FASS

Efient

℞ (F)

Kurantis

Filmdragerad tablett 5 mg
(gul, sexkantig tablett, med prägling "5 MG" på ena sidan och "4760" på den andra, ca 10x5 mm)

Trombocytaggregationshämmande medel, exkl. heparin

Aktiv substans:
Prasugrel

ATC-kod:
B01AC22

Läkemedel från Kurantis omfattas av Läkemedelsförsäkringen. Läkemedlet distribueras också av företag som inte omfattas av Läkemedelsförsäkringen, se Förpackningar.

Texten nedan gäller för:
Efient filmdragerad tablett 5 mg och 10 mg

FASS-text: *Denna text är avsedd för vårdpersonal.*

Subventioneras endast för patienter med STEMI som fått läkemedlet i det akuta skedet på sjukhuset och som efter medicinsk bedömning behöver kvarstå på läkemedlet, patienter

med diabetes samt patienter som får komplikation i form av stenttrombos trots behandling med klopidogrel.

Texten är baserad på produktresumé: 1 oktober 2020

Indikationer

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

Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne.
Aktiv patologisk blödning.
Tidigare stroke eller transitorisk ischemisk attack (TIA).
Gravt nedsatt leverfunktion (Child Pugh klass C).

Dosering

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

För tidigt avslutad behandling med trombocytaggregationshämmande medel, inklusive Efient, kan hos patienter med akuta koronara syndrom (ACS) som behandlas med

PCI, resultera i en ökad risk för trombos, myokardinfarkt eller död beroende på patientens bakomliggande sjukdom. Behandling upp till 12 månader rekommenderas, såvida inte ett avbrytande av behandlingen med Efient är kliniskt indicerad.

Patienter ≥ 75 år

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

Patienter med kroppsvikt understigande 60 kg

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

Patienter med nedsatt njurfunktion

Ingen dosjustering är nödvändig till patienter med nedsatt njurfunktion, inkluderande patienter med terminal njursjukdom. Det finns begränsad erfarenhet från behandling av patienter med nedsatt njurfunktion.

Patienter med nedsatt leverfunktion

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

Pediatrisk population
Säkerhet och effekt för Efient för barn i åldern under 18 år har ännu inte fastställts. Begränsad data finns tillgänglig för barn med sicklecellanemi.

Administrering
För oral användning. Efient kan intas oberoende av måltid. Administrering av 60 mg prasugrel laddningsdos vid fasta kan ge den snabbast insättande effekten. Krossa eller dela inte tabletten.

Varningar och försiktighet

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

- ≥ 75 år (se nedan).
- med blödningsbenägenhet (t ex på grund av trauma eller operation under senaste tiden, nyligen inträffad eller

återkommande gastrointestinal blödning eller aktivt peptiskt sår).

- med kroppsvikt understigande 60 kg. Till dessa patienter rekommenderas inte en 10 mg underhållsdos. En 5 mg underhållsdos ska användas.
- som samtidigt får läkemedel som kan öka risken för blödning, däribland orala antikoagulantia, klopidogrel, icke-steroida antiinflammatoriska läkemedel (NSAID) och fibrinolytika.

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

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

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

Patienterna ska informeras om att det kan ta längre tid än vanligt att stoppa en blödning då de tar prasugrel (tillsammans med ASA)

och att de ska rapportera till läkaren om någon ovanlig blödning (ställe eller varaktighet) inträffar.

Blödningsrisk associerad med tidpunkten för laddningsdos vid NSTEMI

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

Kirurgiska ingrepp

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

Överkänslighet inklusive angioödem

Överkänslighetsreaktioner inklusive angioödem har rapporterats hos patienter som behandlas med prasugrel, inklusive patienter som tidigare fått överkänslighetsreaktioner av klopidogrel.

Övervakning avseende tecken på överkänslighet rekommenderas för patienter med känd allergi mot tienopyridiner.

Trombotisk Trombocytopen Purpura (TTP)
TTP har rapporterats vid användning av prasugrel. TTP är ett allvarligt tillstånd och kräver omedelbar behandling.

Laktos och natrium
Patienter med något av följande sällsynta ärftliga tillstånd bör inte använda detta läkemedel: galaktosintolerans, total laktasbrist eller glukos-galaktosmalabsorption.

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per tablett, d.v.s. är näst intill “natriumfritt”.

Morfin och andra opioider
Minskad effekt av prasugrel har setts hos patienter som administrerats prasugrel och morfin i kombination (se avsnitt Interaktioner).

Interaktioner

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

Icke-steroida antiinflammatoriska läkemedel (NSAID):
Samtidig administrering av icke-steroida antiinflammatoriska läkemedel (NSAID) för kroniskt bruk har inte undersökts. På grund av den potentiellt ökade risken för blödning bör samtidig

administrering av Efient och NSAID-preparat för kroniskt bruk (inkluderande COX-2-hämmare) ske med försiktighet.

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

Effekter av andra läkemedel på Efient:

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

Heparin:
En enstaka intravenös bolusdos av ofraktionerat heparin (100 E/kg) förändrade inte markant den prasugrelmedierade hämningen av trombocytaggregationen. Likaledes förändrade prasugrel inte signifikant heparins effekt på koagulationsparametrarna. Därför kan båda läkemedlen administreras samtidigt. Det är möjligt att

blödningsrisken ökar då Efient administreras tillsammans med heparin.

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

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

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

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

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

Efients effekter på andra läkemedel:

Digoxin:
Prasugrel har ingen kliniskt signifikant effekt på digoxins farmakokinetik.

Läkemedel som metaboliseras med CYP2C9:
Prasugrel hämmar inte CYP2C9 eftersom det inte påverkade farmakokinetiken av S-warfarin. På grund av ökad blödningsrisk ska

samtidig administrering av warfarin och Efient ske med försiktighet.

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

Graviditet

Inga kliniska studier har utförts på gravida kvinnor.

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

Amning

Inga kliniska studier har utförts på ammande kvinnor.

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

Fertilitet

Prasugrel hade ingen effekt på fertiliteten hos han- och honråttor vid orala doser upp till en exponering på 240 gånger den

rekommenderade dagliga humana underhållsdosen (baserat på mg/m^2).

Trafik

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

Biverkningar

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

Blödning

Blödning som inte har samband med kranskärlskirurgi (CABG)
Tabell 1 visar frekvensen patienter i TRITON som fick en blödning som inte var relaterad till kranskärlskirurgi. Frekvensen av icke-CABG-relaterad större blödning enligt TIMI, inkluderande livshotande och fatal blödning samt även mindre blödning (TIMI) var statistiskt signifikant högre hos patienter som behandlats med prasugrel jämfört med klopidogrel i UA/NSTEMI (Unstable Angina/Non-ST-Elevation Myocardial Infarction) populationen och hela ACS (Acute Coronary Syndrome) populationen. Ingen signifikant skillnad observerades i STEMI (ST-Elevation Myocardial

Infarction) populationen. Det vanligaste stället för spontan blödning var magtarmkanalen (1,7% med prasugrel och 1,3% med klopidogrel). Det vanligast förekommande stället för provocerad blödning var det arteriella punktionsstället (1,3% med prasugrel och 1,2% med klopidogrel).

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

Händelse	Hela ACS		UA/NSTEMI		STEMI	
	Prasugrel[b] + ASA (n=6741)	Klopidogrel[b] + ASA (n=6716)	Prasugrel[b] + ASA (n=5001)	Klopidogrel[b] + ASA (n=4980)	Prasugrel[b] + ASA (n=1740)	Klopidogrel[b] + ASA (n=1736)
TIMI större blödning[c]	2,2	1,7	2,2	1,6	2,2	2,0
Livshotande[d]	1,3	0,8	1,3	0,8	1,2	1,0
Fatal	0,3	0,1	0,3	0,1	0,4	0,1
Symtomatisk ICH[e]	0,3	0,3	0,3	0,3	0,2	0,2
Kräver inotropa läkemedel	0,3	0,1	0,3	0,1	0,3	0,2
	0,3	0,3	0,3	0,3	0,1	0,2

Kräver kirurgiskt ingrepp						
Kräver transfusion (≥ 4 enheter)	0,7	0,5	0,6	0,3	0,8	0,8
TIMI mindre blödning[f]	2,4	1,9	2,3	1,6	2,7	2,6

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

[b]Andra standardbehandlingar som ansågs lämpliga användes.

[c]Intrakraniell blödning eller kliniskt overt blödning med en minskning av hemoglobin ≥ 5 g/dl.

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

[e] ICH = Intrakraniell blödning.

[f]Kliniskt overt blödning med en minskning i hemoglobin ≥ 3 g/dl men < 5 g/dl.

Patienter ≥ 75 år

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

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

	Prasugrel **5 mg**	Klopidogrel 75 mg
≥ 75 år (n=2060)**	2,6 % (0,3 % fatal)	3,0 % (0,5 % fatal)

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

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

Patienter med kroppsvikt understigande 60 kg
Frekvensen icke-CABG-relaterad större eller mindre blödning (TIMI):

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

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

[a] 10 mg prasugrel; 5 mg prasugrel för patienter ≥ 75 år

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

CABG-relaterad blödning

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

Blödningsrisk associerad med tidpunkten för laddningsdos vid NSTEMI

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

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

[a]*Andra standardbehandlingar användes när så var lämpligt. Det kliniska studieprotokollet angav att alla patienter skulle få aspirin och daglig underhållsdos av prasugrel.*

[b]*Intrakraniell blödning eller kliniskt öppen blödning associerad med minskning av hemoglobin ≥5 g/dl.*

[c]*Livshotande är en undergrupp av TIMI större blödning och inkluderar de typer som anges nedan. Patienter kan ingå i mer än en grupp.*

[d]*ICH= intrakraniell blödning.*

[e]*Klinisk öppen blödning associerad med en minskning av hemoglobin med ≥3 g/dl men <5 g/dl.*

Summering av biverkningsprofilen i tabellform

Tabell 2 sammanfattar hemorragiska och icke-hemorragiska biverkningar från TRITON studien, och från spontanrapporter, klassificerade enligt frekvens och organssystemklass. Frekvenserna definieras enligt följande:
Mycket vanliga (≥ 1/10); vanliga (≥ 1/100, < 1/10); mindre vanliga (≥ 1/1 000, < 1/100); sällsynta (≥ 1/10 000, < 1/1 000); mycket sällsynta (< 1/10 000); ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Tabell 2: Hemorragiska och icke-hemorragiska biverkningar

Organsystem	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta	Ingen känd frekvens
Blodet och lymfsystemet	Anemi		Trombocytopeni	Trombotisk trombocytopen purpura (TTP)
Immunsystemet		Överkänslighet inklusive angioödem		
Ögon		Blödning i ögat		
Blodkärl	Hematom			
Andningsvägar, bröstkorg och mediastinum	Epistaxis	Hemoptys		
Magtarmkanalen	Blödning från magtarmkanalen	Retroperitoneal blödning Rektal blödning		

		Hematochezi Blödning från tandköttet		
Hud och subkutan vävnad	Utslag Ekkymos			
Njurar och urinvägar	Hematuri			
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Hematom vid kärlpunktionsstället Blödning vid punktionsstället			
Skador och förgiftningar och behandlingskomplikationer	Kontusion	Blödning efter ingrepp	Subkutant hematom	

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

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

** ICH=Intrakraniell blödning*

Rapportering av misstänkta biverkningar
Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till Läkemedelsverket, men alla kan rapportera misstänkta biverkningar till Läkemedelsverket, www.lakemedelsverket.se.
Postadress

Läkemedelsverket
Box 26
751 03 Uppsala

Överdosering

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

Farmakodynamik

Verkningsmekanism/Farmakodynamisk effekt
Prasugrel är en hämmare av trombocytaktiveringen och trombocytaggregationen genom att dess aktiva metabolit irreversibelt binder sig till $P2Y_{12}$-gruppen på trombocyternas adenosindifosfatreceptorer (ADP). Eftersom trombocyter deltar i initieringen och/eller utvecklingen av trombotiska komplikationer av aterosklerotisk sjukdom, kan hämning av trombocytfunktionen resultera i en reducerad frekvens kardiovaskulära händelser som död, myokardinfarkt och stroke.

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

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

Data gällande byte: Efter administrering av 75 mg klopidogrel en gång dagligen i 10 dagar övergick 40 friska försökspersoner till prasugrel 10 mg en gång dagligen med eller utan en laddningsdos på 60 mg. Likartad eller högre hämning av trombocytaggregation en observerades med prasugrel. Då bytet skedde direkt till prasugrel 60 mg laddningsdos erhölls den snabbast insättande högre trombocythämningen. Efter administrering av en 900 mg laddningsdos av klopidogrel (med ASA) behandlades 56 försökspersoner med akuta koronara syndrom i 14 dagar med antingen prasugrel 10 mg en gång dagligen eller klopidogrel

150 mg en gång dagligen och därefter bytte de till antingen klopidogrel 150 mg eller prasugrel 10 mg i ytterligare 14 dagar. Högre inhibering av trombocytaggregationen observerades hos patienter som bytt till prasugrel 10 mg jämfört med dem som behandlats med klopidogrel 150 mg. I en studie på 276 patienter med akuta koronara syndrom (ACS) som behandlades med perkutan koronarintervention (PCI) fick patienterna en initial laddningsdos på 600 mg klopidogrel eller placebo i transporten till sjukhuset innan koronar angiografi, som sedan byttes till en 60 mg laddningsdos av klopidogrel vid tidpunkten för perkutan koronarintervention. Resultatet var en jämförbar ökad hämning av trombocytaggregationen under de 72 timmar som studien varade.

Klinisk effekt och säkerhet

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

Patienter med UA/NSTEMI randomiserades inom loppet av 72 timmar efter symtomens insättande eller för STEMI patienter mellan 12 timmar till 14 dagar efter symtomstart, efter att kännedom om koronaranatomin inhämtats. STEMI patienter som planerades genomgå primär koronarintervention kunde randomiseras inom 12 timmar efter symtomens uppträdande utan

kännedom om koronaranatomin. För alla patienter kunde laddningsdosen administreras närsomhelst mellan randomiseringstidpunkten och 1 timme efter det att patienten lämnat katetriseringslaboratoriet.

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

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

Hela ACS-populationen:

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

Den observerade fördelen med prasugrel var mindre hos patienter ≥ 75 år än hos patienter < 75 år. Patienter ≥ 75 år hade en ökad risk för blödning, även för fatal blödning. Hos patienter ≥ 75 år var

nyttan av prasugrel mera påtaglig hos patienter med diabetes, STEMI, högre risk för stenttrombos eller patienter med återkommande händelser.

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

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

Händelser	**Prasugrel + ASA**	**Klopidogrel + ASA**	**Riskförhållande (HR) (95% KI)**	**p-värde**
Hela ACS populationen	**(n=6813) %**	**(n=6795) %**		
Primärt sammansatt effektmått				
Kardiovaskulär död, icke-fatal myokardinfarkt eller icke-fatal stroke	9,4	11,5	0,812 (0,732; 0,902)	< 0,001
Primärt enskilt effektmått				
Kardiovaskulär död	2,0	2,2	0,886 (0,701, 1,118)	0,307

Icke-fatal myokardinfarkt	7,0	9,1	0,757 (0,672, 0,853)	< 0,001
Icke-fatal stroke	0,9	0,9	1,016 (0,712, 1,451)	0,930
UA/NSTEMI Primärt sammansatt effektmått	**(n=5044) %**	**(n=5030) %**		
Kardiovaskulär död, icke-fatal myokardinfarkt eller icke-fatal stroke	9,3	11,2	0,820 (0,726, 0,927)	0,002
Kardiovaskulär död	1,8	1,8	0,979 (0,732, 1,309)	0,885
Icke-fatal myokardinfarkt	7,1	9,2	0,761 (0,663, 0,873)	< 0,001
Icke-fatal stroke	0,8	0,8	0,979 (0,633, 1,513)	0,922
STEMI Primärt sammansatt effektmått	**(n=1769) %**	**(n=1765) %**		
	9,8	12,2		0,019

Kardiovaskulär död, icke-fatal myokardinfarkt eller icke-fatal stroke			0,793 (0,649, 0,968)	
Kardiovaskulär död	2,4	3,3	0,738 (0,497, 1,094)	0,129
Icke-fatal myokardinfarkt	6,7	8,8	0,746 (0,588, 0,948)	0,016
Icke-fatal stroke	1,2	1,1	1,097 (0,590, 2,040)	0,770

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

skillnad mellan prasugrel och klopidogrel i hela ACS populationen (2,76% mot 2,90%), i UA/NSTEMI populationen (2,58% mot 2,41%) eller i STEMI populationen (3,28% mot 4,31%).

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

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

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

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

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

ACCOAST var en 30-dagars studie på 4033 NSTEMI-patienter med förhöjt troponin som skulle genomgå koronarangiografi följt av PCI inom 2-48 timmar efter randomiseringen. Patienterna som fick en laddningsdos med 30 mg prasugrel i genomsnitt 4 timmar före koronarangiografi följt av en laddningsdos med 30 mg prasugrel vid tiden för PCI (n=2037) hade en ökad risk för icke-CABG blödning i samband med ingreppet och ingen ytterligare fördel jämfört med patienter som fick en 60 mg laddningsdos vid tiden för PCI (n=1996). Specifikt var frekvensen av den sammansatta

effektvariabeln kardiovaskulär död (CV), myokardinfarkt (MI), stroke, akut revaskularisering (UR) eller användningen av glykoprotein (GP) IIb/IIIa hämmare som räddningsbehandling inom 7 dagar efter randomisering inte signifikant reducerad hos patienter som fick prasugrel före koronarangiografi jämfört med patienter som fick hela laddningsdosen vid tiden för PCI. Dessutom var förekomsten av det viktigaste säkerhetsmåttet för samtliga TIMI större blödning (CABG och icke-CABG händelser) inom 7 dagar efter randomiseringen i alla behandlade studiedeltagare signifikant högre hos de som fick prasugrel före koronarangiografi jämfört med de patienter som fick hela laddningsdosen av prasugrel vid tiden för PCI. Därför skall laddningsdosen till UA/NSTEMI-patienter, som genomgår koronar angiograi inom 48 timmar, ges vid tidpunkten för PCI.

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

Farmakokinetik

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

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

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

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

Hos friska försökspersoner, patienter med stabil ateroskleros och patienter med ACS som erhållit Efient konstaterades ingen relevant effekt på prasugrels farmakokinetik eller dess hämning av

trombocytaggregationen orsakad av genetisk variation i CYP3A5, CYP2B6, CYP2C9 eller CYP2C19.

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

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

Nedsatt leverfunktion:
Ingen dosjustering krävs för patienter med lätt till måttligt nedsatt leverfunktion (Child Pugh klass A och B). Prasugrels farmakokinetik och dess hämning av trombocytaggregationen var likartad hos personer med lätt till måttligt nedsatt leverfunktion och friska försökpersoner. Farmakokinetik och farmakodynamik av prasugrel

hos patienter med gravt nedsatt leverfunktion har inte undersökts. Prasugrel får inte användas till patienter med gravt nedsatt leverfunktion.

N*edsatt njurfunktion*:
Ingen dosjustering krävs för patienter med nedsatt njurfunktion, inlusive patienter med terminal njursjukdom (ESRD). Prasugrels farmakokinetik och dess hämning av trombocytaggregationen är likartrad hos patienter med måttligt nedsatt njurfunktion (GFR 30 < 50 ml/min/1,73 m^2) och friska försökspersoner. Prasugrel-medierad hämning av trombocytaggregationen var också lika hos patienter med terminal njursjukdom, som krävde hemodialys, jämfört med friska försökspersoner, dock minskade C_{max} och AUC av den aktiva metaboliten med 51% respektive 42% hos ESRD patienter.

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

Etniska grupper:

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

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

Pediatrisk population:
Farmakokinetik och farmakodynamik av prasugrel har inte undersökts i den pediatriska populationen.

Prekliniska uppgifter

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

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

Toxikologiska studier på embryo- och fosterutveckling hos råtta och kanin visade inga tecken på missbildningar av prasugrel. Vid mycket hög dos (> 240 gånger rekommenderad daglig human underhållsdos, baserat på mg/m^2) som gav upphov till effekter på

moderns kroppsvikt och/eller födointag sågs en mindre reduktion i avkommans kroppsvikt (relativt till kontroller). I pre- och postnatala studier på råtta visades att behandling av modern inte hade någon effekt på avkommans beteende eller reproduktionsutveckling vid doser upp till en exponering som var 240 gånger den rekommenderade dagliga humana underhållsdosen (baser på mg/m^2).

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

Innehåll

En tablett innehåller 5 mg resp. 10 mg prasugrel (som hydroklorid). Hjälpämnen med känd effekt: En tablett på 5 mg innehåller 2,7 mg laktosmonohydrat. En tablett på 10 mg innehåller 2,1 mg laktosmonohydrat.

Tablettkärna:
Mikrokristallinsk cellulosa
Mannitol (E421)
Kroskarmellosnatrium

Hypromellos (E464)
Magnesiumstearat

Filmdragering:
Laktosmonohydrat
Hypromellos (E464)
Titandioxid (E171)
Triacetin (E1518)
Gul järnoxid (E172)
Röd järnoxid (endast 10 mg tablett) (E172)
Talk

Blandbarhet

Ej relevant.

Hållbarhet, förvaring och hantering

Hållbarhet

Efient 10 mg:
3 år.
Efient 5 mg:
2 år.

Förvaring

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

Hantering

Inga särskilda anvisningar.

Egenskaper hos läkemedelsformen

Filmdragerad tablett (tablett).

Förpackningsinformation

Filmdragerad tablett 5 mg (gul, sexkantig tablett, med prägling "5 MG" på ena sidan och "4760" på den andra, ca 10x5 mm)
28 tablett(er) blister, 368:26, (F)
Filmdragerad tablett 10 mg (beige, sexkantig tablett, med prägling "10 MG" på ena sidan och "4759" på den andra, ca 11x5,5 mm)
28 tablett(er) blister, 210:13, (F)

Följande produkter har även parallelldistribuerade förpackningar:
Filmdragerad tablett 5 mg
Filmdragerad tablett 10 mg