni hættu á blæðingum eftir að ávinningur meðferðarinnar sem fyrirbyggjandi þátt blóðþurrðar sé talin vega meira. Þetta á sértaklega við um eftirfarandi sjúklinga:

- $\geq 75$  ára aldri (sjá hér að neðan).
- Með blæðingarhneigð (t.d. eftir nýlega áverka, nýlega skurðaðgerð, nýlega eða endurtekna blæðingu í meltingarvegi, virkt ætissár (magasár).
- Með líkamsþyngd  $< 60$  kg (sjá kafla 4.2 og 4.8). Ekki er mælt með 10 mg viðhaldsskammti hjá þessum sjúklingum. Notið 5 mg viðhaldsskammt.
- Samhliða gjöf lyfja sem hugsanlega geta aukið hættu á blæðingum, þar með talið segavarnarlyf til inntöku, klópidógreis, bólgueyðandi gigtarlyf (NSAIDS), og fíbrínsundrandi lyf.

Þörf getur verið á blóðflagnagjöf hjá sjúklingum með virka blæðingu þar sem þörf er á að lyfjafræðileg verkun Efient gangi til baka.

Sjúklingum  $\geq 75$  ára er almennt ekki ráðlagt að nota Efient nema lækni hafi gert einstaklingsbundið mat á áhættu/ávinningi vegna notkunar lyfins og það mat gefi til kynna að ávinningur meðferðarinnar sem fyrirbyggjandi þátt blóðþurrðar og tengdra þátta vegi meira en hættu á alvarlegum blæðingum. Í 3. stigs klínískum rannsóknum voru þessir sjúklingar í meiri hættu á að fá alvarlegar blæðingar, þar með talið lífshættulegar blæðingar, samanborið við sjúklinga  $< 75$  ára aldri. Notið 5 mg viðhaldsskammt ef lyfinu er ávísað, ekki er mælt með notkun 10 mg viðhaldsskammts (sjá kafla 4.2 og 4.8).

Reynsla er takmörkuð af notkun prasugrels hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfssemi (þar með talið ESRD) og hjá sjúklingum með miðlungs skerta lifrastarfssemi. Þessir sjúklingar geta verið í aukinni hættu á að fá blæðingar. Því skal prasugrel notað með varúð hjá þessum sjúklingum.

Sjúklingar skulu upplýstir um að það geti tekið lengri tíma en áður fyrir hvers konar blæðingu að stöðvast þegar þeir taka prasugrel (samhliða ASA), og að þeir skuli tilkynna lækni allar óvenjulegar blæðingar (staðsetningu eða tímalengd).

##### *Blæðingarhætta er tengist tímasetningu hleðsluskammts hjá sjúklingum með NSTEMI*

Í klínískri rannsókn hjá sjúklingum með NSTEMI (ACCOAST rannsóknin), þar sem áætlað hafði verið að sjúklingar myndu gangast undir kransæðamyndatöku innan 2 til 48 klst. eftir slembiröðun, jók hleðsluskammtur prasugrels, sem að jafnaði var gefinn 4 klst fyrir kransæðamyndatöku, áhættuna á mikilli og minniháttar blæðingu í námunda við aðgerðasvæðið, borið saman við hleðsluskammt prasugrels sem gefinn var á sama tíma og kransæðavíkkun (PCI) var gerð. Hjá UA/NSTEMI sjúklingum á því að gefa hleðsluskammtinn á sama tíma og kransæðavíkkun (PCI) er gerð, þegar kransæðamyndataka er gerð innan 48 klst. eftir innlögn (sjá kafla 4.2, 4.8 og 5.1).

##### *Skurðaðgerð*

Sjúklingum skal ráðlagt að láta lækni og tannlækni vita ef þeir eru að taka prasugrel áður en skurðaðgerð er ráðgerð og áður en ný lyf eru tekin. Stöðva skal meðferð með Efient 7 dögum fyrir skurðaðgerð, ef sjúklingur á að gangast undir fyrirfram ákveðna skurðaðgerð þar sem ekki er æskilegt að beita segavörnum. Aukin tíðni (3-föld) og alvarlegri blæðingar geta komið fram hjá sjúklingum sem gangast undir kransæðarhjáveitugræðlings aðgerð (CAGB) innan 7 daga frá stöðvun prasugrel meðferðar (sjá kafla 4.8). Íhuga skal vandlega ávinning og áhættu af notkun prasugrels hjá sjúklingum þar sem líffærafræði hjartans hefur ekki verið lýst og aðkallandi CABG aðgerð er hugsanleg.

#### *Ofnæmi að meðtöldum ofsabjúg*

Tilkynnt hefur verið um ofnæmisviðbrögð að meðtöldum ofsabjúg hjá sjúklingum sem fá prasugrel, þar með talið hjá sjúklingum með sögu um ofnæmisviðbrögð gegn klópídógreli. Mælt er með eftirliti með ofnæmiseinkennum hjá sjúklingum með þekkt ofnæmi fyrir tíenópýridínum (sjá kafla 4.8).

#### *Purpuri með segamyndun og fækkun blóðflagna (TTP)*

TTP hefur verið lýst með notkun prasugrel. TTP er alvarlegt ástand sem þarfnast skjótrar meðferðar.

#### *Mjólkursykur (laktósi) og natríum*

Sjúklingar með arfgengt galaktósaóþol, algjöran laktasaskort eða glúkósa-galaktósa vanfrásog, sem er mjög sjaldgæft, skulu ekki nota lyfið.

Lyfið inniheldur minna en 1 mmól (23 mg) af natríum í hverri töflu, þ.e.a.s. er sem næst natríumlaust.

#### *Morfín og aðrir ópíóíðar*

Hjá sjúklingum sem fengu prasugrel og morfín samhliða hefur sést skert verkun prasugrels (sjá kafla 4.5).

### **4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir**

#### *Warfarín:*

Samhliða gjöf Efient með kúmarínafleiðum öðrum en warfaríni hefur ekki verið rannsökuð. Varúðar skal gætt þegar prasugrel er gefið samhliða warfaríni (eða öðrum kúmarínafleiðum) vegna aukinnar hættu á blæðingu (sjá kafla 4.4).

#### *Bólguæyðandi gigtarlyf (NSAIDs):*

Langtíma samhliða gjöf með bólguæyðandi gigtarlyfjum hefur ekki verið rannsökuð. Varúðar skal gætt þegar prasugrel er gefið að staðaldri samhliða bólguæyðandi gigtarlyfjum (þar með talið Cox-2 hemlar) vegna aukinnar hættu á blæðingu (sjá kafla 4.4).

Efient má gefa samhliða lyfjum sem umbrotna fyrir áhrif cýtókróm P450 ensíma (þar með talin statín), eða lyfja sem hafa hvetjandi eða bælendi áhrif á cýtókróm P450 ensím. Efient má einnig gefa samhliða ASA, heparíni, dígoxíni og lyfjum sem hækka sýrustig (pH) maga, þar með talið prótonpumpuhelar og H<sub>2</sub> blokkar. Þrátt fyrir að hafa ekki verið rannsakað í sértökum rannsóknum á milliverkunum þá hefur Efient verið gefið samhliða heparíni með lága sameindaþyngd, bívalirudin og GPIIb/IIIa hemlum (engar upplýsingar liggja fyrir um hvaða tegund GPIIb/IIIa hemla voru notaðir) án vísbindinga um klínískt marktækar aukaverkanir í fasa 3 rannsóknum.

#### Áhrif annarra lyfja á Efient:

##### *Acetylsalicýlsýra:*

Efient á að gefa samhliða acetylsalicýlsýru (ASA). Sýnt hefur verið fram á verkun og öryggi prasugrels hjá sjúklingum sem fengu samhliða meðferð með ASA þrátt fyrir að milliverkanir lyfhrifa með ASA geti hugsanlega leitt til aukinnar hættu á blæðingu.

##### *Heparín:*

Stök inndæling í bláæð af ósundruðu heparíni (100 ein./kg) hindraði ekki marktækt áhrif prasugrels á samloðun blóðflagna. Að auki, breytti prasugrel ekki áhrifum heparíns á storknun. Því má gefa bæði lyfin samhliða. Aukin hættu á blæðingu er möguleg þegar Efient er gefið samhliða heparíni.

##### *Statín:*

Atorvastatín (80 mg á sólarhring) hafði ekki áhrif á lyfjahvörf prasugrels né hindrun þess á samloðun blóðflagna. Þar af leiðandi, er ekki gert ráð fyrir að statín sem hvarfast við CYP3A hafi áhrif á lyfjahvörf prasugrel eða á hömlun þess á samloðun blóðflagna.

*Lyf sem hækka sýrustig (pH) maga:*

Samhliða gjöf með ranitidini daglega (H<sub>2</sub> blokka) eða lansóprazol (prótonpumpuhemli) breytti ekki AUC og T<sub>max</sub> virka umbrotsefnis prasugrels, en minnkaði C<sub>max</sub> um 14% og 29%, í þeirri röð. Í 3.stigs klínískum rannsóknum, var Efient gefið án tillits til samhliða gjafar prótonpumpuhemils og H<sub>2</sub> blokka. Gjöf 60 mg hleðsluskammts án samhliða notkunar prótonpumpuhemils getur valdið skjótari verkun lyfsins.

*CYP3A hemlar:*

Ketokónasól (400 mg á sólarhring), sem er sértækur og áhrifaríkur CYP3A4 og CYP3A5 hemill, hafði ekki áhrif á hömlun prasugrels á samloðun blóðflagna né AUC og T<sub>max</sub> virka niðurbrotsefnis prasugrels en minnkaði C<sub>max</sub> um 34% til 46%. Því er ekki gert ráð fyrir að CYP3A hemlar eins og azol sveppalyf, HIV próteasa hemlar, klaritromýcin, telitromýcin, verapamil, dilitazem, indinavir, ciprofloxacin og greipaldinsafi, hafi marktæk áhrif á lyfjahlvörf virka niðurbrotsefnisins.

*Cýtókróm P450 örvar:*

Rifampicín (600 mg á sólarhring), er áhrifaríkur örvi fyrir CYP3A og CYP2B6, og örvi fyrir CYP2C9, CYP2C19 og CYP2C8, hafði ekki marktæk áhrif á lyfjahlvörf prasugrels. Því er ekki gert ráð fyrir að þekktir CYP3A örvar eins og rifamicín, carbamasepín og aðrir örvar cýtókróm P450 hafi marktæk áhrif á lyfjahlvörf virka niðurbrotsefnisins.

*Morfín og aðrir ópíóíðar:*

Hjá sjúklingum með brátt kransæðaheilkenni sem fengu meðferð með morfíni hefur sést seinkuð og minnkuð útsetning fyrir P2Y12-hemlum til inntöku, þ.m.t. prasugreli og virku umbrotsefni þess. Þessi milliverkun gæti tengst skertum hreyfanleika í meltingarvegi og átt við aðra ópíóíða. Klínískt mikilvægi hennar er ekki þekkt, en gögn benda til hugsanlega skertrar verkunar prasugrels hjá sjúklingum sem fengu prasugrel og morfín samhliða. Hjá sjúklingum með brátt kransæðaheilkenni, þar sem ekki er hægt að gera hlé á notkun morfíns og mikilvægt er talið að hamla hratt virkni P2Y12, má íhuga gjöf P2Y12-hemils í æð (parenteral).

Áhrif Efient á önnur lyf:

*Dígoxín:*

Prasugrel hefur ekki marktæk áhrif á lyfjahlvörf dígoxíns.

*Lyf sem brotin eru niður af CYP2C9:*

Prasugrel hamdi ekki CYP2C9, þar sem það hafði ekki áhrif á lyfjahlvörf S-warfarins. Vegna aukinnar hættu á blæðingu, skal gæta varúðar við samhliða gjöf warfarins og Efient (sjá kafla 4.4).

*Lyf sem brotin eru niður af CYP2B6:*

Prasugrel er veikur hemill fyrir CYP2B6. Hjá heilbrigðum einstaklingum minnkaði prasugrel útsetningu fyrir hýdroxýbúprópríon sem er niðurbrotsefni búprópríon um 23%, og er brotið niður fyrir tilstuðlan CYP2B6. Þessi áhrif eru einungis líkleg til að skipta máli þegar prasugrel er gefið samhliða lyfjum sem umbrotna fyrir tilstuðlan CYP2B6 og þar sem meðferðarsviðið er þröngt (t.d. cýklófosfamíð, efavirenz).

#### **4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstgjöf**

Klínískar rannsóknir hafa ekki verið gerðar hjá þunguðum konum né hjá konum með börn á brjósti.

Meðganga

Dýrarannsóknir benda hvorki til beinna né óbeinna skaðlegra áhrifa á meðgöngu, fósturvísis-/fósturþroska, fæðingu eða þroska eftir fæðingu (sjá kafla 5.3). Þar sem æxlunarrannsóknir á dýrum hafa ekki alltaf spádómsgildi fyrir áhrif á menn, er ekki mælt með notkun Efient á meðgöngu nema hugsanlegur ávinningur fyrir móður vegi meira en husanleg áhætta fyrir fóstur.

### Brjóstagjöf

Ekki er vitað hvort prasugrel skilst út með brjóstamjólk. Dýrarannsóknir hafa sýnt fram á útskilnað prasugrel í brjóstamjólk. Ekki er mælt með notkun prasugrels meðan á brjóstagjöf stendur.

### Frjósemi

Prasugrel til inntöku allt upp í 240 falda meðmælt daglega notkun fyrir menn hafði ekki áhrif á frjósemi karl og kvenkyns rotta (byggt á mg/m<sup>2</sup>).

## **4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla**

Gert er ráð fyrir að prasugrel hafi engin eða óveruleg áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla.

## **4.8 Aukaverkanir**

### ***Samantekt á öryggi***

Öryggi sjúklinga með brátt kransæðaheilkenni sem fóru í kransæðavíkkun (PCI) var metið í samanburðarrannsókn (TRITON) með klópídógreli þar sem 6.741 sjúklingar voru meðhöndlaðir með prasugrel (60 mg hleðsluskammt og 10 mg einu sinni á sólarhring viðhaldsskammt) að meðaltali í 14,5 mánuði (5.802 sjúklingar fengu meðferð lengur en 6 mánuði, 4.136 sjúklingar fengu meðferð í meira en 1 ár). Tíðni meðferðarrofs vegna aukaverkana var 7,2% fyrir prasugrel og 6,3% fyrir klópídógrel. Fyrir bæði lyfin voru algengustu aukaverkanir blæðing sem leiddi til stöðvunar á meðferð (2,5% fyrir prasugrel og 1,4% fyrir klópídógrel).

### Blæðing

*Blæðing sem ekki tengist kransæðahjáveituaðgerð (CABG)*

Tíðni sjúklinga í TRITON, sem upplifa blæðingu sem ekki tengist CABG er sýnd í töflu 1. Alvarlegar blæðingar sem ekki tengjast CABG þar með taldar lífshættulegar blæðingar, banvænar, sem og minniháttar blæðingar skv. TIMI, voru tölfraðilega meiri hjá einstaklingum sem fengu prasugrel meðferð samanborið við þá sem fengu klópídógrel hjá UA/NSTEMI og öllum hópum með brátt kransæðaheilkenni (ACS). Ekki sást marktækur munur hjá STEMI hópnum. Algengasta staðsetning skyndilegrar blæðingar var í meltingarvegi (1,7% hlutfall með prasugrel og 1,3% hlutfall með klópídógrel); algengasta staðsetning blæðingar af völdum áreitiss var á stungustað (1,3% hlutfall með prasugrel og 1,2% með klópídógrel).

**Tafla 1 : Tíðni blæðinga sem ekki tengjast kransæðahjáveituaðgerð (CABG)<sup>a</sup> (% sjúklinga)**

Aukaverkun	Öll ACS		UA/NSTEMI		STEMI	
	Prasugrel <sup>b</sup> +ASA (N=6.741)	Klópídógre <sup>b</sup> +ASA (N=6.716)	Prasugrel <sup>b</sup> +ASA (N=5.001)	Klópídógre <sup>b</sup> +ASA (N=4.980)	Prasugrel <sup>b</sup> +ASA (N=1.740)	Klópídógre <sup>b</sup> +ASA (N=1.736)
TIMI alvarleg blæðing <sup>c</sup>	2,2	1,7	2,2	1,6	2,2	2,0
Lífshættuleg <sup>d</sup>	1,3	0,8	1,3	0,8	1,2	1,0
Banvæn	0,3	0,1	0,3	0,1	0,4	0,1
Blæðing innan höfuðkúpu (ICH) með einkennum <sup>e</sup>	0,3	0,3	0,3	0,3	0,2	0,2
Sem krefst samdráttarlyfja	0,3	0,1	0,3	0,1	0,3	0,2
Sem krefst skurðaðgerðar	0,3	0,3	0,3	0,3	0,1	0,2
Sem krefst Blóðgjafar (≥ 4 einingar)	0,7	0,5	0,6	0,3	0,8	0,8
Minniháttar blæðingar TIMI <sup>f</sup>	2,4	1,9	2,3	1,6	2,7	2,6

*a Aukaverkanir metnar miðlægt, skilgreindar samkvæmt mælikvarða rannóknarhóps á segaeyðingu í hjartadrepi (TIMI).*

*b Aðrar staðlaðar meðferðir voru notaðar eins og við á.*

*c Allar blæðingar innan höfuðkúpu eða allar augljósar klínískar blæðingar tengdar lækkun á gildi hemóglóbíns ≥ 5 g/dl.*

*d Lífshættuleg blæðing er undirflokkur TIMI alvarlegra blæðinga og fela meðal annars í sér þær tegundir blæðinga sem taldar eru upp hér að neðan. Sjúklingar geta verið taldir í fleiri en einni röð.*

*e ICH=Blæðing innan höfuðkúpu.*

*f Allar augljósar klínískar blæðingar tengdar lækkun á gildi hemóglóbíns ≥ 3 g/dl en < 5 g/dl.*



### Sjúklingar $\geq$ 75 ára

Tíðni alvarlegra og minniháttar blæðinga skv. TIMI skala og tengjast ekki kransæðahjáveituaðgerð (CABG):

Aldur	Prasugrel 10 mg	Klópídógrei 75 mg
$\geq$ 75 ára (N=1.785)*	9,0% (1,0% banvænar)	6,9% (0,1% banvænar)
< 75 ára (N=11.672)*	3,8% (0,2% banvænar)	2,9% (0,1% banvænar)
< 75 ára (N=7.180)**	2,0% (0,1% banvænar) <sup>a</sup>	1,3% (0,1% banvænar)
	Prasugrel 5 mg	Klópídógrei 75 mg
$\geq$ 75 ára (N=2.060)**	2,6% (0,3% banvænar)	3,0% (0,5% banvænar)

\*TRITON rannsókn á sjúklingum með brátt kransæðaheilkenni (ACS) sem fóru í kransæðavíkkun

\*\*TRILOGY-ACS rannsókn á sjúklingum sem fóru ekki í kransæðavíkkun (PCI) (sjá kafla 5.1):

<sup>a</sup> 10 mg prasugrel; 5 mg prasugrel ef < 60 kg

### Sjúklingar < 60 kg

Tíðni alvarlegra og minniháttar blæðinga skv. TIMI skala og tengjast ekki kransæðahjáveituaðgerð (CABG):

Þyngd	Prasugrel 10 mg	Klópídógrei 75 mg
< 60 kg (N=664)*	10,1% (0% banvænar)	6,5% (0,3% banvænar)
$\geq$ 60 kg (N=12.672)*	4,2% (0,3% banvænar)	3,3% (0,1% banvænar)
$\geq$ 60 kg (N=7.845)**	2,2% (0,2% banvænar) <sup>a</sup>	1,6% (0,2% banvænar)
	Prasugrel 5 mg	Klópídógrei 75 mg
< 60 kg (N=1.391)**	1,4% (0,1% banvænar)	2,2% (0,3% banvænar)

\*TRITON rannsókn á sjúklingum með brátt kransæðaheilkenni (ACS) sem fóru í kransæðavíkkun

\*\*TRILOGY-ACS rannsókn á sjúklingum sem fóru ekki í kransæðavíkkun (PCI) (sjá kafla 5.1):

<sup>a</sup> 10 mg prasugrel; 5 mg prasugrel ef  $\geq$  75 ára

### Sjúklingar $\geq$ 60 kg og < 75 ára

Hjá sjúklingum  $\geq$  60 kg og < 75 ára, var tíðni alvarlegra og minniháttar blæðinga skv. TIMI skala og tengjast ekki kransæðahjáveituaðgerð (CABG) 3,6% fyrir prasugrel og 2,8% fyrir klópídógrei, tíðni banvænna blæðinga var 0,2% fyrir prasugrel og 0,1 fyrir klópídógrei.

### Blæðingar sem tengjast kransæðahjáveituaðgerð (CABG)

Í 3.stigs klínískri rannsókn, gengust 437 sjúklingar undir kransæðahjáveituaðgerð (CABG) á meðan rannsókninni stóð. Hjá þeim sjúklingum var tíðni meiri og minniháttar blæðinga skv. TIMI skala sem tengjast kransæðahjáveituaðgerð (CABG) 14,1% hjá hópnum sem fékk prasugrel og 4,5% hjá hópnum sem fékk klópídógrei. Aukin hætta á blæðingu hjá sjúklingum sem fengu meðferð með prasugrel hélt áfram í allt að 7 daga frá síðasta skammti rannsóknarlyfsins. Hjá sjúklingum sem fengu tienópýridín innan þriggja daga fyrir CABG, var tíðni alvarlegra eða minni blæðinga 26,7% (12 af 45% sjúklingum) hjá hópnum sem fékk prasugrel, samanborið við 5,0% (3 af 60 sjúklingum) hjá hópnum sem fékk klópídógrei. Hjá sjúklingum sem fengu síðasta skammt tienópýridín innan 4 til 7 daga fyrir CABG, minnkaði tíðnin í 11,3% (9 af 80 sjúklingum) hjá hópnum sem fékk prasugrel og 3,4% (3 af 89 sjúklingum) hjá hópnum sem fékk klópídógrei. Sjö dögum eftir stöðvun meðferðar var tíðni CABG tengdra blæðinga sambærileg hjá báðum meðferðarhópum (sjá kafla 4.4).

### Blæðingarhætta er tengist tímasetningu hleðsluskammts hjá sjúklingum með NSTEMI

Í klínískri rannsókn hjá sjúklingum með NSTEMI (ACCOAST rannsóknin), þar sem áætlað hafði verið að sjúklingar myndu gangast undir kransæðamyndatöku innan 2 til 48 klst. eftir slembiröðun voru sjúklingar sem fengu 30 mg hleðsluskammt af prasugrel 4 klst fyrir kransæðamyndatöku að jafnaði, sem síðan var fylgt eftir með 30 mg hleðsluskammti á sama tíma og kransæðavíkkun (PCI) var gerð, í aukinni hættu á blæðingu í námunda við aðgerðasvæðið, sem ekki tengdist kransæðahjáveituaðgerð, án viðbótarávinningss borið saman við sjúklinga sem fengu 60 mg hleðsluskammt á sama tíma og kransæðavíkkun var gerð (sjá kafla 4.2 og 4.4). Hjá sjúklingum var tíðni blæðinga á 7 daga tímabili, sem ekki tengdust kransæðahjáveituaðgerð, sem hér segir.

Aukaverkun	Prasugrel fyrir kransæðamyndatöku <sup>a</sup> (N=2037) %	Prasugrel á sama tíma og PCI <sup>a</sup> (N=1996) %
TIMI alvarleg blæðing <sup>b</sup>	1,3	0,5
Lífshættuleg <sup>c</sup>	0,8	0,2
Banvæn	0,1	0,0
Blæðing innan höfuðkúpu (ICH) með einkennum <sup>d</sup>	0,0	0,0
Sem krefst samdráttarlyfja	0,3	0,2
Sem krefst skurðaðgerðar	0,4	0,1
Sem krefst blóðgjafar ( $\geq 4$ einingar)	0,3	0,1
Minniháttar blæðingar TIMI <sup>e</sup>	1,7	0,6

<sup>a</sup> Aðrar staðlaðar meðferðir voru notaðar eins og við á. Rannsóknaráætlunin gerði ráð fyrir að allir sjúklingar fengju aspirín og daglegan viðhaldsskammt af prasugreli.

<sup>b</sup> Allar blæðingar innan höfuðkúpu eða allar augljósar klínískar blæðingar tengdar lækkun á gildi hemóglóbíns  $> 5$  g/dl.

<sup>c</sup> Lífshættuleg blæðing er undirflokkur TIMI alvarlegra blæðinga, sem tekur m.a. til þeirra tegunda blæðinga sem taldar eru upp þar fyrir neðan. Sjúklingar geta verið taldir í fleiri en einni línu.

<sup>d</sup> ICH=Blæðing innan höfuðkúpu.

<sup>e</sup> Augljósar klínískar blæðingar tengdar lækkun á gildi hemóglóbíns  $\geq 3$  g/dl en  $< 5$  g/dl.

### Samantekt á aukaverkunum (í töflu)

Í töflu 2 er samantekt á aukaverkunum sem tengjast blæðingum og almennum aukaverkunum í TRITON, eða sem tilkynntar hafa verið eftir markaðssetningu, flokkaðar eftir tíðni og líffæraflokkum. Tíðni er skilgreind samkvæmt eftirfarandi:

Mjög algengar ( $\geq 1/10$ ), algengar ( $\geq 1/100$  til  $< 1/10$ ), sjaldgæfar ( $\geq 1/1.000$  til  $< 1/100$ ), mjög sjaldgæfar ( $\geq 1/10.000$  til  $< 1/1.000$ ), koma örsjaldan fyrir ( $< 1/10.000$ ), tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirliggjandi gögnum).

**Tafla 2 : Aukaverkanir tengdar blæðingum og almennar aukaverkanir**

Líffærakerfi	Algengar	Sjaldgæfar	Mjög sjaldgæfar	Tíðni ekki þekkt
Blód og eitlar	Blóðleysi		Blóðflagnafæð	Purpuri með segamyndun og fækkun blóðflagna (TTP) <i>sjá kafla 4.4</i>
Ónæmiskerfi		Ofnæmi að meðtöldum ofsabjúg		
Augu		Blæðing í auga		
Æðar	Margúll			
Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti	Blóðnasir	Blóðhósti		
Meltingarfæri	Blæðing í meltingarvegi	Aftanskinublæðing Blæðing í endaparmi Blóð í hægðum Blæðing í tannholdi		
Húð og undirhúð	Útbrot Flekkblæðing			
Nýru og þvagsfæri	Blóð í þvagi			
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað	Margúll í æð á stungustað Blæðing á stungustað			
Áverkar og eitranir	Marblettir	Blæðing eftir skurðaðgerð	Margúll undir húð	

Hjá sjúklingum með eða án sögu um TIA eða heilablóðfall var tíðni heilablóðfalls í 3. stigs klínískri rannsókn eftirfarandi (sjá kafla 4.4):

Fyrri saga um TIA eða heilablóðfall	Prasugrel	Klópídógrell
Já (N=518)	6,5% (2,3% ICH*)	1,2% (0% ICH*)
Nei (N=13.090)	0,9% (0,2 % ICH*)	1,0% (0,3% ICH*)

\*ICH= blæðing innan höfuðkúpu.

### Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#).

## 4.9 Ofskömmtun

Efient ofskömmtun getur leitt til lengri blæðingartíma og annarra vandamála þeim tengdum. Engar upplýsingar liggja fyrir um afturkræfni lyfjafraeðilegra áhrifa prasugrels, samt sem áður ef skjótra viðbragða er krafist vegna lengds blæðingartíma, má íhuga blóðflagnagjöf og/eða annarra blóðhluta.

## 5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

### 5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Lyf sem hindra samloðun blóðflagna, önnur en heparin, ATC flokkur: B01AC22

#### Verkunarháttur/Lyfhrif

Prasugrel kemur í veg fyrir virkjun og samloðun blóðflagna með óafturkræfri bindingu við virka niðurbrotsefnið P2Y<sub>12</sub> flokk ADP viðtaka á blóðflögum. Þar sem blóðflögur taka þátt í upphafi og/eða þróun fylgikvilla segamyndunar í æðakölkunarsjúkdómum, getur hindrun á virkni blóðflagna leitt til lækkunar á tíðni atvika tengda hjarta og æðakerfi eins og dauða, hjartadrepi, eða heilablæðingu.

Hindrun á samloðun blóðflagna miðlaðri af adenósíndífosfati (ADP) kemur fram á 15 mín. með 5 µM ADP og 30 mín. með 20 µM ADP, eftir 60 mg hleðsluskammt af prasugrel. Hámarks hindrun vegna parasugrel á ADP háðri samloðun er 83% með 5 µM ADP og 79% með 20 µM, í báðum tilvikum með 89% hjá heilbrigðum einstaklingum og sjúklingum með stöðuga æðakölkun náðist að minnsta kosti 50% hindrun á samloðun blóðflagna á 1 klukkustund. Hömlun af völdum prasugrels sýndi lítinn breytileika á milli sjúklinga (9%) og hjá sama sjúklingi (12%) bæði með 5 µM og 20 µM ADP. Miðgildi jafnvægisfasa á hindrun á samloðun blóðflagna var 74% og 69% í þeirri röð fyrir 5 µM og 20 µM ADP, og var náð eftir 3 til 5 daga meðferð með 60 mg hleðsluskammti sem fylgt var eftir með 10 mg prasugrel viðshaldsskammti. Yfir 98% þátttakanda var með ≥ 20% hindrun á samloðun blóðflagna á viðhaldsmeðferð.

Samloðun blóðflagna náði aftur smám saman grunnildi 7 til 9 dögum eftir stakan 60 mg hleðsluskammt og 5 dögum eftir stöðvun viðhaldsskammts í jafnvægisfasa.

Upplýsingar frá sjúklingum þar sem meðferð var breytt: 40 heilbrigðum einstaklingum sem var gefið klópidógrel 75 mg einu sinni á sólarhring í 10 daga, var skipt yfir í prasugrel gjöf 10 mg á sólarhring með eða án 60 mg hleðsluskammts. Sambærileg eða meiri hindrun á samloðun blóðflagna sást með prasugrel. Með því að skipta beint í 60 mg hleðsluskammt hófst skjótleigast hindrun á samloðun blóðflagna. Eftir 900 mg hleðsluskammt af klópidógrel (með ASA), voru 56 sjúklingar með ACS meðhöndlaðir í 14 daga annaðhvort með prasugrel 10 mg á sólarhring eða klópidógrel 150 mg einu sinni á sólarhring, og síðan var skipt yfir í klópidógrel 150 mg eða prasugrel 10 mg í 14 daga til viðbótar. Meiri hindrun sást á samloðun blóðflagna hjá sjúklingum sem skiptu yfir í prasugrel 10 mg samanborið við þá sem fengu meðferð með 150 mg klópidógrel. Í rannsókn á 276 sjúklingum með brátt kransæðaheilkenni, sem meðhöndlað var með kransæðavíkkun þar sem upphaflegum hleðsluskammti upp á 600 mg klópidógrel eða lyfleysu, sem gefinn var við komu á sjúkrahús fyrir hjartaþræðingu, var breytt í 60 mg hleðsluskammt af prasugrel sem gefinn var á sama tíma og kransæðavíkkun, jókst hindrun á samloðun blóðflagna jafnmikið í þær 72 klst sem rannsóknin stóð.

#### Verkun og öryggi

##### Brátt kransæðaheilkenni (ACS)

Í 3. stigs rannsókninni TRITON var Efient borið saman við klópidógrel, þar sem ASA var gefið samhliða báðum lyfjum sem stöðluð meðferð. TRITON var alþjóðleg fjölsetra, slembiröðuð, tvíblind samhliða samanburðarrannsókn, með 13.608 sjúklingum. Sjúklingarnir voru með ACS með miðlungs til mikla hættu á UA, NSTEMI, eða STEMI og höfðu gengist undir kransæðavíkkun (PCI).

Sjúklingar með UA/NSTEMI innan 72 klst frá einkennum eða STEMI milli 12 klst til 14 daga frá einkennum var slembiraðað eftir könnun á kransæðum. Sjúklingum með STEMI innan 12 klst frá einkennum og með fyrirhugað PCI mátti raða niður í rannsóknarhóp án kransæðaþræðingar. Hleðsluskammt mátti gefa hvenær sem er á milli niðurröðunar í rannsóknarhóp og 1 klst eftir að sjúklingur kom frá hjartaþræðingarstofu.

Sjúklingum sem voru í hópnum sem fengu prasugrel (60 mg hleðsluskammtur sem fylgt var eftir með 10 mg á sólarhring) eða klópídógrel (300 mg hleðsluskammtur sem fylgt var eftir af 75 mg einu sinni á sólarhring) voru meðhöndlaðir að meðaltali í 14,5 mánuði (hámark 15 mánuðir með lágmarks eftirfylgni í 6 mánuði). Sjúklingum var einnig gefið ASA (75 mg til 325 mg einu sinni á sólarhring). Notkun hverskonar tíeönpýidíns á innan við 5 dögum fyrir skráningu í rannsóknina var útilokunarskilyrði. Önnur meðferð, eins og heparín og GPIIb/IIIa hemlar, var gefin í samráði við lækinn. Um það bil 40% sjúklinganna (í hvorum meðferðarhópi) fengu GPIIb/IIIa hemla sem stuðningsmeðferð við PCI (engar upplýsingar liggja fyrir um hvaða GPIIb/IIIa hemill var notaður). Um það bil 98% sjúklinganna (í hvorum meðferðarhópi) fengu segavarnalyf (heparín, heparín með lága sameindþyngd, bivalirudin, eða önnur lyf) beint sem stuðning við PCI.

Aðal endapunktur rannsóknarinnar var tími fram að dauða af völdum hjarta og æðasjúkdóma, hjartadrep (MI), eða heilablæðingu án dauðsfalls. Greining á samsettum endapunkti í öllum ACS hópnum (UA/NSTEMI og STEMI hóparnir teknir saman) var háð því að sýnt væri fram á tölfraðilega yfirburði prasugrels samanborið við klópídógrel í UA/NSTEMI hópnum ( $p < 0,05$ ).

#### Allir ACS hópar:

Efient var virkara en klópídógrel í fækkun samsettu endapunktanna sem og fyrirfram skilgreindra annars stigs atburða, þar með talið segamyndun í stoðneti (sjá töflu 3). Ávinningur af notkun parasugrel var sjáanlegur innan 3 fyrstu dagana og hélst stöðugur til loka rannsóknarinnar. Betra árangri lyfsins fylgdi aukning á alvarlegum blæðingum (sjá kafla 4.4 og 4.8). Sjúklingahópurinn var 92% af hvítum kynþætti, 26% konur, og 39%  $\geq 65$  ára aldri. Ávinningur af notkun prasugrels var óháður notkun annarrar bráðrar eða langvinnrar meðferðar á hjartasjúkdómum, þar með talið heparín/heparín með lága sameindþyngd, bivalirudin, GPIIb/IIIa hemla sem gjöf í bláæð, blóðfitulækkandi lyf, beta blokkar, og ACE hemla. Virkni prasugrels var óháð ASA skammti (75 mg til 325 mg einu sinni á sólarhring). Notkun segavarnarlyfja til inntöku, annarra lyfja en rannsóknarlyfja sem hindra samloðun blóðflagna og langtímanotkun bólgueyðandi gigtarlyfja var ekki leyfð í TRITON. Í öllum ACS hópnum, var prasugrel tengt færri tilvikum af dauðsföllum af völdum hjarta og æðasjúkdóma, hjartadrep án dauðsfalla, heilablóðfall án dauðsfall samanborið við klópídógrel án tillits til grunnilda eins og aldurs, kyns, líkamsþyngdar, landfræðilegrar staðsetningar, notkun GPIIb/IIIa hemla, og gerð stoðnets. Ávinningur var aðallega vegna marktækrar lækkunar á hjartadrep án dauðsfalls (sjá töflu 3). Einstaklingar með sykursýki sýndu allir marktæka fækkun á bæði megin og öllum annars stigs endapunktum.

Ávinningur af notkun prasugrels var minni hjá sjúklingum  $\geq 75$  ára var minni en hjá sjúklingum  $< 75$  ára.

Sjúklingar  $\geq 75$  ára voru í aukinni áhættu á blæðingu, þar með talið banvænni (sjá kafla 4.2, 4.4 og 4.8). Sjúklingar  $\geq 75$  ára þar sem ávinningur af notkun prasugrels var greinilegri voru með sykursýki, STEMI, með meiri áhættu á segamyndun í stoðneti, eða endurtekin tilvik.

Sjúklingar með sögu um TIA eða heilablæðingu með blóðþurrð meira en 3 mánuðum fyrir prasugrel meðferð voru ekki með lækkun á helstu samsettu endapunktum.

**Tafla 3: Aðal greining á útkomu atvika hjá sjúklingum í TRITON**

Sjúkdómsmynd	Prasugrel + ASA (N=6.813) %	Klópídógrrel + ASA (N=6.795) %	Áhættuhlutfall (95% CI)	p-gildi
<b>Öll ACS</b>				
<b>Samsettir megin endapunktur</b>				
Dauðsfall af völdum hjarta-æðasjúkdóma, hjartadrep án dauðsfalls, heilablæðing án dauðsfalls	9,4	11,5	0,812 (0,732; 0,902)	< 0,001
<b>Einstakir megin endapunktur</b>				
Dauðsfall af völdum hjarta- og æðasjúkdóma	2,0	2,2	0,886 (0,701; 1,118)	0,307
Hjartadrep án dauðsfalls	7,0	9,1	0,757 (0,672; 0,853)	< 0,001
Heilablæðing án dauðsfalls	0,9	0,9	1,016 (0,712; 1451)	0,930
<b>UA/NSTEMI</b>				
<b>Samsettir megin endapunktur</b>				
Dauðsfall af völdum hjarta-æðasjúkdóma, hjartadrep án dauðsfalls, heilablæðing án dauðsfalls	9,3	11,2	0,820 (0,726; 0,972)	0,002
Dauðsfall af völdum hjarta-æðasjúkdóma	1,8	1,8	0,979 (0,732; 1,309)	0,885
hjartadrep án dauðsfalls	7,1	9,2	0,761 (0,663; 0,873)	< 0,001
heilablæðing án dauðsfalls	0,8	0,8	0,979 (0,633; 1,513)	0,922
<b>STEMI</b>				
<b>Samsettir megin endapunktur</b>				
Dauðsfall af völdum hjarta-æðasjúkdóma, hjartadrep án dauðsfalls, heilablæðing án dauðsfalls	9,8	12,2	0,793 (0,649; 0,968)	0,019
Dauðsfall af völdum hjarta-æðasjúkdóma	2,4	3,3	0,738 (0,497; 1,094)	0,129
hjartadrep án dauðsfalls	6,7	8,8	0,746 (0,588; 0,948)	0,016
heilablæðing án dauðsfalls	1,2	1,1	1,097 (0,590; 2,040)	0,770

Hjá öllum ACS hópnunum, sýndi greining á öllum annars stigs endapunktum marktækan ávinning ( $p < 0,001$ ) fyrir prasugrel samanborið við klópídógrrel. Þar með talið var greinileg og hugsanleg segamyndun í stoðneti í lok rannsóknar (0,9% samanborið við 1,8%, áhættuhlutfall 0,498; CI 0,364; 0,683), dauði af völdum hjarta og æðasjúkdóma, hjartadrep án dauðsfalls, eða aðkallandi enduropnun viðgerðrar æðar í 30 daga (5,9% samanborið við 7,4%; áhættustuðull 0,784; CI 0,688; 0,894); öll dauðsföll, hjartadrep án dauðsfalls, eða heilablæðingu án dauðsfalls yfir allann rannsóknartímann (10,2% samanborið við 12,1%; áhættuhlutfall 0,831; CI 0,751, 0,919); dauði af völdum hjarta og æðasjúkdóms, hjartadrep án dauðsfalls, heilablóðfall án dauðsfalls og endurinnlögn á sjúkrahús vegna atvika vegna blóðpurrðar í hjarta til loka rannsóknar (11,7% samanborið við 13,8%; áhættuhlutfall 0,838; CI 0,762; 0,921). Greining á öllum orsökum dauðsfalla sýndi ekki neinn marktækan mun á milli prasugrels og klópídógrrels í öllum ACS hópnunum. (2,76% samnborið við 2,90%), hjá UA/NSTEMI hópnunum (2,58% samanborið við 2,41%), og hjá STEMI hópnunum (3,28% samanborið við 4,31%).

Prasugrel er tengt 50% fækkun á segamyndun í stoðneti á 15 mánaða eftirfylgnitímabilinu. Þessi fækkun á segamyndun í stoðneti með notkun Efient sást bæði snemma og 30 dögum eftir ísetningu ómeðhöndlaðra og lyfjastoðneta.

Samkvæmt greiningu á sjúklingum sem lifðu af blóðþurrðar atvik, þá var prasugrel tengt fækkun síðari tilvika aðal endapunkta (7,8% fyrir prasugrel samanborið við 11,9% fyrir klópídógrei).

Greining á samsettum endapunkti allra dauðsfalla, hjartadrepri eða heilaslags án dauða og meiriháttar blæðingu skv. TIMI óháð kransæðaskurðaðgerð var Efient í hag samanborið við klópídógrei (áhættuhlutfall, 0,87; 95% CI 0,79 til 0,95;  $p=0,004$ ) þrátt fyrir að blæðing væri meiri með prasugrel. Af hverjum 1.000 sjúklingum í TRITON sem voru meðhöndlaðir með Efient, voru 22 færri sjúklingar með hjartadrep, og 5 fleiri með meiriháttar blæðingar skv. TIMI sem ekki tengjast CABG, samanborið við klópídógrei.

Niðurstöður úr rannsókn á lyfhrifum/lyfjaerfðafræði sem gerð var á 720 ACS PCI sjúklingum af asískum uppruna sýndu fram á að meiri hindrun á samloðun blóðflagna er náð með prasugrel borið saman við klópídógrei og að 60 mg hleðsluskammtur/10 mg viðhaldsskammtur eru viðeigandi í skammtaáætlun handa einstaklingum af asískum uppruna sem veða að minnsta kosti 60 kg og eru yngri en 75 ára (sjá kafla 4.2).

Í 30 mánaða langri rannsókn (TRILOGY–ACS) hjá 9.326 sjúklingum með UA/NSTEMI ACS, sem voru meðhöndlaðir án enduropnunar æða, olli prasugrel ekki marktækri minnkun á tíðni samsettu mælibreytunnar dauði af völdum hjarta- eða æðasjúkdóma, hjartaáfall eða heilablóðfall, borið saman við klópídógrei. Tíðni meiri háttar blæðinga samkvæmt TIMI (þ.m.t. lífshættulegar blæðingar, banvænar blæðingar og blæðingar innan höfuðkúpu) var svipuð hjá þeim sjúklingum sem fengu prasugrel og þeim sem fengu klópídógrei. Sjúklingum  $\geq 75$  ára og sjúklingum  $< 60$  kg ( $N=3.022$ ) var slembiraðað til að fá 5 mg af prasugrel. Eins og hjá sjúklingum  $< 75$  ára og sjúklingum  $\geq 60$  kg sem fengu 10 mg af prasugrel, sást enginn munur á 5 mg af prasugrel og 75 mg af klópídógrei hvað varðar hjarta- og æðakvilla. Tíðni meiri háttar blæðinga var svipuð hjá sjúklingum sem fengu 5 mg af prasugrel og þeim sem fengu 75 mg af klópídógrei. 5 mg af prasugrel höfðu meiri hamlandi áhrif á blóðflögur en 75 mg af klópídógrei. Gæta skal varúðar við notkun prasugrel hjá sjúklingum  $\geq 75$  ára og sjúklingum  $< 60$  kg (sjá kafla 4.2, 4.4 og 4.8).

Í 30 daga langri rannsókn (ACCOAST) hjá 4.033 sjúklingum með NSTEMI og hækkuð gildi trópóníns í blóði, sem áætlað hafði verið að myndu gangast undir kransæðamyndatöku og síðan kransæðavíkkun (PCI) innan 2 til 48 klukkustunda eftir slembiröðun, voru sjúklingar sem fengu 30 mg hleðsluskammt af prasugrel að jafnaði 4 klst fyrir kransæðamyndatöku, sem síðan var fylgt eftir með 30 mg hleðsluskammti á sama tíma og kransæðavíkkun var gerð ( $n=2037$ ), í aukinni hættu á blæðingu í námunda við aðgerðasvæðið, sem ekki tengdist kransæðahjáveituaðgerð en án viðbótarávinninga, borið saman við sjúklinga sem fengu 60 mg hleðsluskammt á sama tíma og kransæðavíkkun var gerð ( $n=1996$ ). Nánar tiltekið var tíðni mælibreytu sem samsett var úr dauðsföllum af völdum hjarta- eða æðakvilla, hjartadrepri, heilablóðfalli, bráðum hjáveituaðgerðum og notkun glýkóprótein (GP) IIb/IIIa hemla til björgunarmeðferðar (bailout) innan 7 daga eftir slembiröðun ekki marktækt minni hjá sjúklingum sem fengu prasugrel fyrir kransæðamyndatökuna en hjá sjúklingum sem fengu fullan hleðsluskammt af prasugreli samtímis kransæðavíkkuninni, auk þess sem tíðni helstu öryggisbreytunnar, sem var allar alvarlegar blæðingar samkvæmt TIMI (bæði tengdar og ótengdar kransæðahjáveituaðgerðinni) fyrstu 7 daga eftir slembiröðun hjá öllum sjúklingum sem fengu meðferð, marktækt hærri hjá sjúklingum sem fengu prasugrel fyrir kransæðamyndatökuna en hjá sjúklingum sem fengu fullan hleðsluskammt af prasugreli samtímis kransæðavíkkuninni. Hjá UA/NSTEMI sjúklingum á því að gefa hleðsluskammtinn á sama tíma og kransæðavíkkun er gerð, þegar kransæðamyndataka er gerð innan 48 klst. eftir innlögn (sjá kafla 4.2, 4.4 og 4.8).

## Börn

Í TADO III. stigs rannsókninni var notkun prasugrels (n=171) samanborið við lyfleysu (n=170) til að draga úr hættu á blóðrásarstíflum rannsökuð hjá sjúklingum á aldrinum 2 til 18 ára með sigðkornablóðleysi. Í rannsókninni tókst ekki að uppfylla neinn af aðal- né aukaendapunktum rannsóknarinnar. Í heild komu engar nýjar niðurstöður um öryggi fram fyrir prasugrel í einlyfjameðferð hjá þessum sjúklingahópi.

## **5.2 Lyfjahvörf**

Prasugrel er forlyf og brotnar hratt niður *in vivo* í virka niðurbrotsefnið og óvirk niðurbrotsefni. Útsetning (AUC) fyrir virka niðurbrotsefninu var miðlungs til lítið breytileg milli einstaklinga (27%) og hjá sama einstaklingi (19%). Lyfjahvörf prasugrels eru sambærileg í heilbrigðum einstaklingum, sjúklingum með æðakölkun, og sjúklingum sem gangast undir kransæðavíkkun.

## Frásög

Prasugrel frásogast og brotnar hratt niður, með lágmarks plasmastyrk ( $C_{max}$ ) virka niðurbrotsefnisins á innan á um það bil 30 mín. Útsetning (AUC) fyrir virka niðurbrotsefninu eykst í hlutfalli við skammtastærð. Í rannsókn á heilbrigðum einstaklingum var AUC virka niðurbrotsefnisins óháð fitumagni, hitaæiningaríkri fæðu, en  $C_{max}$  var lækkað um 49% og tími að  $C_{max}$  ( $T_{max}$ ) hækkaði frá 0,5 til 1,5 klst. Efient var gefið án tillits til fæðu í TRITON. Því má gefa Efient án tillits til fæðu, samt sem áður hefur hleðsluskammtur af prasugrel skjótari verkun á fastandi maga (sjá kafla 4.2).

## Dreifing

Binding virka niðurbrotsefnisins við serum albumin úr mönnum var 98% (4% jafnaðarlausn).

## Umbrot

Prasugrel finnst ekki í plasma eftir inntöku. Það er vatnsrofið niður í tíolaktón í þörmum, þar sem það umbreytist í virka niðurbrotsefnið með einu skrefi fyrir áhrif cýtókróm P450, aðallega af CYP3A4 og CYP2B6 og minna vegna CYP2C9 og CYP2C19. Virka umbrotsefnið er síðan enn frekar brotið niður í tvö óvirk efnasambönd með S-metýleringu eða bindingu við cystein.

Hjá heilbrigðum einstaklingum, sjúklingum með stöðuga æðakölkun, og sjúklingum með ACS sem fá Efient, voru engin marktæk áhrif á lyfhrif prasugrels eða hindrun þess á samloðun blóðflagna vegna erfðafræðilegs breytileika á CYP3A5, CYP2B6, CYP2C9, eða CYP2C19.

## Brotthvarf

Um það bil 68% af þeim prasugrel skammti sem skilst út með þvagi og 27% með hægðum, er óvirkt niðurbrotsefni. Helmingunartími brotthvarfs virka niðurbrotsefnisins er um 7,4 klst (frá 2 upp í 15 klst).

## Lyfjahvörf hjá sérstökum hópum:

### Aldraðir:

Í rannsókn sem gerð var á heilbrigðum einstaklingum á aldrinum 20 til 80 ára, hafði aldur engin marktæk áhrif á lyfhrif prasugrels eða áhrif þess á hindrun á samloðun blóðflagna. Í stóru 3.stigs klínísku rannsókninni var áætluð meðal útsetning (AUC) virka niðurbrotsefnisins 19% meiri hjá mjög öldruðum einstaklingum ( $\geq 75$  ára aldri) samanborið við sjúklinga  $< 75$  ára aldri. Prasugrel skal notað með varúð hjá sjúklingum  $\geq 75$  aldri vegna hugsanlegrar hættu á blæðingum hjá þessum hóp (sjá kafla 4.2 og 4.4). Hjá sjúklingum með stöðugan æðakölkunarsjúkdóm (atherosclerosis) var sýnt fram á minnkuð, en ekki síðri, hamlandi áhrif á blóðflögur af 5 mg af prasugrel hjá mjög öldruðum sjúklingum sem höfðu fengið aspirín, borið saman við sjúklinga á aldrinum  $\geq 45$  til  $< 65$  ára, sem fengu 10 mg af prasugrel (sjúklingar sem ekki töldust aldraðir). Meðalgildi AUC fyrir virka umbrotsefnið Pras-AM (leiðrétt fyrir líkamspýngd) var svipað hjá mjög öldruðum og sjúklingum sem ekki töldust aldraðir, bæði fyrir 5 mg og 10 mg af prasugrel. AUC eftir 5 mg skammt af prasugrel var um helmingur af AUC eftir 10 mg skammt af prasugrel.



#### *Skert lifrarstarfssemi:*

Ekki er þörf á neinni skammtaaðlögun fyrir sjúklinga með væga til miðlungs skerta lifrarstarfssemi (Child Pugh Class A og B). Lyfjahvörf prasugrels og hindrun á samloðun blóðflagna voru sambærilegar hjá einstaklingum með væga til miðlungs skerta lifrarstarfssemi samanborið við heilbrigða einstaklinga. Lyfjahvörf og lyfhirf prasugrels hjá sjúklingum með alvarlega skerta lifrarstarfssemi hafa ekki verið rannsökuð. Prasugrel má ekki nota hjá sjúklingum með mikið skerta lifrarstarfssemi (sjá kafla 4.3).

#### *Skert nýrnastarfssemi:*

Ekki er þörf á neinni skammtaaðlögun hjá sjúklingum með væga til miðlungsskerta nýrnastarfssemi, þar með talið sjúklingar með lokastig nýrnasjúkdóms (ESRD). Lyfjahvörf prasugrels og hindrun á samloðun blóðflagna er sambærileg hjá sjúklingum með miðlungs skerta nýrnastarfssemi (GFR  $30 < 50$  ml/min/1,73m<sup>2</sup>) og hjá heilbrigðum einstaklingum. Prasugrel miðluð hindrun á samloðun blóðflagna var einnig sambærileg hjá sjúklingum með ESRD sem þörfnuðust himnuskilunar samanborið við heilbrigða einstaklinga, þrátt fyrir að C<sub>max</sub> og AUC virka niðurbrotsefnisins lækkaði um 51% og 42%, í þeirri röð hjá sjúklingum með ESRD.

#### *Líkamsþyngd:*

Meðal útsetning (AUC) fyrir virka niðurbrotsefni prasugrel er um það bil 30 til 40% hærri hjá heilbrigðum einstaklingum og sjúklingum < 60 kg að þyngd samanborið við þá sem eru ≥ 60 kg. Prasugrel skal notað með varúð hjá sjúklingum sem vega < 60 kg vegna hugsanlegrar hættu á blæðingu í þessum hóp (sjá kafla 4.4). Sýnt var fram á að hamlandi áhrif 5 mg af prasugrel á blóðflögur hjá sjúklingum < 60 kg voru ekki minni en af 10 mg af prasugrel hjá sjúklingum ≥ 60 kg. Meðalgildi AUC hjá sjúklingum < 60 kg með stöðugan kransæðasjúkdóm, sem höfðu fengið aspirín og fengu 5 mg af prasugrel, var 62% af gildi AUC hjá sjúklingum ≥ 60 kg sem fengu 10 mg af prasugrel.

#### *Kynþáttur:*

Í lyfjafræðilegum rannsóknum, eftir aðlögun á líkamsþyngd, var AUC virka niðurbrotsefnisins um það bil 19% herra hjá kínverskum, japönskum, og kóreönskum einstaklingum samanborið við hvíta einstaklinga, aðallega tengt meiri útsetningu í einstaklingum af asískum uppruna < 60 kg. Engin munur er á útsetningu milli kínverskra, japanskra og kóreanskra einstaklinga. Útsetning hjá einstaklingum af afríkönskum og spænskum uppruna var sambærileg og hjá hvítum. Ekki er mælt með skammtaaðlögun sem er byggir eingöngu á kynþætti.

#### *Kyn:*

Hjá heilbrigðum einstaklingum og sjúklingum eru lyfhirf prasugrel sambærileg hjá körlum og konum.

#### *Börn:*

Lyfjahvörf og lyfhirf prasugrels hafa ekki verið metin hjá börnum (sjá kafla 4.2).

### **5.3 Forklínískar upplýsingar**

Forklínískar upplýsingar benda ekki til neinnar sérstakrar hættu fyrir menn, á grundvelli hefðbundinna rannsókna á lyfjafræðilegu öryggi, eiturverkunum eftir endurtekna skammta, eiturverkunum á erfðaefni, krabbameinsvaldandi áhrifum og eiturverkunum á æxlun.

Í forklínískum rannsóknum komu eiturverkanir einungis fram við skömmtun sem talin er vera það langt yfir hámarksskömmtun fyrir menn að litlu skipti fyrir klíníska notkun.

Rannsóknir á eiturverkunum á æxlun á fósturvísi-fósturþroska hjá rottum og kaninum sýndu engin merki um vansköpun af völdum prasugrels. Í mjög háum skammti (> 240 földum ráðlögðum viðhaldsskammti fyrir menn á sólarhring byggt á mg/m<sup>2</sup>) sem hafði áhrif á þyngd móður og/eða fæðuinntöku, þá varð örtilitlækkun á þyngd afkvæma (samanborið við viðmiðunardýr (gildi)). Í rannsóknum fyrir og eftir meðgöngu hjá rottum, hafði meðferð á móður engin áhrif á hegðun eða

kynþroska afkvæma allt upp í útsetningu á 240 földum skammti af ráðlögðum viðhaldsskammti fyrir menn (byggt á mg/m<sup>2</sup>).

Engin æxli sáust sem tengdust lyfinu í 2 ára rannsókn með rottum útsettum fyrir prasugrel með skömmtum sem voru meiri en 75 faldur ráðlagður meðferðarskammtur í mönnum (byggt á plasmastyrk virka og óvirka hvarfefnisins í mönnum). Það var aukin tíðni æxla (kirtilæxli í lifrarfrumum) hjá músum sem voru útsettar fyrir háum skömmtum í 2 ár (> 75 föld útsetning í mönnum), en þetta var talið vera afleiðing af örvun enzima af völdum prasugels. Æxli í lifur hjá nagdýrum vegna örvunar á ensímum af völdum lyfja er vel þekkt. Aukning á tíðni lifraræxla með notkun prasugrels í músum er ekki talið skipta máli vegna áhættu hjá mönnum.

## **6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR**

### **6.1 Hjálparefni**

Töflukjarni:

Örkristölluð sellulósa

Mannitol (E421)

Croscarmellosa natríum,

Hýprómellósa (E464)

Magnesíumsterat.

Filmuhúð:

Laktósa einhýdrat

Hypromellósa (E464)

Títantvíoxíð (E171)

Triacetin (E1518)

Rautt járnnoxíð (E172) {Efient 10 mg eingöngu}

Gult járnnoxíð (E172)

Talkúm

### **6.2 Ósamrýmanleiki**

Á ekki við.

### **6.3 Geymsluþol**

*Efient 10 mg:*

3 ár.

*Efient 5 mg:*

2 ár.

### **6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu**

Ekki þarf að geyma lyfið við sérstök hitaskilyrði. Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn lofti og raka.

### **6.5 Gerð íláts og innihald**

Álpynnupakkningar í öskjum sem innihalda 14, 28, 30, 30 (x1), 56, 84, 90 (x1) og 98 töflur.

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

### **6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun og önnur meðhöndlun**

Engin sérstök fyrirmæli.

## **7. MARKAÐSLEYFISHAFI**

Daiichi Sankyo Europe GmbH  
Zielstattstrasse 48  
81379 Munich  
Þýskaland

## **8. MARKAÐSLEYFISNÚMER**

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

## **9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS/ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS**

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 25. febrúar 2009  
Nýjasta dagsetning endurnýjunar markaðsleyfis: 13. nóvember 2013

## **10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS**

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu>.

## **VIÐAUKI II**

- A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT**
- B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN**
- C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS**
- D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS**

## **A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT**

Heiti og heimilisfang framleiðanda sem eru ábyrgir fyrir lokasamþykkt

Daiichi Sankyo Europe GmbH  
Luitpoldstrasse 1  
85276 Pfaffenhofen  
Þýskaland

## **B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN**

Lyfið er lyfseðilsskylt.

## **C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS**

- **Samantektir um öryggi lyfsins (PSUR)**

Skilyrði um hvernig leggja skal fram samantektir um öryggi lyfsins koma fram í lista yfir viðmiðunardagsetningar Evrópusambandsins (EURD lista) sem gerð er krafa um í grein 107c(7) í tilskipun 2001/83/EB og öllum síðari uppfærslum sem birtar eru í evrópsku lyfjavefgáttinni.

## **D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS**

- **Áætlun um áhættustjórnun**

Markaðsleyfishafi skal sinna lyfjagátaraðgerðum sem krafist er, sem og öðrum ráðstöfunum eins og fram kemur í áætlun um áhættustjórnun í kafla 1.8.2 í markaðsleyfinu og öllum uppfærslum á áætlun um áhættustjórnun sem ákveðnar verða.

Leggja skal fram uppfærða áætlun um áhættustjórnun:

- Að beiðni Lyfjastofnunar Evrópu.
- Þegar áhættustjórnunarkerfinu er breytt, sérstaklega ef það gerist í kjölfar þess að nýjar upplýsingar berast sem geta leitt til mikilvægra breytinga á hlutfalli ávinnings/áhættu eða vegna þess að mikilvægur áfangi (tengdur lyfjagát eða lágmörkun áhættu) næst.

- **Viðbótaraðgerðir til að lágmarka áhættu**

Markaðsleyfishafi skal útvega öllum læknum kennslugögn, sem hugsanlega koma til með að meðhöndla sjúklinga með prasugrel. Ræða skal form og dreifingu gagnanna við viðeigandi fagfélög. Eftir þær umræður, og þar sem við á, skal fá samþykki yfirvalda í hverju landi svo og að hafa gögnin reiðubúin áður en lyfið er sett á markað.

Kennslugögn skulu innihalda eftirfarandi:

- Afrit af samantekt um eiginleika lyfsins
- Leggja áherslu á eftirfarandi:
  - Alvarleg blæðing er algengari hjá sjúklingum  $\geq 75$  ára (þar með talin banvæn) eða hjá þeim sem eru  $< 60$  kg.
  - Meðferð með prasugrel er almennt ekki ráðlögð hjá sjúklingum  $\geq 75$  ára.
  - Ef álitid er nauðsynlegt að hefja meðferð í aldurshópnum  $\geq 75$  ára eftir vel ígrundað einstaklingsbundið mat á áhættu/ávinningi af meðferðarlækni og gefin er 60 mg hleðsluskammtur skal því fylgt eftir með lægri viðhaldsskammti sem samsvarar 5 mg.
  - Sjúklingar sem vega  $< 60$  kg eiga að fá lægri viðhaldsskammt sem samsvarar 5 mg.

**VIÐAUKI III**  
**ÁLETRANIR OG FYLGISEDILL**

## A. ÁLETRANIR



**UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM UMBÚÐUM**

**ASKJA 5 mg FILMUHÚÐAÐAR TÖFLUR**

**1. HEITI LYFS**

Efient 5 mg filmuhúðaðar töflur  
prasugrel

**2. VIRK(T) EFNI**

Hver tafla inniheldur 5 mg prasugrel (sem hýdróklóríð)

**3. HJÁLPAFENI**

Inniheldur mjólkursykur. Sjá fylgiseðil fyrir frekari upplýsingar.

**4. LYFJAFORM OG INNIHALD**

14 filmuhúðaðar töflur  
28 filmuhúðaðar töflur  
30x1 filmuhúðuð tafla  
56 filmuhúðaðar töflur  
84 filmuhúðaðar töflur  
90x1 filmuhúðuð tafla  
98 filmuhúðaðar töflur  
30 filmuhúðaðar töflur

**5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)**

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.  
Til inntöku.

**6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN  
HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ**

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

**7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF**

**8. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP

**9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI**

Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn lofti og raka.

**10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á****11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

Daiichi Sankyo Europe GmbH  
81366 Munich  
Þýskaland

**12. MARKAÐSLEYFISNÚMER**

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

**13. LOTUNÚMER**

Lot

**14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**

Lyfseðilsskylt lyf.

**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR****16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

Efient 5 mg

**17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI**

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

**18. EINKVÆMT AÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ**

PC  
SN  
NN

**LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á ÞYNNUM EÐA STRIMLUM  
ÞYNNUR 5 mg FILMUHÚÐAÐAR TÖFLUR**

**1. HEITI LYFS**

Efient 5 mg filmuhúðaðar töflur  
prasugrel

**2. NAFN MARKADSLEYFISHAFA**

Daiichi-Sankyo (Logo)

**3. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP

**4. LOTUNÚMER**

Lot

**5. ANNAD**

<Má, Þri, Mi, Fi, Fö, Lau, Su>

**UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM UMBÚÐUM**

**ASKJA 10 mg FILMUHÚÐAÐAR TÖFLUR**

**1. HEITI LYFS**

Efient 10 mg filmuhúðaðar töflur  
prasugrel

**2. VIRK(T) EFNI**

Hver tafla inniheldur 10 mg prasugrel (sem hýdróklóríð)

**3. HJÁLPAFENI**

Inniheldur mjólkursykur. Sjá fylgiseðil fyrir frekari upplýsingar.

**4. LYFJAFORM OG INNIHALD**

14 filmuhúðaðar töflur  
28 filmuhúðaðar töflur  
30x1 filmuhúðuð tafla  
56 filmuhúðaðar töflur  
84 filmuhúðaðar töflur  
90x1 filmuhúðuð tafla  
98 filmuhúðaðar töflur  
30 filmuhúðaðar töflur

**5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)**

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.  
Til inntöku.

**6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN  
HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ**

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

**7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF**

**8. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP

**9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI**

Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn lofti og raka.

**10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**

**11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

Daiichi Sankyo Europe GmbH  
81366 Munich  
Þýskaland

**12. MARKAÐSLEYFISNÚMER**

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

**13. LOTUNÚMER**

Lot

**14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**

Lyfseðilsskylt lyf.

**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR**

**16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

Efient 10 mg

**17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI**

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

**18. EINKVÆMT AÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ**

PC  
SN  
NN

**LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á ÞYNNUM EÐA STRIMLUM**  
**ÞYNNUR 10 mg FILMUHÚÐAÐAR TÖFLUR**

**1. HEITI LYFS**

Efient 10 mg filmuhúðaðar töflur  
prasugrel

**2. NAFN MARKADSLEYFISHAFA**

Daiichi-Sankyo (Logo)

**3. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP

**4. LOTUNÚMER**

Lot

**5. ANNAD**

<Má, Þri, Mi, Fi, Fö, Lau, Su>



## **B. FYLGISEDILL**

## Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir notanda lyfsins

**Efient 10 mg filmuhúðaðar töflur**

**Efient 5 mg filmuhúðaðar töflur**

prasugrel

**Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en byrjað er að nota lyfið. Í honum eru mikilvægar upplýsingar.**

- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Leitið til læknisins eða lyfjafræðings ef þörf er á frekari upplýsingum.
- Þessu lyfi hefur verið ávísað til persónulegra nota. Ekki má gefa það öðrum. Það getur valdið þeim skaða, jafnvel þótt um sömu sjúkdómseinkenni sé að ræða.
- Látið lækinn eða lyfjafræðing vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Sjá kafla 4.

**Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar:**

1. Upplýsingar um Efient og við hverju það er notað
2. Áður en byrjað er að nota Efient
3. Hvernig nota á Efient
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á Efient
6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

### **1. Upplýsingar um Efient og við hverju það er notað**

Efient inniheldur virka efnið prasugrel og tilheyrir flokki lyfja sem kallast blóðflöguhemjandi lyf. Blóðflögur eru afar smáar frumuagnir sem streyma í blóðinu. Þegar æð verður fyrir hnjaski t.d. ef hún er skorin, loða blóðflögurnar saman og mynda blóðsega. Því eru blóðflögur mikilvægar til að stöva blæðingu. Ef blóðsegi myndast í stífri æð, t.d. slagæð getur það verið mjög hættulegt þar sem það getur stöðvað blóðflæði, valdið hjartaáfalli (hjartadrepri), heilablóðfalli eða dauða. Blóðsegar í slagæðum til hjartans geta einnig valdið minnkuðu blóðflæði til hjartavöðvans, og valdið hvikulli hjartaöng (alvarlegum brjóstverk).

Efient hindrar samloðun blóðflagna og minnkar möguleikana á segamyndun.

Þér hefur verið ávísað Efient vegna þess að þú hefur fengið hjartaáfall eða haft hvikula hjartaöng og þú hefur verið í aðgerð til að opna stíflaðar slagæðar hjartans. Þú gætir einnig hafa fengið eina eða fleiri stoðnetsísetningar til að halda stíflaðri eða þröngri slagæð til hjartans opinni. Efient minnkar möguleika á því að þú fái frekari hjartaáföll eða heilablóðfall eða deyrir vegna ofangreindra æðastíflandi þátta. Læknirinn mun einnig ávísa asetýlsalisýlsýru handa þér, öðru segavarnarlyfi.

### **2. Áður en byrjað er að nota Efient**

**Ekki má nota Efient**

- ef um er að ræða ofnæmi fyrir prasugrel eða einhverju öðru innihaldsefni lyfsins (talin upp í kafla 6). Ofnæmisviðbrögð geta komið fram sem útbrot, kláði, bólga í andliti, bólgnar varir eða andnaud. Hafðu **samstundis** samband við lækni ef þetta kemur fyrir þig.
- ef þú ert með sjúkdómsástand sem nú þegar veldur blæðingu, t.d. blæðingu í maga eða þörmum.
- ef þú hefur einhvern tíma fengið heilablóðfall eða tímabundna blóðþurrð (TIA).
- ef þú ert með alvarlegan lifrarsjúkdóm.

## Varnaðarorð og varúðarreglur

- **Áður en þú tekur Efient:**

Ræddu við lækinn áður en þú tekur Efient.

Upplýstu lækinn um það hvort eitthvert eftirtalinna atriða eiga við þig áður en þú tekur Efient:

- Ef þú ert í aukinni hættu á að fá blæðingar vegna:
  - þú ert 75 ára eða eldri. Læknirinn ætti að ávísa 5 mg á sólarhring þar sem aukin hætta er á blæðingum hjá sjúklingum 75 ára og eldri
  - nýlegir alvarlegir áverkar
  - ný afstaðin skurðaðgerð (þar með talið tannaðgerðir)
  - nýlegar eða endurteknar blæðingar í maga eða þörmum (t.d. magasár, separ í ristli)
  - líkamsþyngd undir 60 kg. Læknirinn ætti að ávísa Efient 5 mg á sólarhring ef þú vegur minna en 60 kg
  - nýrnasjúkdómar eða miðlungs alvarleg lifrarástand
  - þú tekur ákveðin lyf (sjá „Notkun annarra lyfja samhliða Efient“ hér að neðan)
  - fyrirfram ákveðin skurðaðgerð (þar með talið tannaðgerðir) á næstu sjö dögum. Læknirinn gæti beðið þig um að hætta töku Efient tímabundið til að minnka hættu á blæðingu.
- Ef þú hefur fengið ofnæmisviðbrögð gegn klópídógreli eða nokkrum öðrum blóðflöguhemjandi lyfjum skalt þú láta lækinn vita áður meðferð með Efient hefst. Ef þú tekur síðan Efient og verður var/vör við ofnæmisviðbrögð eins og útbrot, kláða, þrota í andliti, bólgnar varir og andnað skalt þú **samstundis** hafa samband við lækinn.
- **Meðan á notkun Efient stendur:**

Segðu læknum samstundis frá ef upp kemur sjúkdómsástand sem nefnist purpuri með segamyndun og fækkun blóðflagna (TTP), sem felur í sér hita og marbletti undir húð sem geta litið út eins og rauðir dílar á stærð við nálarodd, með eða án óútskýrðar mikillar þreytu, rugli, gulu í húð eða augum (sjá kafla 4 „Hugsanlegar aukaverkanir“).

### Börn og unglingar

Börn og unglingar undir 18 ára aldri eiga ekki að nota Efient.

### Notkun annarra lyfja samhliða Efient

Látið lækinn eða lyfjafræðing vita um öll önnur lyf sem eru notuð, hafa nýlega verið notuð eða kynnu að verða notuð einnig þau sem fengin eru án lyfseðils, fæðubótarefni og jurtaf.

Það er sérstaklega mikilvægt að láta lækinn vita ef þú færð meðferð með:

- klópídógreli (blóðflöguhemjandi lyf)
- warfarini (segavarnarlyf)
- bólgueyðandi gigtarlyfjum sem notuð eru til meðferðar á verkjum og hita (t.d. íbúprófen, naproxen, etoricoxib).

Ef þessi lyf eru gefin samhliða Efient geta þau aukið hættu á blæðingum.

Látið lækinn vita ef notað er morfín eða önnur ópíóíðlyf (notuð við miklum verkjum).

Takið aðeins önnur lyf samhliða Efient ef læknirinn hefur sagt ykkur að gera það.

### Meðganga, brjóstgjöf

Láttu lækinn vita eins fljótt og unnt er ef þú verður þunguð eða ráðgerir að verða þunguð á meðan þú tekur Efient. Þú átt einungis að nota Efient eftir að hafa ráðfært þig við lækni um hugsanlegan ávinning og áhættu fyrir ófætt barn þitt.

Leitið ráða hjá lækni eða lyfjafræðingi áður en þú tekur þetta lyf ef þú ert þunguð eða með barn á brjósti, heldur að þú gætir verið þunguð eða áætlað að verða þunguð.

### **Akstur og notkun véla**

Notkun Efient er ólíkleg til að hafa áhrif á hæfni til aksturs eða notkunar véla.

### **Efient inniheldur laktósa og natríum**

Ef óþol fyrir sykrum hefur verið staðfest skal hafa samband við lækni áður en lyfið er tekið inn.

Lyfið inniheldur minna en 1 mmól (23 mg) af natríum í hverri töflu, þ.e.a.s. er sem næst natríumlaust.

### **3. Hvernig nota á Efient**

Notið lyfið alltaf eins og lækningarnir hefur sagt til um. Ef ekki er ljóst hvernig nota á lyfið skal leita upplýsinga hjá læknum eða lyfjafræðingi.

Venjulegur skammtur af Efient er 10 mg á sólarhring. Þú munt byrja Efient meðferðina á 60 mg stökum skammti. Ef þú vegur minna en 60 kg eða ert eldri en 75 ára, á skammturinn að vera 5 mg af Efient á sólarhring. Læknirinn mun einnig segja þér að taka acetylsalicylsýru hann mun segja þér nákvæmlega hve stóran skammt þú átt að taka (venjulega milli 75 mg og 325 mg á sólarhring).

Þú mátt taka Efient með eða án matar. Taktu skammtinn á svipuðum tíma alla daga. Ekki má brjóta né mylja töfluna.

Það er mikilvægt að þú upplýsir lækni, tannlækni og lyfjafræðing að þú sért að taka Efient.

#### **Ef tekinn er stærri skammtur en mælt er fyrir um**

Hafið samstundis samband við lækni eða bráðamóttöku, þar sem þú getur verið í hættu á að fá óhóflega miklar blæðingar. Þú skalt sýna læknum umbúðir Efient taflnanna.

#### **Ef gleymist að taka Efient**

Ef skammtur gleymist, taktu Efient næst þegar þú manst eftir því. Ef gleymist að taka lyfið allan daginn, bíðið þá með að taka næsta skammt þar til daginn eftir. Ekki á að tvöfalda skammt til að bæta upp skammt sem gleymst hefur að taka. Fyrir pakkningastærðir 14, 28, 56, 84 og 98 þá getur þú athugað hvenær síðasti skammtur var tekinn af Efient með því að skoða dagatalið á þynnunni.

#### **Ef hætt er að nota Efient**

Ekki hætta að taka Efient án þess að ráðfæra þig við lækni. Ef hætt er of snemma að nota Efient getur hætta á hjartaáfalli aukist.

Leitið til læknisins eða lyfjafræðings ef þörf er á frekari upplýsingum um notkun lyfsins.

#### 4. Hugsanlegar aukaverkanir

Eins og við á um öll lyf getur þetta lyf valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum.

Hafið **samstundis** samband við lækni ef vart verður við eftirfarandi:

- Skyndilegan dofa eða þröttleysi í handlegg, fótlegg eða andliti, sérstaklega ef það kemur fram öðru megin á líkamanum
- Skyndilegt rugl, erfiðleikar með mál eða skilning
- Skyndilega erfiðleika með gang eða skort á jafnvægi eða samhæfingu hreyfinga
- Skyndilegan svima eða mikinn skyndilegan höfuðverk án þekktrar ástæðu

Öll ofangreind atriði geta verið einkenni heilablóðfalls. Heilablóðfall er mjög sjaldgæf aukaverkun af völdum Efient hjá sjúklingum sem hafa aldrei fengið heilablóðfall eða skammvinna blóðþurrð (TIA).

Hafið einnig **samstundis** samband við lækni ef vart verður við eftirfarandi:

- Hita og marbletti undir húð sem geta litið út eins og rauðir dýlar á stærð við nálarodd, með eða án óútskýrðrar mikillar þreytu, rugli, gulu í húð eða augum (sjá kafla 2 „Áður en byrjað er að taka Efient“).
- Útbrot, kláða, eða þrota í andliti, bólgna varir/tungu og andnauð. Þetta geta verið einkenni um alvarleg ofnæmisviðbrögð (sjá kafla 2 „Áður en byrjað er að taka Efient“).

Látið lækni **tafarlaust** vita ef vart verður við eftirfarandi:

- Blóð í þvagi.
- Blæðingu frá endaparmi, blóð í hægðum eða svartar hægðir.
- Óstjórnlega blæðingu, til dæmis vegna skurðsárs.

Öll ofangreind atriði geta verið einkenni um blæðingu, sem er algengasta aukaverkunin sem fylgir Efient. Þótt það komi sjaldan fyrir þá geta alvarlegar blæðingar verið lífshættulegar.

*Algengar aukaverkanir (koma fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum)*

- Blæðing í maga eða þörmum
- Blæðing á stungustað
- Blóðnasir
- Húðútbrot
- Litlir rauðir marblettir á húð (flekklæðing)
- Blóð í þvagi
- Margúll (blæðing undir húð á stungustað, eða í vöðva, orsakar þrota)
- Lágt gildi hemóglóbíns eða rauðra blóðkorna (blóðleysi)
- Marblettir

*Sjaldgæfar aukaverkanir (koma fyrir hjá allt að 1 af hverjum 100 einstaklingum)*

- Ofnæmisviðbrögð (útbrot, kláði, bólgna varir/tunga, andnauð)
- Skyndileg blæðing frá auga, endaparmi, tannholdi eða í kviðarholi í kringum innri líffæri
- Blæðing eftir skurðaðgerð
- Hóstað upp blóði
- Blóð í hægðum

*Mjög sjaldgæfar (koma fyrir hjá allt að 1 af hverjum 1000 einstaklingum)*

- Fækkun blóðflagna
- Margúll undir húð (blæðing undir húð sem veldur þrota)

### **Tilkynning aukaverkana**

Látið lækninn eða lyfjafræðing vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá Appendix V. Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

## **5. Hvernig geyma á Efient**

Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

Ekki skal nota lyfið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á þynnum og öskjunni á eftir EXP. Fyrningardagsetning er síðasti dagur mánaðarins sem þar kemur fram.

Geymið í upprunalegum þakningum til varnar gegn lofti og raka.

Ekki má skola lyfjum niður í frárennislagnir eða fleygja þeim með heimilissorpi. Leitið ráða í apóteki um hvernig heppilegast er að farga lyfjum sem hætt er að nota. Markmiðið er að vernda umhverfið.

## **6. Þakningar og aðrar upplýsingar**

### **Efient inniheldur**

- Virka innihaldsefnið er prasugrel.  
Efient 10 mg: Hver tafla inniheldur 10 mg af prasugrel (sem hýdróklóríð).  
Efient 5 mg: Hver tafla inniheldur 5 mg af prasugrel (sem hýdróklóríð).
- Önnur innihaldsefni eru örkristallaður cellulósi, mannitól (E421), kroskarmellósa natríum, hýprómellósa (E464), magnesíum sterat, mjólkursykur einhýdrat, títan tvíoxíð (E171), triacetín (E1518), rautt járnnoxíð (aðeins í 10 mg töflum), gult járnnoxíð (E172) og talkúm.

### **Lýsing á útliti Efient og þakningastærðir**

Efient 10 mg: Hver tafla er drapplituð og sexkanta með „10 MG” þrykktu á aðra hliðina og „4759” á hina.

Efient 5 mg: Hver tafla er gul og sexkanta með „5 MG” þrykktu á aðra hliðina og „4760” á hina.

Efient fæst í þakningum með 14, 28, 30, 30 (x1), 56, 84, 90 (x1) og 98 töflum.

Ekki er víst að allar þakningastærðir séu markaðssettar.

**Markaðsleyfishafi:**

Daiichi Sankyo Europe GmbH  
Zielstattstrasse 48  
81379 Munich  
Þýskaland

**Framleiðandi:**

Daiichi Sankyo Europe GmbH  
Luitpoldstrasse 1  
85276 Pfaffenhofen  
Þýskaland

Hafið samband við fulltrúa markaðsleyfishafa á hverjum stað ef óskað er upplýsinga um lyfið:

**Belgique/België/Belgien**

Daiichi Sankyo Belgium N.V.-S.A  
Tél/Tel: +32-(0) 2 227 18 80

**България**

Алвоген Фарма България ЕООД  
тел. +359 24417136

**Česká republika**

Zentiva, k.s.  
Tel: +420 267 241 111

**Danmark**

Daiichi Sankyo Nordics ApS  
Tlf: +45 (0) 88 44 45 45

**Deutschland**

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

**Eesti**

Daiichi Sankyo Europe GmbH  
Tel: +49 (0) 89 7808 0

**Ελλάδα**

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

**España**

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

**France**

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

**Hrvatska**

Daiichi Sankyo Europe GmbH  
Tel: +49 (0) 89 7808 0

**Ireland**

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

**Ísland**

Daiichi Sankyo Nordics ApS  
Sími: +354 5357000

**Italia**

Daiichi Sankyo Italia S.p.A.  
Tel: +39-06 85 2551

**Κύπρος**

Daiichi Sankyo Europe GmbH  
Τηλ: +49 (0) 89 7808 0

**Latvija**

Daiichi Sankyo Europe GmbH  
Tel: +49 (0) 89 7808 0

**Lietuva**

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

**Luxembourg/Luxemburg**

Daiichi Sankyo Belgium N.V.-S.A  
Tél/Tel: +32-(0) 2 227 18 80

**Magyarország**

Aramis Pharma Kft  
Tel: +36 1 299 1058

**Malta**

Daiichi Sankyo Europe GmbH  
Tel: +49 (0) 89 7808 0

**Nederland**

Daiichi Sankyo Nederland B.V.  
Tel: +31 (0) 20 4 07 20 72

**Norge**

Daiichi Sankyo Nordics ApS  
Tlf: +47 (0) 21 09 38 29

**Österreich**

Daiichi Sankyo Austria GmbH  
Tel: +43 (0) 1 485 86 42 0

**Polska**

Berlin-Chemie/Menarini Polska Sp. z o.o.  
Tel.: +48 22 566 21 00

**Portugal**

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

**România**

Daiichi Sankyo Europe GmbH  
Tel: +49 (0) 89 7808 0

**Slovenija**

Apta Medica Internacional d.o.o.  
Tel: +386 41 301 360

**Slovenská republika**

Zentiva, a.s.  
Tel: +421 2 3918 3010

**Suomi/Finland**

Daiichi Sankyo Nordics ApS  
Puh/Tel: +358 (0) 9 3540 7081

**Sverige**

Daiichi Sankyo Nordics ApS  
Tel: +46 (0) 40 699 2524

**United Kingdom (Northern Ireland)**

Daiichi Sankyo Europe GmbH  
Tel: +49 (0) 89 7808 0

**Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður {MM/ÁÁÁÁ}.**

**Upplýsingar sem hægt er að nálgast annars staðar**

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu> og á vef Lyfjastofnunar, <http://www.serlyfjaskra.is>.