

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

EFFİENT® 10 mg film kaplı tablet

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde :

Her bir tablette

Prasugrel (hidroklorür olarak)....10 mg

Yardımcı maddeler:

Her bir tablette

Laktoz monohidrat.....2.1 mg (sığır kaynaklı)

Yardımcı maddeler için, 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Film kaplı tablet

Bir yüzünde "10 MG" diğer yüzünde "4759" baskısı olan bej renkte ve çift ok şeklinde film kaplı tabletler.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1 Terapötik endikasyonlar

EFFİENT, asetilsalisilik asit (ASA) ile birlikte, primer veya geç perkütan koroner girişim (PKG) ile tedavi edilecek akut koroner sendromlu (AKS) [ör. stabil olmayan angina ST-segment elevasyonsuz miyokard enfarktüsü (UA/NSTEMI) ya da ST-segment elevasyonlu miyokard enfarktüsü (STEMI)] hastalarda aterotrombotik olayların önlenmesi için endikedir.

4.2 Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji

Yetişkinler

EFFİENT tedavisine 60 mg'lık tek bir yükleme dozu ile başlanmalı ve sonra günde bir defa 10 mg ile devam edilmelidir. UA/NSTEMI geçiren ve hastaneye yatıştan sonra 48 saat içinde koroner anjiyografi uygulanan hastalarda yükleme dozu sadece PKG sırasında verilmelidir (bkz. Bölüm 4.4, 4.8 ve 5.1). EFFİENT alan hastalar ayrıca her gün ASA (75 mg - 325 mg) almalıdır.

PKG ile tedavi edilen AKS hastalarında EFFİENT dahil antitrombosit tedavisinin erken kesilmesi; tromboz, miyokard enfarktüsü veya hastanın alta yatan hastalığına bağlı ölüm riskinde artışla

sonuçlanabilir. EFFİENT tedavisinin kesilmesinin klinik olarak endike olduğu durumlar dışında tedaviye 12 ay devam edilmesi önerilmektedir (bkz. Bölüm 4.4 ve 5.1)

Uygulama şekli:

Ağızdan alınır. EFFİENT yemeklerden önce veya sonra kullanılabilir. 60 mg prasugrel yükleme dozu aç karnına uygulandığında hızlı etki başlangıcına yol açabilir (bkz. Bölüm 5.2). Tableti kırmayınız ya da ezmeyiniz.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek yetmezliği:

Son evre böbrek hastalığı olan hastalar dahil böbrek yetmezliği olan hastalar için doz ayarlamasına gerek yoktur (bkz. Bölüm 5.2). Böbrek yetmezliği olan hastalara ait sınırlı terapötik deneyim bulunmaktadır (bkz. Bölüm 4.4).

Karaciğer yetmezliği:

Hafif ve orta dereceli karaciğer yetmezliği olan hastalarda (Child Pugh Sınıf A ve B) doz ayarlamasına gerek yoktur (bkz. Bölüm 5.2). Hafif ve orta dereceli karaciğer fonksiyon bozukluğuna ait sınırlı terapötik deneyim bulunmaktadır (bkz. Bölüm 4.4). Ağır karaciğer yetmezliğinde (Child Pugh sınıf C) kontrendikedir.

Pediyatrik popülasyon:

Güvenlilik ve etkililiğe ilişkin veri yetersizliği nedeniyle EFFİENT'in 18 yaşın altındaki çocuklarda kullanılması tavsiye edilmemektedir. Orak hücreli anemisi olan çocuklarla ilgili sınırlı veriler mevcuttur (bkz. bölüm 5.1).

Geriatrik popülasyon:

75 yaş ve üzeri hastalarda kullanımı: EFFİENT 75 yaş ve üzeri hastalarda kullanılmamalıdır. 75 yaş ve üzeri hastalar kanamaya karşı büyük hassasiyet ve prasugrel'in aktif metabolitine karşı yüksek maruziyet gösterir (bkz. Bölüm 4.4, 4.8, 5.1 ve 5.2).

4.3 Kontrendikasyonlar

Etkin maddeye veya yardımcı maddelerden herhangi birine karşı aşırı duyarlılık (bkz. Bölüm 6.1).

Aktif patolojik kanama.

İnme veya geçici iskemik atak (GİA) geçmişi

Şiddetli karaciğer bozukluğu (Child Pugh sınıf C)

75 yaş üstü veya 60 kg altındaki hastalarda kullanılmamalıdır.

4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Kanamama riski:

Faz 3 klinik çalışmada (TRITON) ana dışlama kriterine kanama riskinin artması, anemi, trombositopeni, patolojik kafa içi bulguları geçmişi dahil edilmiştir. Akut koroner sendromu olan ve EFFİENT ve ASA

ile perkütan koroner girişim (PKG) tedavisi gören hastalar TIMI sınıflandırma sistemine göre majör ve minör kanama riskinde artış göstermişlerdir. Bu nedenle, EFFİENT'in artmış kanama riski olan hastalarda kullanımı, ciddi kanama riskine karşı iskemik olayların önlenmesindeki yararı fazlaysa dikkate alınmalıdır. Bu endişe özellikle aşağıdaki hastalar için dikkate alınmalıdır:

- 75 yaş ve üzerindeki hastalar (aşağıya bakınız).
- Kanama eğilimi olan hastalar (örn. yakın zamanda travma, yakın zamanda cerrahi operasyon, yakın zamanda veya tekrarlayan gastrointestinal kanama, aktif peptik ülser hastalığı, şiddetli karaciğer bozukluğu ya da orta ile şiddetli böbrek bozukluğu nedeniyle).
- Ağırlığı 60 kg'ın altında olan hastalar: EFFİENT 60 kg'ın altında olan hastalarda kullanılmamalıdır. (bkz. Bölüm 4.8 ve 5.2).
- Oral antikoagülanlar, klopidogrel, nonsteroidal antiinflatuar ilaçlar (NSAİİ'ler) ve fibrinolitikler dahil kanama riskini artırabilen ilaçların birlikte uygulanması.

Aktif kanaması olan hastalarda EFFİENT'in farmakolojik etkilerinin geri dönüştürülmesi gerekirse, trombosit transfüzyonu uygun olabilir.

Prasugrelle terapötik deneyim böbrek yetmezliği (son dönem böbrek yetmezliği dahil) ve orta derecede karaciğer yetmezliği olan hastalarda sınırlıdır. Bu hastalarda artan kanama riski olabilir. Bu nedenle prasugrel bu hastalarda dikkatle kullanılmalıdır.

EFFİENT 75 yaş ve üzeri hastalarda kullanılmamalıdır. Faz 3 klinik çalışmasında bu hastalar, 75 yaş altındakilerle karşılaştırıldığında kanamalar özellikle fatal kanamalar açısından büyük risk altındadırlar. (bkz. Bölüm 4.2 ve 4.8).

Hastalar prasugrel (ASA ile birlikte) aldığı kanamanın durdurulmasının daha uzun sürebileceği konusunda uyarılmalıdır ve alışılmadık herhangi bir kanamayı (bölge veya süre) doktorlarına bildirmelidirler.

NSTEMI geçiren hastalarda yükleme dozu zamanlaması ile ilişkili kanama riski:

Randomizasyon sonrası 2-48 saat içerisinde koroner anjiyografi planlanmış NSTEMI hastalarında yapılan bir klinik çalışma (ACCOAST çalışması) ile prasugrel yükleme dozunun koroner anjiyografiden ortalama 4 saat önce uygulanmasının, PKG sırasında prasugrel yükleme dozunun uygulanmasına kıyasla majör ve minör prosedürel kanama riskini arttırdığı gösterilmiştir. Bu nedenle UA/NSTEMI geçiren ve hastaneye yatıştan 48 saat içinde koroner anjiyografi uygulanan hastalara yükleme dozu PKG sırasında verilmelidir (bkz. Bölüm 4.2, 4.8 ve 5.1)

Cerrahi:

Hastalar herhangi bir cerrahi girişim planlanmadan ve herhangi bir yeni ilaç almadan önce hekim ve diş hekimlerini prasugrel kullandıklarına dair bilgilendirmelidirler. Eğer hasta elektif bir cerrahi operasyon geçirecekse ve antitrombosit etki istenmiyorsa, EFFİENT cerrahiden en az 7 gün önce kesilmelidir. Prasugrel'in bırakılmasından sonra 7 gün içinde koroner arter bypass greft (CABG) cerrahisi geçiren

hastalarda kanamanın sıklığı (3 katı) ve şiddeti artabilir (bkz. Bölüm 4.8). Koroner anatomisi tanımlanmamış ve acil CABG cerrahi olasılığı olan hastalarda prasugrel risk ve yararları dikkatle değerlendirilmelidir.

Trombotik Trombositopenik Purpura (TTP):

TTP prasugrel kullanımıyla bildirilmiştir. TTP ciddi bir durumdur ve derhal tedavi gerektirir.

Morfin ve diğer opioidler

Prasugrel ve morfinin birlikte uygulandığı hastalarda prasugrel etkililiğinin azaldığı görülmüştür (bkz. Bölüm 4.5).

Anjioödemli içeren hipersensitivite:

Prasugrel alan hastalarda, klopidogrel karşı hipersensitivite geçmişi olan hastalar dahil, anjioödemli de içeren hipersensitivite reaksiyonları bildirilmiştir. Tienopiridinlere karşı bilinen alerjisi olan hastaların hipersensitivite belirtileri için gözlenmeleri tavsiye edilir.

Laktoz

Nadir görülen kalıtsal galaktoz intoleransı, total laktaz eksikliği olanlar ya da glukoz galaktoz malabsorpsiyon problemi olan hastaların bu ilacı kullanmamaları gerekir.

4.5 Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Varfarin:

EFFİENT'in varfarin dışındaki kumarin türevleri ile birlikte kullanımı araştırılmamıştır.

Kanama riskindeki artış potansiyeli nedeniyle, varfarin (veya diğer kumarin türevleri) ile EFFİENT birlikte uygulanırken dikkatli olunmalıdır (bkz. Bölüm 4.4).

Non-steroidal anti-inflamatuar ilaçlar (NSAİİ'ler):

Kronik olarak alınan NSAİİ'ler ile birlikte kullanım araştırılmamıştır. Kanama riskindeki artış potansiyeli nedeniyle, kronik olarak alınan NSAİİ (COX-2 inhibitörleri dahil) ile EFFİENT birlikte kullanılırken dikkatli olunmalıdır (bkz. Bölüm 4.4).

EFFİENT (statinler dahil) sitokrom P450 enzimleriyle metabolize edilen ilaçlarla veya sitokrom P450 enzimlerinin indükleyicileri veya inhibitörleri olan ilaçlarla birlikte uygulanabilir. EFFİENT ASA, heparin, digoksin ve ayrıca proton pompası inhibitörleri ve H₂ bloker gibi gastrik pH'yı yükselten ilaçlarla birlikte de verilebilir. Her ne kadar spesifik etkileşim çalışmalarında araştırılmamışsa da, EFFİENT faz 3 klinik çalışmada düşük molekül ağırlıklı heparin, bivalirudin ve GP IIb/IIIa inhibitörleri (kullanılan GP IIb/IIIa inhibitörlerinin tipi hakkında bilgi bulunmamaktadır) ile klinik anlamlı olarak advers reaksiyon kanıtları olmadan birlikte uygulanmıştır.

Diğer tıbbi ürünlerin EFFİENT üzerindeki etkileri:

Asetilsalisilik asit:

EFFİENT ASA ile birlikte kullanılmalıdır. ASA ile farmakodinamik etkileşme kanama riskini artırmaya yol açıyorsa da, prasugrel'in etkililik ve güvenliliği hastaların ASA ile birlikte tedavisi ile ortaya çıkmaktadır.

Heparin:

Tek bir intravenöz bolus fraksiyone olmayan heparin dozu (100 U/kg) trombosit agregasyonunun prasugrel-aracılı inhibisyonunu anlamlı ölçüde değiştirmemiştir. Bunun gibi, prasugrel heparinin koagülasyon ölçümleri üzerindeki etkisini anlamlı ölçüde değiştirmemiştir. Bu nedenle, her iki tıbbi ürün birlikte uygulanabilir. EFFİENT heparin ile birlikte kullanıldığında kanama riski artabilir.

Statinler:

Atorvastatin (günde 80 mg) prasugrel farmakokinetiğini ve onun trombosit agregasyonunun inhibisyonunu değiştirmemiştir. Bu nedenle, CYP3A substratları olan statinlerin prasugrel'in farmakokinetiği veya onun trombosit agregasyonu inhibisyonu üzerinde etkisinin olması beklenmemektedir.

Gastrik pH'yı yükselten ilaçlar:

Ranitidin (bir H₂ bloker) veya lansoprazolün (bir proton pompası inhibitörü) her gün birlikte uygulanması prasugrel'in aktif metabolitinin EAA ve T_{maks} değerlerini değiştirmemiş ama C_{maks}'ı sırasıyla %14 ve %29 azaltmıştır. Faz 3 klinik çalışmada, EFFİENT proton pompası inhibitörü veya H₂ blokeri kullanımına bakılmaksızın uygulanmıştır. 60 mg prasugrel yükleme dozunun proton pompası inhibitörleri ile birlikte kullanılmaması hızlı etki başlangıcını sağlar.

CYP3A inhibitörleri:

Selektif ve potent bir CYP3A4 ve CYP3A5 inhibitörü olan ketokonazol (günde 400 mg), prasugrel-aracılı trombosit agregasyonu inhibisyonunu veya prasugrel'in aktif metabolitinin EAA ve T_{maks} değerini etkilememiş ama C_{maks} değerini %34 ila %46 oranında azaltmıştır. Bu nedenle, azol antifungaller, HIV proteaz inhibitörleri, klaritromisin, telitromisin, verapamil, diltiazem, indinavir, siprofloksasin ve greyfurt suyu gibi CYP3A inhibitörlerinin aktif metabolitin farmakokinetiği üzerinde anlamlı bir etkisinin olması beklenmemektedir.

Sitokrom P450 indükleyicileri:

CYP3A ve CYP2B6'nın potent bir indükleyicisi ve CYP2C9, CYP2C19 ve CYP2C8'in indükleyicisi olan rifampisin (günde 600 mg), prasugrel farmakokinetiğini ve onun trombosit agregasyonunu inhibisyonunu anlamlı ölçüde değiştirmemiştir. Bu nedenle rifampisin, karbamazepin gibi bilinen CYP3A indükleyicilerinin ve diğer sitokrom P450 indükleyicilerinin aktif metabolitin farmakokinetiği üzerinde anlamlı bir etkisinin olması beklenmemektedir.

Morfin ve diğer opioidler:

Morfinle tedavi edilen akut koroner sendromu olan hastalarda prasugrel ve aktif metaboliti de dahil olmak üzere oral P2Y12 inhibitörlerine gecikmeli ve daha az maruziyet görülmüştür. Bu etkileşim gastrointestinal motilitenin azalması ile ilgili olabilir ve diğer opioidler için de geçerlidir. Klinik anlamı bilinmemektedir ancak veriler prasugrel ve morfinin birlikte uygulandığı hastalarda, prasugrel etkinliğinde azalma potansiyelini göstermektedir. Morfinin kesilemeyeceği ve hızlı P2Y12 inhibisyonunun önemli olarak görüldüğü akut koroner sendromu olan hastalarda, parenteral P2Y12 inhibitörünün kullanılması düşünülebilir.

EFFİENT'in diğer tıbbi ürünler üzerindeki etkileri:

Digoksin:

Prasugrelin digoksin farmakokinetiği üzerinde klinik açıdan anlamlı bir etkisi yoktur.

CYP2C9 tarafından metabolize edilen ilaçlar:

Prasugrel S-varfarin farmakokinetiğini etkilemediğinden CYP2C9'yi inhibe etmemiştir. Artmış kanama riski potansiyeli nedeniyle, varfarin ve EFFİENT birlikte dikkatle uygulanmalıdır (bkz. Bölüm 4.4).

CYP2B6 tarafından metabolize edilen ilaçlar:

Prasugrel CYP2B6'nın zayıf bir inhibitörüdür. Sağlıklı kişilerde, prasugrel bupropiyonun CYP2B6-aracılı bir metaboliti olan hidroksibupropiyona maruziyeti %23 oranında azaltmıştır. CYP2B6'nın tek metabolik yolak olduğu ve terapötik penceresi dar olan ilaçlarla (ör: siklofosamid, efavirenz) birlikte prasugrel kullanımında bu etkinin klinik olarak önemi muhtemeldir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Hiçbir etkileşim çalışması yapılmamıştır.

Pediyatrik popülasyon

Hiçbir etkileşim çalışması yapılmamıştır.

4.6 Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi : B

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar / Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon) Yeterli veri bulunmamaktadır.

Gebelik dönemi

Hayvan üreme çalışmaları insan yanıtı için daima bir öngörü oluşturmadığından, EFFİENT gebelikte daima yalnızca anneye olan potansiyel yarar, fetüse olan potansiyel riskten fazla olduğunda kullanılmalıdır.

Prasugrel için, gebeliklerde maruz kalmaya ilişkin klinik veri mevcut değildir.

Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar, gebelik / embriyonal / fetal gelişim / doğum ya da doğum sonrası gelişim ile ilgili olarak doğrudan ya da dolaylı zararlı etkiler olduğunu göstermemektedir (bkz. Bölüm 5.3).

Gebe kadınlara verilirken tedbirli olunmalıdır.

Laktasyon dönemi

Prasugrel'in aktif metabolitinin insan ya da hayvan sütü ile atılmasına ilişkin yetersiz/sınırlı bilgi mevcuttur. Memedeki çocuk açısından bir risk olduğu göz ardı edilemez. Emzirmenin durdurulup durdurulmayacağına ya da EFFİENT tedavisinin durdurulup durdurulmayacağına/tedaviden kaçınılıp kaçınılmayacağına ilişkin karar verilirken, emzirmenin çocuk açısından faydası ve EFFİENT tedavisinin emziren anne açısından faydası dikkate alınmalıdır. Emzirme döneminde prasugrel önerilmemektedir.

Üreme yeteneği / Fertilite

Prasugrel'in günlük tavsiye edilen insan idame dozunun (mg/m^2 bazında) 240 katına kadar maruziyetinin erkek ve dişi sıçanlarda fertilite üzerinde etkisi olmamıştır.

4.7 Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

Araç ve makineleri kullanma yeteneği üzerindeki etkilere ilişkin çalışma yapılmamıştır. Prasugrel'in taşıt ve makineleri kullanma yeteneği üzerinde etkisinin olmaması veya bu etkilerin ihmal edilebilir düzeyde olması beklenir.

4.8 İstenmeyen etkiler

a. Advers reaksiyonların tablolanmış özeti

TRITON çalışmasındaki ya da spontan olarak rapor edilen, hemorajik ve hemorajik olmayan advers reaksiyonlar, sıklık ve organ sınıfına göre Tablo 2'de özetlenmektedir. Sıklıklar aşağıdaki gibi tanımlanmıştır:

Çok yaygın ($\geq 1/10$); yaygın ($\geq 1/100$ ila $< 1/10$); yaygın olmayan ($\geq 1/1.000$ ila $< 1/100$); seyrek ($\geq 1/10.000$ - $< 1/1.000$); çok seyrek ($< 1/10.000$); bilinmiyor (elde edilen verilerden hareketle tahmin edilemiyor.)

Tablo 1: Hemorajik ve hemorajik olmayan advers reaksiyonlar

Sistem Organ Sınıfı	Yaygın	Yaygın olmayan	Seyrek	Bilinmiyor
Kan ve lenfatik sistem bozuklukları	Anemi		Trombositopeni	Trombotik trombositopenik Purpura (TTP) <i>bkz. Bölüm 4.4</i>

Bağıışıklık sistemi bozuklukları		Anjioödemi içeren hipersensitivite		
Göz bozuklukları		Gözde kanama		
Vasküler bozukluklar	Hematom			
Solunum, göğüs ve mediyastinal bozukluklar	Epistaksis	Hemoptizi		
Gastrointestinal bozukluklar	Gastrointestinal hemoraji	Retroperitoneal hemoraji Rektal hemoraji Hematokezi Diş eti kanaması		
Deri ve deri altı doku bozuklukları	Döküntü Ekimoz			
Böbrek ve idrar hastalıkları	Hematüri			
Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin durumlar	Damara giriş yerinde hematom Damara giriş yerinde hemoraji			
Yaralanma, zehirlenme ve prosedürel komplikasyonlar	Kontüzyon	İşlem sonrası kanama	Subkütan hematom	

GİA veya inme öyküsü olan ya da olmayan hastalarda, faz 3 çalışmadaki inme insidansı aşağıdaki gibidir (bkz. Bölüm 4.4):

GİA veya inme öyküsü	Prasugrel	Klopidogrel
Evet (N=518)	%6.5 (%2.3 IKK*)	%1.2 (%0 IKK*)
Hayır (N=13090)	%0.9 (%0.2 IKK*)	%1.0 (%0.3 IKK*)

* IKK=intrakraniyal kanama.

b. Güvenlik profili özeti

PKG planlanan akut koroner sendromlu hastalardaki güvenliliği, klopidogrel-kontrollü bir çalışmada (TRITON) değerlendirilmiştir. Bu çalışmada 6741 hasta medyan 14.5 ay süreyle (60 mg yükleme dozu ve günde bir defa 10 mg idame dozunda) prasugrel almıştır (5802 hasta 6 ay ve 4136 hasta 1 yıldan uzun süre tedavi edilmiştir). Advers olay nedeniyle çalışma ilacının kesilme oranı prasugrel için %7.2 klopidogrel içinse %6.3 olmuştur. Bunlardan, kanama her iki ilaç için de çalışma ilacının kesilmesine yol açan en sık görülen advers reaksiyondur (prasugrel için %2.5 ve klopidogrel için %1.4).

Kanama

Koroner arter bypass greft (CABG) ile ilişkili olmayan kanama

TRITON çalışmasında, CABG ile ilişkili olmayan bir kanama olayı yaşayan hastaların sıklığı Tablo 2’de gösterilmiştir. CABG ile ilişkili olmayan TIMI majör kanama veya TIMI minör kanama, UA/NSTEMI ve tüm AKS popülasyonlarında prasugrel ile tedavi edilen hastalarda klopidogrelle göre istatistiksel

olarak anlamlı ölçüde yüksektir. STEMI popülasyonunda anlamlı fark görülmemiştir. En sık spontan kanama yeri gastrointestinal sistemdir (prasugrel ile oran %1.7 ve klopidogrel ile %1.3); girişimle oluşan kanamanın en sık görüldüğü yer, arterdeki ponksiyon yeridir (prasugrel ile oran %1.3 ve klopidogrel ile %1.2).

Tablo 2: CABG ile ilişkili olmayan kanama insidansı^a (Hastaların %'si)

Olay	Tüm AKS		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 majör kanama ^c	2.2	1.7	2.2	1.6	2.2	2.0
Yaşamı tehdit eden ^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
Semptomatik IKK ^e	0.3	0.3	0.3	0.3	0.2	0.2
İnotrop gerektiren	0.3	0.1	0.3	0.1	0.3	0.2
Cerrahi müdahale gerektiren	0.3	0.3	0.3	0.3	0.1	0.2
Transfüzyon gerektiren (≥ 4 ünite)	0.7	0.5	0.6	0.3	0.8	0.8
TIMI minör kanama ^f	2.4	1.9	2.3	1.6	2.7	2.6

a Miyokard Enfarktüsünde Tromboliz (TIMI) Çalışma Grubunca tanımlanmış kriterlere göre merkezi olarak hüküm verilen olaylar. b Uygun olduğunda diğer standart tedaviler kullanılmıştır. c Hemoglobinin ≥ 5 g/dL'den fazla düşmesi ile birlikte olan aşikar klinik kanama veya bir intrakraniyal kanama

d Yaşamı tehdit eden kanama TIMI majör kanamanın bir alt grubudur ve aşağıdaki tipleri içerir. Hastalar birden fazla satırda sayılmış olabilir. e IKK=intrakraniyal kanama.

f Hemoglobinde ≥3 g/dL ama <5 g/dL düşme ile birlikte olan aşikar klinik kanama

75 yaş ve üzeri hastalar CABG ile ilişkili olmayan TIMI majör veya minör kanama oranları:

Yaş	Prasugrel 10 mg	Klopidogrel 75 mg
≥ 75 yaş (N=1785)*	%9.0 (%1.0 fatal)	%6.9 (%0.1 fatal)
<75 yaş (N=11672)*	%3.8 (%0.2 fatal)	%2.9 (%0.1 fatal)
<75 yaş (N=7180)**	%2.0 (%0.1 fatal) ^a	%1.3 (%0.1 fatal)
	Prasugrel 5 mg	Klopidogrel 75 mg
≥ 75 yaş (N=2060)**	%2.6 (%0.3 fatal)	%3.0 (%0.5 fatal)

*TRITON çalışmasında, PKG planlanan AKS hastaları

**TRILOGY-ACS çalışmasında, PKG planlanmamış hastalar (bkz. Bölüm 5.1) ^a

10 mg prasugrel; Eğer hasta 60 kg'ın altındaysa 5 mg prasugrel

60 kg'dan az olan hastalar CABG ile ilişkili olmayan TIMI majör veya minör kanama oranları:

Ağırlık	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 çalışmasında, PKG planlanan AKS hastaları

**TRILOGY-ACS çalışmasında, PKG planlanmamış hastalar (bkz. Bölüm 5.1) ^a

10 mg prasugrel; Eğer hasta 75 yaşın üzerindeyse 5 mg prasugrel

60 kg'ın üzerindeki ve 75 yaşın altındaki hastalar

60 kg'dan fazla olan ve 75 yaşın altındaki hastalarda CABG ile ilişkili olmayan TIMI majör kanama oranları prasugrel için %3.6, klopidogrel için %2.8'dir. Fatal kanama oranları ise prasugrel için %0.2, klopidogrel için %0.1'dir.

CABG ile ilişkili kanama

Faz 3 klinik çalışmada, 437 hasta çalışma sırasında CABG geçirmiştir. Bu hastalarda, CABG ile ilişkili TIMI majör veya minör kanama oranı prasugrel grubunda %14.1 ve klopidogrel grubunda %4.5 olmuştur. Prasugrel ile tedavi edilen hastalardaki daha yüksek kanama riski çalışma ilacının en son dozundan sonra 7 güne kadar sürmüştür. CABG'den önceki 3 gün içerisinde tienopiridin alan hastalarda, TIMI majör ve minör kanama sıklığı prasugrel grubunda %26.7 (45 hastanın 12'si) iken, klopidogrel grubunda bu oran %5 (60 hastanın 3'ü) idi. CABG'den önceki 4-7 gün içinde tienopiridin son dozunu alan hastalarda sıklık prasugrel grubundakilerde %11.3 (80 hastanın 9'u) iken klopidogrel grubunda %3.4 (89 hastanın 3'ü) olarak azalmıştır. İlacın bırakılmasından 7 günden sonra CABG ilişkili kanamaların tedavi gruplarında aynı olduğu gözlenmiştir (bkz. Bölüm 4.4).

NSTEMI geçiren hastalarda yükleme dozu zamanlaması ile ilişkili kanama riski

Randomizasyon sonrası 2-48 saat içerisinde koroner anjiyografi planlanmış NSTEMI hastaları ile yapılan klinik çalışma (ACCOAST çalışması) ile koroner anjiyografiden ortalama 4 saat önce 30 mg ve PKG sırasında 30 mg yükleme dozu verilen hastalarda, CABG ile ilişkili olmayan prosedürel kanama riskinde artış olduğu ve bunun PKG sırasında 60 mg yükleme dozu alan hastalara göre hiçbir ek faydasının bulunmadığı gösterilmiştir (bkz. Bölüm 4.2 ve 4.4). Hastalardaki 7 günlük CABG ile ilişkili olmayan TIMI kanama oranları aşağıdaki gibidir:

Advers Reaksiyon	Koroner Anjiyografi Öncesi Prasugrel ^a (N = 2037) %	PKG sırasında Prasugrel ^a (N = 1996) %
TIMI majör kanama ^b	1.3	0.5

Yaşamı tehdit eden ^c	0.8	0.2
Fatal	0.1	0.0
Semptomatik İKK ^d	0.0	0.0
İnotrop gerektiren	0.3	0.2
Cerrahi müdahale gerektiren	0.4	0.1
Transfüzyon gerektiren (≥ 4 ünite)	0.3	0.1
TIMI minör kanama ^e	1.7	0.6

^a

Uygun olduğunda diğer standart tedaviler kullanılmıştır. Aspirin ve günlük prasugrel idame dozu almak için tüm hastalara sağlanan klinik çalışma protokolü

^b

Hemoglobinin ≥ 5 g/dL'den fazla düşmesi ile birlikte olan aşikar klinik kanama veya bir intrakraniyal kanama

^c

Yaşamı tehdit eden kanama TIMI majör kanamanın bir alt grubudur ve aşağıdaki tipleri içerir. Hastalar birden fazla satırda sayılmış olabilir

^d

İKK=intrakraniyal kanama.

^e

Hemoglobinde ≥3 g/dL ama <5 g/dL düşme ile birlikte olan aşikar klinik kanama

Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması

Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonlarının raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporlama yapılması, ilacın yarar/risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlar. Sağlık mesleği mensuplarının herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TÜFAM)'ne bildirmeleri gerekmektedir (www.titck.gov.tr; e-posta: tufam@titck.gov.tr; tel: 0 800 314 00 08; faks: 0 312 218 35 99)

4.9 Doz aşımı ve tedavisi

EFFİENT'in aşırı dozu kanama zamanında uzamaya ve bunu izleyen kanama komplikasyonlarına yol açabilir. Prasugrel'in farmakolojik etkisinin geri dönüştürülmesine ilişkin veriler mevcut değildir; ancak, eğer kanama zamanının hızla düzeltilmesi gerekirse trombosit transfüzyonu ve/veya başka kan ürünlerinin transfüzyonu düşünülebilir.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1 Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Trombosit agregasyon inhibitörleri (Heparin hariç)

ATC kodu: B01AC22

Etki mekanizması

Farmakodinamik etkiler

Prasugrel, aktif metabolitinin trombositlerin üzerindeki adenzin difosfat (ADP) reseptörlerinin P2Y₁₂ sınıfına geri dönüşümsüz bağlanmasıyla trombosit aktivasyonunu ve agregasyonunu inhibe etmektedir. Trombositler aterosklerotik hastalığın trombotik komplikasyonlarının başlatılmasında ve/veya gelişmesinde yer aldığından, trombosit fonksiyonunun inhibisyonu ölüm, miyokard enfarktüsü veya inme gibi kardiyovasküler olayların oranının düşmesi ile sonuçlanabilir.

Prasugrel'in 60 mg'lık bir yükleme dozunu takiben, ADP ile indüklenen trombosit agregasyonu inhibisyonu 5 mikromol ADP için 15 dakikada ve 20 mikromol ADP için 30 dakikada ortaya çıkmaktadır. Trombosit agregasyonunun maksimum inhibisyonu 5 mikromol ADP'de %83 ve 20 mikromol ADP'de %79'dur. Stabil ateroskerozu olan hastaların ve sağlıklı kişilerin %89'unda her iki ADP konsantrasyonu için 1 saatte trombosit agregasyonu en az %50 inhibe olmaktadır. Trombosit agregasyonunun prasugrel aracılı inhibisyonu 5 mikromol ve 20 mikromol ADP ile bireyler-arası (%9) ve bireyin kendi içinde (%12) düşük seviyede değişkenlik göstermektedir. Trombosit agregasyonunun ortalama kararlı durum inhibisyonu 20 mikromol ve 5 mikromol ADP için sırasıyla %69 ve %74 olup buna bir prasugrel yükleme dozundan sonra 3-5 gün 10 mg idame dozuyla ulaşılmaktadır. Kişilerin %98'inden fazlasından idame dozu sırasında trombosit agregasyonunun inhibisyonu \geq %20 olmuştur.

Trombosit agregasyonu, prasugrel'in tek bir 60 mg'lık yükleme dozundan 7-9 gün sonra ve kararlı durumda idame dozunun kesilmesinden sonra 5 gün içinde başlangıç değerlerine tedrici olarak geri dönmüştür.

İlaç Değişirme Verileri: On gün süreyle günde bir defa 75 mg klopidogrel uygulamasını takiben, 40 sağlıklı kişi 60 mg yükleme dozu ile veya yükleme dozu olmaksızın günde bir defa 10 mg prasugrelle geçmiştir. Benzer ya da yüksek trombosit agregasyonunun inhibisyonu prasugrel ile de görülmüştür. Prasugrel 60 mg yükleme dozuna direkt olarak geçiş yüksek trombosit inhibisyonunun hızlı başlangıcına yol açar. 900 mg klopidogrel (ASA ile birlikte) yüklemesi sonrası AKS'li 56 kişi 14 gün boyunca günde günde bir defa 10 mg prasugrel ya da günde bir defa 150 mg klopidogrel ile tedavi edilmiş ve daha sonra 14 gün boyunca ya 150 mg klopidogrel ya da 10 mg prasugrelle geçiş yapmışlardır. 150 mg klopidogrelle kıyasla 10 mg prasugrelle geçen hastalarda daha yüksek trombosit agregasyonu inhibisyonu gözlenmiştir. PKG planlanan 276 AKS'li hasta ile yapılan bir çalışmada, koroner anjiyografi öncesi hastanede ilk yükleme dozu olarak 600 mg klopidogrel veya plasebo uygulanan hastalara bunun yerine, perkütan koroner girişim sırasında 60 mg prasugrel yükleme dozu uygulanması ile hastalarda, 72 saat süresince trombosit agregasyonunun benzer şekilde arttığı görülmüştür.

Klinik etkililik ve güvenlilik:

Akut Koroner Sendrom (AKS):

Faz 3-TRITON çalışması EFFİENT (prasugrel)'i klopidogrel ile karşılaştırmış; ikisi de ASA ve diğer standart tedavilerle birlikte uygulanmıştır. TRITON 13.608 hastanın dahil edildiği, çok merkezli, uluslararası, randomize, çift kör, paralel gruplu bir çalışmadır. Hastalarda orta ya da yüksek riskli UA, NSTEMI veya STEMI ile AKS vardır ve PKG ile tedavi edilmişlerdir.

Semptomların başlangıcından 72 saat içinde UA/NSTEMI geçirmiş hastalar veya 12 saat ile 14 gün arasında semptomları olan STEMI geçirmiş hastalar koroner anatomisinin öğrenilmesinden sonra randomize edilmişlerdir. Oniki saat içinde bulunan semptomları olan ve primer PKG planlanan STEMI geçiren hastalar koroner anatomi bilinmeden randomize edilebilmiştir. Tüm hastalar için yükleme dozu, randomizasyon ile hastanın kateterizasyon laboratuvarını terk ettikten 1 saat sonrası arasında herhangi bir zamanda uygulanabilmiştir.

Prasugrel (60 mg yükleme dozunu takiben günde bir defa 10 mg) veya klopidogrel (300 mg yükleme dozunu takiben günde bir defa 75 mg) almak üzere randomize edilen hastalar medyan 14.5 ay süreyle tedavi edilmiştir (minimum 6 aylık ve maksimum 15 aylık takip). Hastalar ayrıca ASA almışlardır (günde bir defa 75 mg - 325 mg). Hasta alımından 5 gün önceye kadar tienopiridin kullanımı çalışmadan çıkarma kriteridir. Heparin ve GP IIb/IIIa inhibitörleri gibi diğer tedaviler hekimin kararına göre uygulanmıştır. Hastaların yaklaşık %40'ı (her tedavi grubunda) PKG desteğinde GP IIb/IIIa inhibitörleri kullanmışlardır (kullanılan GP IIb/IIIa inhibitörlerinin tipi hakkında yeterli bilgi bulunmamaktadır). Hastaların yaklaşık %98'i (her tedavi grubunda) antitrombinleri (heparin, düşük molekül ağırlıklı heparin, bivalirudin veya diğer bileşikler) direkt PKG desteğinde kullanmışlardır.

Çalışmanın primer sonlanımı kardiyovasküler (KV) ölüm, fatal olmayan miyokard enfarktüsü (MI) veya fatal olmayan inmenin ilk oluşmasına kadar geçen zamandır. Tüm AKS popülasyonunda (kombine UA/NSTEMI ve STEMI kohortları) bileşik sonlanım noktasının analizi, UA/NSTEMI kohortunda klopidogrel karşısında EFFİENT'in istatistiksel üstünlüğünün gösterilmesi yönünden uyumludur (p<0.05).

Tüm AKS popülasyonu:

EFFİENT primer bileşik sonlanım olaylarının azaltılmasında ve stent trombozu dahil önceden tanımlanmış sekonder sonlanım olaylarının azaltılmasında klopidogrel'den üstün etkinlik göstermiştir (bkz. Tablo 3). Prasugrel'in yararı ilk 3 gün içinde belirgin olup çalışmanın sonuna kadar süreklilik sağlamıştır. Yüksek etkililik majör kanamanın artışı ile birlikte (bkz. Bölüm 4.4 ve 4.8). Hasta popülasyonunun %92'si beyaz ırk, %26'sı kadın ve %39'u 65 yaş ve üzerindedir. Prasugrel ile bağlantılı olarak ortaya çıkan yararlar heparin/düşük molekül ağırlıklı heparin, bivalirudin, intravenöz GP IIb/IIIa inhibitörleri, lipid-düşürücü ilaçlar, beta-blokerler ve anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri dahil akut ve uzun dönemli kardiyovasküler tedavilerin kullanımından bağımsızdır. Prasugrel'in etkinliği ASA dozundan (günde bir defa 75 ila 325 mg) bağımsızdır. TRITON çalışmasında, oral antikoagülanların, çalışma dışı antitrombotik ilaçların ve kronik NSAİİ'lerin kullanımına izin verilmemiştir. Tüm AKS popülasyonunda, prasugrel klopidogrel ile karşılaştırıldığında, yaş, cinsiyet, vücut ağırlığı, coğrafi bölge, GP IIb/IIIa inhibitörleri kullanımı ve stent tipi gibi başlangıç özelliklerinden bağımsız olarak, daha düşük KV ölüm, fatal olmayan MI veya fatal olmayan inme insidansı ile ilişkili olmuştur. Yarar primer olarak fatal olmayan MI'deki anlamlı düşüşe bağlıdır (bkz. Tablo 3). Diyabetli hastalarda primer ve bütün sekonder bileşik sonlanım noktalarında anlamlı azalmalar olmuştur.

Prasugrel'in gözlenen yararı 75 yaş altındaki hastalara göre 75 yaş ve üzeri hastalarda daha azdır. 75 yaş ve üzerindeki hastalarda fatal dahil artan bir kanama riski vardır (bkz. Bölüm 4.2, 4.4 ve 4.8). 75 yaş ve üzeri hastalarda prasugrelle elde edilen yarar diyabet, STEMI, stent tromboz riski veya tekrarlayan olaylardan daha belirgindir.

Prasugrel tedavisi öncesi GİA geçmişi ya da 3 aydan fazla iskemik inme geçmişi olan hastaların primer karma sonlanım noktasında azalma olmamıştır.

Tablo 3: TRITON primer analizinde sonlanım olayları olan hastalar

Sonlanım Olayları	Prasugrel + ASA	Klopidogrel + ASA	Risk Oranı (%95 CI)	pdeğeri
Tüm AKS	(N=6813) %	(N=6795) %		
Primer bileşik sonuç olayları Kardiyovasküler (KV) ölüm, fatal olmayan MI veya fatal olmayan inme	9.4	11.5	0.812 (0.732, 0.902)	<0.001

Primer bireysel sonuç olayları				
KV ölüm	2.0	2.2	0.886 (0.701, 1.118)	0.307
Fatal olmayan MI	7.0	9.1	0.757 (0.672, 0.853)	<0.001
Fatal olmayan inme	0.9	0.9	1.016 (0.712, 1.451)	0.930
UA/NSTEMI	(N=5044)	(N=5030)		
Primer bileşik sonuç olayları	%	%		
KV ölüm, fatal olmayan MI veya fatal olmayan inme	9.3	11.2	0.820 (0.726, 0.927)	0.002
KV ölüm	1.8	1.8	0.979 (0.732, 1.309)	0.885
Fatal olmayan MI	7.1	9.2	0.761 (0.663, 0.873)	<0.001
Fatal olmayan inme	0.8	0.8	0.979 (0.633, 1.513)	0.922
STEMI	(N=1769)	(N=1765)		
Primer bileşik sonuç olayları	%	%		
KV ölüm, fatal olmayan MI veya fatal olmayan inme	9.8	12.2	0.793 (0.649, 0.968)	0.019
KV ölüm	2.4	3.3	0.738 (0.497, 1.094)	0.129
Fatal olmayan MI	6.7	8.8	0.746 (0.588, 0.948)	0.016
Fatal olmayan inme	1.2	1.1	1.097 (0.590, 2.040)	0.770

Tüm AKS popülasyonunda, her sekonder sonlanım noktasının analizi klopidogrelle karşı prasugrel için anlamlı yarar ($p < 0.001$) göstermiştir. Buna çalışma sonunda kesin veya olası stent trombozu (%1.8'e karşılık %0.9; CI 0.364, 0.683); KV ölüm, fatal olmayan MI, veya 30 gün boyunca acil hedef damar revaskularizasyonu (%7.4'e karşılık %5.9; HR (tehlike oranı) 0.784; CI 0.688, 0.894); tüm ölüm nedenleri, fatal olmayan MI; veya çalışma sonu boyunca fatal olmayan inme (%12.1'e karşılık %10.2; HR 0.831; CI 0.751, 0.919); KV ölüm, fatal olmayan MI, fatal olmayan inme veya çalışma sonu boyunca kardiyak iskemik olay için tekrar hospitalizasyon (%13.8'e karşılık %11.7; HR 0.838; CI 0.762, 0.921). Tüm ölüm nedenlerinin analizi tüm AKS popülasyonunda (%2.90'a karşılık %2.76); UA/NSTEMI popülasyonunda (%2.41'e karşı %2.58), ve STEMI popülasyonunda (%4.31'e karşılık %3.28) klopidogrel ile prasugrel arasında anlamlı bir farklılık göstermemiştir.

Prasugrel, 15 aylık takip süresi boyunca stent trombozunda %50 azalma ile ilişkilendirilmiştir. EFFİENT®le stent trombozundaki azalma çıplak metal ve ilaç kaplı stentlerle hem erken hem de 30 günü aşkın süreyle gözlenmiştir.

İskemik olaydan kurtulan hastaların analizinde, prasugrel sonradan ortaya çıkan primer sonlanım olaylarındaki azalma ile ilişkilendirilmiştir (klopidogrel için %11.9 iken prasugrel için %7.8).

Kanama prasugrel ile artmış olsa da herhangi bir nedenle ölüm, ölümcül olmayan miyokard enfarktüsü, ölümcül olmayan inme ve CABG ile ilişkili olmayan TIMI majör hemorajiden oluşan bileşik sonlanım noktasının analizi, klopidogrel ile karşılaştırıldığında EFFİENT®i üstün kılmıştır. (HR, 0.87; %95 CI, 0.79 ila 0.95; $p = 0.004$). TRITON'da, klopidogrel ile tedavi edilen hastalarla karşılaştırıldığında EFFİENT® ile tedavi edilen her 1000 hastada miyokard enfarktüsü olan hasta sayısı 22 kişi daha az iken, CABG ile ilişkili olmayan TIMI majör hemorajisi olan 5 fazla hasta vardır.

720 Asya kökenli AKS PKG hastası ile yapılan farmakodinamik/farmakogenomik çalışmanın sonuçları, prasugrel'in klopidogrelle kıyasla daha yüksek seviyede trombosit inhibisyonu sağladığını, 60 kg üzerindeki ve 75 yaşın altındaki Asya kökenli kişilerde prasugrel'in 60 mg'lık yükleme ve 10 mg'lık idame dozunun uygun bir doz rejimi olduğunu göstermiştir (bkz. Bölüm 4.2).

UA/NSTEMI AKS'li 9326 hasta, 30 ay süren bir çalışmada (TRILOGY-ACS) tıbbi olarak revaskularizasyon olmadan (ruhsatsız endikasyon) tedavi edilmiş; prasugrel, klopidogrelle kıyasla kardiyovasküler ölüm, MI veya inmede görülen birleşik sonlanım noktası sıklığını anlamlı olarak azaltmamıştır. Prasugrel ve klopidogrel ile tedavi edilen hastalarda TIMI major kanama oranları (hayatı tehdit eden, ölümcül ve intrakraniyal kanama) benzerdir. 75 yaşın üzerindeki veya 60 kg'ın altındaki hastalar (N=3022) 5 mg prasugrelle randomize edilmiştir. 75 yaşın altındaki ve ağırlığı 60 kg'dan fazla olan hastalarda 10 mg prasugrel ile tedavide olduğu gibi, 5 mg prasugrel ve 75 mg klopidogrel arasında da kardiyovasküler sonuçlar açısından herhangi bir fark olmadığı tespit edilmiştir.

5 mg prasugrel ile tedavi edilen ve 75 mg klopidogrel ile tedavi edilen hastaların major kanama oranlarının benzer olduğu görülmüştür. 5 mg prasugrel, 75 mg klopidogrelle göre daha fazla antiplatelet etki sağlamıştır.

Randomizasyon sonrası 2-48 saat içerisinde koroner anjiyografi ve takiben PKG planlanmış yüksek troponinli NSTEMI geçiren 4033 hasta ile yapılan 30 günlük bir çalışmada (ACCOAST), koroner anjiyografiden ortalama 4 saat önce 30 mg ve PKG sırasında 30 mg prasugrel yükleme dozu verilen hastalarda (n=2037) CABG ile ilişkili olmayan prosedürel kanama riskinin arttığı ve uygulamanın PKG sırasında 60 mg yükleme dozu alan hastalara (n=1996) göre hiçbir ek faydasının bulunmadığı gösterilmiştir. Özellikle, randomizasyonu takip eden 7 gün içinde koroner anjiyografi öncesi prasugrel alımının, PKG sırasında tam yükleme dozunda prasugrel alımı ile kıyaslandığında bu uygulamanın kardiyovasküler ölüm, MI, inme, acil revaskularizasyon (AR) veya glikoprotein (GP) IIb/IIIa inhibitörü kullanımı bileşik sonlanım noktası sıklığını anlamlı ölçüde azaltmadığı ve tedavi edilen tüm hastalarda randomizasyondan itibaren 7 gün boyunca tüm TIMI major kanamalar (CABG ve CABG ile ilişkili olmayan) için ana güvenlik hedefi oranının koroner anjiyografi öncesi prasugrel alan hastalarda önemli ölçüde daha yüksek olduğu bulunmuştur. Bu nedenle UA/NSTEMI geçiren ve hastaneye yatıştan 48 saat sonra koroner anjiyografi uygulanan hastalara yükleme dozu PKG sırasında verilmelidir (bkz. Bölüm 4.2, 4.8 ve 5.1)

Pediyatrik popülasyon

TADO çalışması, bir faz 3 çalışması olarak, 2 ila 18 yaş altı orak hücreli anemi hastalarında prasugrel (n=171) ve plasebo (n=170) kullanımının vazo oklüzif kriz için azaltıcı etkisini test etti. Çalışma primer ve sekonder sonlanım noktalarını karşılama açısından başarısız oldu. Genel olarak, bu hasta popülasyonu için prasugrelin monoterapi olarak kullanımında yeni bir güvenilirlik bulgusu elde edilmedi.

5.2. Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler

Prasugrel bir ön ilaçtır (prodrug) ve in vivo olarak hızla bir aktif metabolite ve inaktif metabolitlere metabolize olmaktadır. Aktif metabolit maruziyeti (EAA) bireyler arasında (%27) ve bireyin kendi içinde (%19) orta-düşük düzeyde değişkenliğe sahiptir. Prasugrelin farmakokinetiği sağlıklı bireylerde, stabil ateroskleroza olan hastalarda ve perkütan koroner girişim geçiren hastalarda benzerdir.

Emilim:

Prasugrelin absorpsiyonu ve metabolizması hızlı olup aktif metabolitin doruk plazma konsantrasyonuna (C_{maks}) ortalama 30 dakikada ulaşılmaktadır. Aktif metabolit maruziyeti (EAA) terapötik doz aralığı içinde orantılı olarak artmaktadır. Sağlıklı kişilerde yapılan bir çalışmada, aktif metabolitin EAA'ı yağ oranı yüksek, yüksek kalorili yemekten etkilenmemekte ancak C_{maks} %49 oranında azalır C_{maks} (T_{maks}) a ulaşma zamanı 0.5 den 1.5 saate artmıştır. EFFİENT TRITON'da yiyecekler olmadan alınmıştır. Bu

nedenle, EFFİENT açlık veya tokluk durumundan bağımsız olarak alınabilir; ancak en hızlı etki başlangıcı için prasugrel'in yükleme dozunun aç karnına uygulanması düşünülebilir (bkz. Bölüm 4.2).

Dağılım:

Aktif metabolitin insan serum albuminine bağlanması (%4 tamponlu solüsyon) %98'dir.

Biyotransformasyon:

Prasugrel oral uygulamayı takiben plazmada bulunmaz. Barsaklarda hızla bir tiyolaktone hidrolize olmakta bu tiyolaktone da tek adımlı bir sitokrom P450 metabolizmasıyla (primer olarak CYP3A4 ve CYP2B6 ve daha az ölçüde CYP2C9 ve CYP2C19 tarafından) aktif metabolite dönüştürülmektedir. Daha sonra, aktif metabolit S-metilasyon veya sistein ile konjugasyonla iki inaktif bileşiğe metabolize edilmektedir.

Sağlıklı bireylerde, stabil ateroskerozu olan hastalarda ve EFFİENT alan AKS hastalarında, CYP3A5, CYP2B6, CYP2C9 veya CYP2C19'da ortaya çıkan genetik varyasyonların prasugrel farmakokinetiği veya onun trombosit agregasyonu inhibisyonu üzerine bir etkisi görülmemiştir.

Eliminasyon:

Prasugrel dozunun yaklaşık %68'i idrarda ve %27'si feçeste inaktif metabolitler olarak atılmaktadır. Aktif metabolitlerin yarı ömrü yaklaşık 7.4 saattir (aralık: 2-15 saat).

Doğrusallık/doğrusal olmayan durum:

Veri yoktur.

Hastalardaki karakteristik özellikler

Karaciğer yetmezliği:

Hafif veya orta dereceli karaciğer yetmezliği olan hastalarda (Child Pugh Sınıf A ve B) doz ayarlaması gerekli değildir. Prasugrel farmakokinetiği ve trombosit agregasyonunun inhibisyonu, sağlıklı kişilerle karşılaştırıldığında, hafif ya da orta dereceli karaciğer yetmezliği olan kişilerde benzerdir. Ağır karaciğer hastalığı olan kişilerde prasugrel'in farmakokinetiği ve farmakodinamiği araştırılmamıştır. Prasugrel bu popülasyonda potansiyel kanama riski nedeniyle dikkatle kullanılmalıdır (bkz. Bölüm 4.3).

Böbrek yetmezliği:

Son evre renal hastalığı (ESRD) olan hastalar dahil, renal fonksiyon azalması olan hastalar için doz ayarlaması gerekli değildir. Prasugrel farmakokinetiği ve trombosit agregasyonunun inhibisyonu orta dereceli böbrek yetmezliği olan hastalarda (glomerüler filtrasyon hızı (GFR) 30 - <50 ml/dak/1.73m²) ve sağlıklı bireylerde benzerdir. Trombosit agregasyonunun prasugrel-aracılı inhibisyonu hemodiyaliz gereken ESRD'li hastalarda aktif metabolitin C_{maks} ve EAA değerlerinin sırasıyla %51 ve %42 azalmış olmasına rağmen sağlıklı bireylere benzemektedir.

Yaşlılar:

Yaşları 20 ile 80 arasında olan sağlıklı kişilerde yapılan bir çalışmada yaşın prasugrel farmakokinetiği veya onun trombosit agregasyonunu inhibisyonu üzerinde anlamlı etkisi olmamıştır. Büyük bir faz 3 çalışmada aktif metabolitin ortalama hesaplanan maruziyeti (EAA) çok yaşlı hastalarda (75 yaş ve üzeri) 75 yaşından küçük hastalarla kıyaslandığında %19 oranında daha yüksektir. Prasugrel bu popülasyondaki potansiyel kanama riski nedeniyle 75 yaş ve üzeri hastalarda kullanılmamalıdır. (bkz. Bölüm 4.2 ve 4.4). Stabil ateroskerozu olan hastalarla yürütülen bir çalışmada 75 yaş ve üzerinde olup 5 mg prasugrel uygulanan hastalarda aktif metabolitin ortalama EAA değerinin, 65 yaşın altında olup 10

mg prasugrel uygulanan hastalardaki değerin yaklaşık olarak yarısı kadar olduğu ve 5 mg'ın antiplatelet etkisinin azalmış ancak 10 mg'la karşılaştırıldığında daha düşük (non-inferior) olmadığı gösterilmiştir.

Vücut ağırlığı:

Prasugrelin aktif metabolitinin ortalama maruziyeti (EAA), sağlıklı bireylerde ve vücut ağırlığı 60 kg'dan az olan hastalar ile vücut ağırlığı 60 kg ve daha fazla olanlarla karşılaştırıldığında ortalama %30-40 daha yüksektir. Prasugrel ağırlığı 60 kg'dan az olan hastalarda potansiyel kanama riski nedeniyle kullanılmamalıdır (bkz. Bölüm 4.4). Stabil ateroskleroza olan hastalarla yürütülen bir çalışmada 60 kg'ın altında olup 5 mg prasugrel uygulanan hastalarda aktif metabolit ortalama EAA değerinin, 60 kg ve üstünde olup 10 mg prasugrel uygulanan hastalardaki değere göre %38 azaldığı ancak 5 mg'ın antiplatelet etkisinin 10 mg'a benzer olduğu tespit edilmiştir.

Etnik köken:

Klinik farmakoloji çalışmalarında, vücut ağırlığına göre ayarlama yapıldıktan sonra, aktif metabolit EAA'sı beyaz ırktan olanlara göre ağırlıklı olarak 60 kg'dan az olan Asya kökenli kişilerde yüksek maruziyetle ilişkili olarak Çinli, Japon ve Koreli bireylerde ortalama %19 daha yüksektir. Çinli, Japon ve Koreli bireylerde maruziyette fark yoktur. Afrika ve İspanyol kökenli bireylerde maruziyet beyaz ırklılar ile kıyaslanabilir düzeydedir. Sadece etnik duruma göre doz ayarlaması önerilmez.

Cinsiyet:

Sağlıklı bireylerde ve hastalarda prasugrelin farmakokinetiği erkeklerde ve kadınlarda benzerdir.

Pediyatrik popülasyon:

Prasugrelin farmakokinetiği ve farmakodinamiği pediyatrik bir popülasyonda deęerlendirilmemiştir (bkz. Bölüm 4.2).

5.3. Klinik öncesi güvenilirlik verileri

Geleneksel güvenilirlik farmakolojisi, tekrarlanan doz toksisitesi, genotoksisite, karsinojenik potansiyel, toksisite veya üreme toksisitesi çalışmalarına dayalı klinik-dışı veriler insanlar için özel bir tehlikeyi göstermemektedir. Klinik dışı çalışmalardaki etkiler yalnızca, klinik kullanımla ilgisi az olan maksimum insan maruziyetini çok aşan maruziyetlerde gözlemlenmiştir.

Sıçanlarda ve tavşanlarda yapılan embriyo fetal gelişimsel toksikoloji çalışmaları prasugrelle bağlı hiçbir malformasyon bulgusu göstermemiştir. Maternal vücut ağırlığı ve/veya besin tüketimi üzerinde etkilere neden olan çok yüksek bir dozda (mg/m² bazında insanda önerilen idame dozunun >240 katı) yavruların vücut ağırlığında (kontrollere göre) hafif bir azalma olmuştur. Pre- ve post-natal sıçan çalışmalarında, maternal tedavinin 300 mg/kg/güne kadar olan dozlarında (mg/m² bazında insanda önerilen idame dozunun 240 katı) yavruların davranışsal veya üreme gelişimi üzerinde etkisi olmamıştır.

İnsanlarda önerilen terapötik maruziyetlerin (aktif ve dolaşımdaki majör insan metabolitlerine plazma maruziyetine dayalı olarak) 75 katından büyük prasugrel maruziyetleri ile sıçanlarda yapılan 2 yıllık bir çalışmada bileşikle ilişkili tümörler gözlenmemiştir. İki yıl yüksek dozlara (insan maruziyetinin >75 katı) maruz kalan farelerde tümörlerin (hepatoselüler adenomlar) insidansında artış olmuştur ama bunun prasugrel ile indüklenen enzim indüksiyonuna sekonder olduğu düşünülmüştür. Karaciğer tümörleri ve ilaçla indüklenen enzim indüksiyonu arasındaki kemirgenlere özgü ilişki literatürde iyi belgelenmiştir. Farelerde prasugrel uygulaması ile karaciğer tümörlerinde artış olmasının insanlar için bir riskle ilişkili olduğu düşünülmemiştir.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1 Yardımcı maddelerin listesi

Mikrokristalize selüloz
Mannitol (E421)
Kroskarmelloz sodyum
Hipromelloz (E464)
Magnezyum stearat
Laktoz monohidrat (sığır kaynaklı)
Titanyum dioksit (E171)
Triasetin (E1518)
Sarı demir oksit (E172)
Kırmızı demir oksit (E172)
Talk

6.2 Geçimsizlikler

Geçerli değil.

6.3 Raf ömrü

36 ay

6.4 Saklamaya yönelik özel tedbirler

Orijinal ambalajında ve 30°C altındaki oda sıcaklığında saklayınız.

6.5 Ambalajın niteliği ve içeriği

Karton kutuda, 28 film kaplı tablet içeren alüminyum folyo blister ambalajlarda

6.6 Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler

Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller 'Tıbbi atıkların kontrolü yönetmeliği' ve 'Ambalaj ve Ambalaj Atıklarının Kontrolü yönetmelikleri'ne uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

Daiichi Sankyo İlaç Ticaret Ltd. Şti
Ünalın Mahallesi Libadiye Cad. Emaar Square Sit. F Blok Apt. No: 82 F/57 Üsküdar / İSTANBUL

8. RUHSAT NUMARASI

28.12.2012 - 135/20

9. İLK RUHSAT TARİHİ/ RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 28.12.2012

Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ