

## KISA ÜRÜN BİLGİSİ

### 1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

EFFIENT 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

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

EFFIENT, 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/uygulama sıklığı ve süresi:

EFFIENT tedavisine 60 mg'lık tek bir yükleme dozu ile başlanmalı ve sonra günde bir defa 10 mg ile devam edilmelidir. EFFIENT alan hastalar ayrıca her gün ASA (75 mg - 325 mg) almalıdır.

PKG ile tedavi edilen AKS hastalarında EFFIENT dahil antitrombosit tedavisinin erken kesilmesi; tromboz, miyokard enfarktüsü veya hastanın altta yatan hastalığına bağlı ölüm riskinde artışla sonuçlanabilir. EFFIENT 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. EFFIENT 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 ezmezsiniz.

**Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:****Böbrek/Karaciğer 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).

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).

**Pediyatrik popülasyon:**

Güvenlilik ve etkililiğe ilişkin veri yetersizliği nedeniyle EFFIENT'in 18 yaşın altındaki çocuklarda kullanılması tavsiye edilmemektedir.

**Geriyatrik popülasyon:**

75 yaş ve üzeri hastalarda kullanımı: EFFIENT'in 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.

Aktif patolojik kanama.

İnme veya geçici iskemik atak geçmişi (GİA)

Ağır hepatik yetmezlik (Child Pugh sınıf C)

75 yaş üstü veya 60 kg altındaki hastalarda kullanılmamalıdır.

**4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri****Kanama riski:**

Faz 3 klinik çalışmada ana dışlama kriterine kanama riskinin artması, anemi, trombositopeni, patolojik kafa içi bulguları geçmişi dahil edilmiştir. Akut koroner sendromu olan ve EFFIENT ve ASA ile perkütan koroner girişim (PKG) tedavisi gören hastalar TIMI sınıflandırma sistemine göre majör ve minör kanama riskinde artış göstermişlerdir. Bu nedenle, EFFIENT'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).

- Ağırlığı 60 kg'ın altında olan hastalar: EFFIENT 60 kg'ın altında olan hastalarda kullanılmamalıdır. Bu vücut ağırlığı <60 kg olan hastalarda günde bir defa 10 mg dozu verildiğinde kanama riski ve aktif metabolit prasugrele maruziyet  $\geq 60$  kg olan hastalara göre daha fazla olması nedeniyledir. (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 EFFIENT'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.

EFFIENT 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.

#### Cerrahi:

Hastalar herhangi bir cerrahi girişim planlanmadan ve herhangi bir yeni ilaç almadan önce hekim ve diş hekimlerini prasugrel kullandıklarına dair bilgilendirmelidirler. Eğer hasta isteğe bağlı bir cerrahi operasyon geçirecekse ve antitrombosit etki istenmiyorsa, EFFIENT cerrahiden en az 7 gün önce kesilmelidir. Koroner arter bypass greft (CABG) cerrahisi geçiren hastalarda prasugrelin bırakılmasından 7 gün sonra kanamanın sıklığı (3 katı) ve şiddeti artabilir (bkz. bölüm 4.8). Koroner anatomisi tanımlanmamış ve acil CABG cerrahi olasılığı olan hastalarda prasugrelin risk ve yararları dikkatle değerlendirilmelidir.

#### Trombotik Trombositopenik Purpura (TTP):

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

#### Laktoz:

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

#### Anjiödem içeren hipersensitivite:

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

#### **4.5 Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri**

Varfarin: EFFIENT'in varfarin dışındaki kumarin türevleri ile birlikte kullanımı araştırılmamıştır. Kanama riskindeki artış potansiyeli nedeniyle, varfarin (veya diğer kumarin türevleri) ile EFFIENT 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 EFFIENT birlikte kullanılırken dikkatli olunmalıdır (bkz. bölüm 4.4).

EFFIENT (statinler dahil) sitokrom P450 enzimleriyle metabolize edilen ilaçlarla veya sitokrom P450 enzimlerinin indükleyicileri veya inhibitörleri olan ilaçlarla birlikte uygulanabilir. EFFIENT ASA, heparin, digoksin ve ayrıca proton pompası inhibitörleri ve H<sub>2</sub> bloker gibi gastrik pH'yı yükselten ilaçlarla birlikte de verilebilir. Her ne kadar spesifik etkileşim çalışmalarında araştırılmamışsa da, EFFIENT 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 EFFIENT üzerindeki etkileri:

Asetilsalisilik asit: EFFIENT 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. EFFIENT 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 H<sub>2</sub> bloker) veya lansoprazolün (bir proton pompası inhibitörü) her gün birlikte uygulanması prasugrel'in aktif metabolitinin EAA ve T<sub>maks</sub> değerlerini değiştirmemiş ama C<sub>maks</sub>'ı sırasıyla %14 ve %29 azaltmıştır. Faz 3 klinik çalışmada, EFFIENT proton pompası inhibitörü veya H<sub>2</sub> 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<sub>maks</sub> değerini etkilememiş ama C<sub>maks</sub> 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 indükleyici 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.

EFFIENT'in diğer tıbbi ürünler üzerindeki etkileri:

Digoksin: Prasugrel'in 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 EFFIENT 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 ilişkisi 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)**  
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.

#### **Gebelik dönemi**

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

#### **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 EFFIENT tedavisinin durdurulup durdurulmayacağına/tedaviden kaçınılıp kaçınılmayacağına ilişkin karar verilirken, emzirmenin çocuk açısından faydası ve EFFIENT tedavisinin emziren anne açısından faydası dikkate alınmalıdır.

#### Üreme yeteneği / Fertilité

Prasugrel'in günlük tavsiye edilen insan idame dozunun (mg/m<sup>2</sup> bazında) 240 katına kadar maruziyetinin erkek ve diři sıçanlarda fertilité 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. 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 1'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).

Olay	Tüm AKS		UA/NSTEMI		STEMI	
	Prasugrel <sup>b</sup> +ASA (N = 6741)	Klopidogrel <sup>b</sup> +ASA (N = 6716)	Prasugrel <sup>b</sup> +ASA (N = 5001)	Klopidogrel <sup>b</sup> +ASA (N = 4980)	Prasugrel <sup>b</sup> +ASA (N = 1740)	Klopidogrel <sup>b</sup> +ASA (N = 1736)
TIMI majör kanama <sup>c</sup>	2.2	1.7	2.2	1.6	2.2	2.0
Yaşamı tehdit eden <sup>d</sup>	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 ICH <sup>e</sup>	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 ( $\geq 4$ ünite)	0.7	0.5	0.6	0.3	0.8	0.8
TIMI minör kanama <sup>f</sup>	2.4	1.9	2.3	1.6	2.7	2.6

Tablo 1: CABG ile ilişkili olmayan kanama insidansı (Hastaların %'si)

a Miyokard Enfarktüsünde Tromboliz (TIMI) Çalışma Grubunca tanımlanmış kriterlere göre merkezi olarak hüküm verilen olaylar.

b Uygun olduğunda diğer standart tedaviler kullanılmıştır.

c Hemoglobinin  $\geq 5$  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 ICH=intrakraniyal kanama.

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

#### 75 yaş ve üzeri hastalar

Faz 3 klinik çalışmada, iki ayrı yaş grubunda CABG ile ilişkili olmayan TIMI majör veya minör kanama oranları aşağıdaki gibidir:

Yaş	Prasugrel	Klopidogrel
$\geq 75$ 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)

#### 60 kg'dan az olan hastalar

Faz 3 klinik çalışmada, iki ayrı vücut ağırlığı grubundaki hastalarda CABG ile ilişkili olmayan TIMI majör veya minör kanama oranları aşağıdaki gibidir:

Ağırlık	Prasugrel	Klopidogrel
$< 60$ kg (N=664)	%10.1 (%0 fatal)	%6.5 (%0.3 fatal)
$\geq 60$ kg (N=12672)	%4.2 (%0.3 fatal)	%3.3 (%0.1 fatal)

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).

#### **b. Advers reaksiyonların özetlenmesi**

TRITON çalışmasındaki hemorajik ve hemorajik olmayan advers reaksiyonlar, sıklık ve organ sınıfına göre aşağıda sınıflandırılarak 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.)

### **Hemorajik ve hemorajik olmayan advers reaksiyonlar:**

#### **Kan ve lenfatik sistem bozuklukları**

Yaygın: Anemi

Seyrek: Trombositopeni

Bilinmiyor: Trombotik trombositopenik Purpura (TTP)-bakınız bölüm 4.4

#### **Bağışıklık sistemi bozuklukları**

Yaygın olmayan: Anjiödem içeren hipersensitivite

#### **Göz bozuklukları**

Yaygın olmayan: Göz hemorajisi

#### **Vasküler bozukluklar**

Yaygın: Hematom

#### **Solunum, göğüs ve mediastinal bozukluklar**

Yaygın: Epistaksis

Yaygın olmayan: Hemoptizi

#### **Gastrointestinal bozukluklar**

Yaygın: Gastrointestinal hemoraji

Yaygın olmayan: Retroperitoneal hemoraji, rektal hemoraji, hematokezi, diş eti kanaması

#### **Deri ve deri altı doku bozuklukları**

Yaygın: Döküntü, ekimoz

#### **Böbrek ve idrar hastalıkları**

Yaygın: Hematüri

#### **Genel bozukluklar ve uygulama bölgesi koşulları**

Yaygın: Damara giriş yerinde hematom, damara giriş yerinde hemoraji

#### **Yaralanma, zehirlenme ve prosedürel komplikasyonlar**

Yaygın: Kontüzyon

Yaygın olmayan: Post-prosedürel hemoralji

Seyrek: Subkütan hematom

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



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

\* ICH=intrakraniyal kanama.

#### 4.9 Doz aşımı ve tedavisi

EFFIENT'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

Prasugrel, aktif metabolitinin trombositlerin üzerindeki adenosin difosfat (ADP) reseptörlerinin P2Y<sub>12</sub> 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 µM ADP için 15 dakikada ve 20 µM ADP için 30 dakikada ortaya çıkmaktadır. Trombosit agregasyonunun maksimum inhibisyonu 5 µM ADP'de %83 ve 20 µM ADP'de %79'dur. Stabil ateroskleroza 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 µM ve 20 µM ADP ile bireyler-arası (%9) ve bireyin kendi içinde (%12) düşük seviyede değişkenlik göstermektedir. Trombosit agregasyonunun ortalama kararlı durum inhibisyonu 20 µM ve 5 µM 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.

**Klopidogrel:** 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 klopidogrelle ya da

10 mg prasugrelle geçiş yapmışlardır. 150 mg klopidogrelle kıyasla 10 mg prasugrelle geçen hastalarda daha yüksek trombosit agregasyonu inhibisyonu gözlenmiştir. Prasugrel ile advers reaksiyonlarda artış olmaksızın daha yüksek trombosit agregasyonunu inhibisyonu gözlenmiştir.

#### Akut Koroner Sendrom (AKS) da etkililik ve güvenlik:

Faz 3-TRITON çalışması EFFIENT (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 EFFIENT'in istatistiksel üstünlüğünün gösterilmesi yönünden uyumludur ( $p < 0.05$ ).

Tüm AKS popülasyonu: EFFIENT primer bileşik sonlanım olaylarının azaltılmasında ve stent trombozu dahil önceden tanımlanmış sekonder sonlanım olaylarının azaltılmasında klopidogrelde üstün etkinlik göstermiştir (bkz. Tablo 2). Prasugrel'in yararı ilk 3 gün içinde belirgin olup çalışmanın sonuna kadar süreklilik sağlamıştır. Yüksek etkililik majör kanamanın artışı ile birliktedir (bkz. bölüm 4.4 ve 4.8). Hasta popülasyonunun %92'si Kafkas kökenli, %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 - 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 başlıca fatal olmayan MI'deki anlamlı düşüğe 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 olaylarla görülenden daha belirgindir.

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

**Tablo 2: TRITON primer analizinde sonlanım olayları olan hastalar**

Sonlanım Olayları	Prasugrel + ASA (N=6813) %	Klopidogrel + ASA (N=6795) %	Risk Oranı (%95 CI)	p- değeri
<b>Tüm AKS</b>				
<b>Primer bileşik sonuç olayları</b>				
Kardiyovasküler (KV) ölüm, fatal olmayan MI veya fatal olmayan inme	9.4	11.5	0.812 (0.732, 0.902)	<0.001
<b>Primer bireysel sonuç olayları</b>				
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
<b>UA/STEMI</b>	(N=5044) %	(N=5030) %		
<b>Primer bileşik sonuç olayları</b>				
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
<b>STEMI</b>	(N=1769) %	(N=1765) %		
<b>Primer bileşik sonuç olayları</b>				
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 revaskülarizasyonu (%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 içim 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. EFFIENT'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 birlikte arttığı halde, fatal olmayan miyokard infarktüsü, fatal olmayan inme, ve CABG ile ilişkili olmayan TIMI majör hemoraji gibi herhangi bir nedenle olan ölümün bileşik sonlanım noktası analizi klopidogrole karşı EFFIENT'i üstün kılmaktadır (HR, 0.87;%85 CI, 0.79 ila 0.95; p=0.004). TRITON'da, klopidogrelle karşılaştırıldığında EFFIENT'le tedavi edilen her 1000 hasta için, miyokard infarktüsü 22 daha az hasta ve CABG ilişkili olmayan TIMI majör hemorajili 5 fazla hasta vardı.

## 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. Prasugrel'in 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 ulaşmaktadır. Aktif metabolit maruziyeti (EAA) terapötik doz aralığı içinde orantılı olarak artmaktadır. Sağlıklı kişilerde yapılan bir çalışmada, aktif metabolitin EAA'yı yağ oranı yüksek, yüksek kalorili yemekten etkilenmemekte ancak  $C_{maks}$  %49 oranında azalıp  $C_{maks}$  ( $T_{maks}$ ) a ulaşma zamanı 0.5 den 1.5 saate artmıştır. EFFIENT TRITON'da yiyecekler olmadan alınmıştır. Bu nedenle, EFFIENT aç karnına alınabilir; ancak aç durumdayken prasugrelin yükleme dozunun uygulanımı en hızlı etki başlangıcı yapabilmektedir (bkz. bölüm 4.2).

### Dağılım:

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

### Biyotransformasyon:

Prasugrel oral uygulamayı takiben plazmada bulunamaz. 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 EFFIENT 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**

Veri yoktur.

**Özel popülasyonlar:**

**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).

**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 dozaj ayarlaması gerekli değildir. Prasugrel farmakokinetiği ve trombosit agregasyonunun inhibisyonu orta dereceli böbrek yetmezliği olan hastalarda (glomerül filtrasyon hızı (GFR) 30- <50 ml/dak/1.73m<sup>2</sup>) ve sağlıklı bireylerde benzerdir.

Trombosit agregasyonunun prasugrel-aracılı inhibisyonu hemodiyaliz gereken ESRD'li hastalarda aktif metabolitin C<sub>maks</sub> ve EAA değerlerinin sırasıyla %51 ve %42 azalmış olmasına rağmen sağlıklı bireylere benzemektedir.

**Vücut ağırlığı:**

Prasugrel'in aktif metabolitinin ortalama maruziyeti (EAA) vücut ağırlığı 60 kg'dan az olan sağlıklı bireylerde ve hastalarda 60 kg'dan fazla olanlarla karşılaştırıldığında ortalama %30-40

daha yüksektir. Prasugrel bu popülasyonda potansiyel kanama riski nedeniyle 60 kg'dan az olan hastalarda kullanılmamalıdır. (bkz. bölüm 4.4).

#### Etnik köken:

Klinik farmakoloji çalışmalarında, vücut ağırlığına göre ayarlama yapıldıktan sonra, aktif metabolitin EAA'sı Kafkas kökenli 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 Kafkas kökenliler ile kıyaslanabilir düzeydedir. Sadece etnik duruma göre doz ayarlaması önerilmez.

#### Cinsiyet:

Sağlıklı bireylerde ve hastalarda prasugrel'in farmakokinetiği erkeklerde ve kadınlarda benzerdir.

#### Çocuklar ve adolesanlar:

Prasugrel'in farmakokinetiği ve farmakodinamiği pediatrik bir popülasyonda değerlendirilmemiştir (bkz. bölüm 4.2).

### **5.3. Klinik öncesi güvenlilik verileri**

Geleneksel güvenlilik 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 ( $\text{mg}/\text{m}^2$  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  $\text{mg}/\text{kg}/\text{güne}$  kadar olan dozlarında ( $\text{mg}/\text{m}^2$  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 bileşik 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**

Mikrokristalin selüloz  
Mannitol (E421)  
Kroskarmelloz sodyum

Hipromelloz (E464)  
Magnezyum stearat  
Laktoz monohidrat  
Titanyum dioksit (E171)  
Triasetin (E1518)  
Sarı demir oksit (E172)  
Kırmızı demir oksit (E172)  
Talk

#### **6.2 Geçimsizlikler**

Geçerli değil.

#### **6.3 Raf ömrü**

24 ay

#### **6.4 Saklamaya yönelik özel tedbirler**

Orijinal ambalajında ve 30°C'nin 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 Kar Plaza Kayışdağı cad.Karaman Çiftlik Yolu.No:47 E Blok  
Kat:3 İçerenköy/Kadıköy- İstanbul

### **8. RUHSAT NUMARASI**

135/20

### **9. İLK RUHSAT TARİHİ/ RUHSAT YENİLEME TARİHİ**

İlk ruhsat tarihi: 28.12.2012

Ruhsat yenileme tarihi:

### **10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ**

*EFF10KUB 02/03.01.2013/MOH*