

ALLEGATO I

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Efient 5 mg compresse rivestite con film.

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa contiene 5 mg di prasugrel (come cloridrato).

Eccipienti: Ogni compressa contiene 2,7 mg di lattosio.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa rivestita con film (compressa).

Compresse di colore giallo e a forma di doppia freccia, con inciso "5 MG" da un lato e "4760" dall'altro.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Efient, somministrato in associazione con acido acetilsalicilico (ASA), è indicato per la prevenzione di eventi di origine aterotrombotica in pazienti con sindrome coronarica acuta (ACS) (cioè angina instabile, infarto miocardico senza sopraslivellamento del tratto ST [UA/NSTEMI] o infarto miocardico con sopraslivellamento del tratto ST [STEMI]) sottoposti a intervento coronarico percutaneo (PCI) primario o ritardato.

Per ulteriori informazioni vedere paragrafo 5.1.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

Adulti

Efient deve essere iniziato con una singola dose di carico di 60 mg e quindi continuato con 10 mg una volta al giorno. I pazienti che assumono Efient devono assumere anche acido acetilsalicilico (ASA) 75 mg - 325 mg al giorno.

In pazienti con sindrome coronarica acuta (ACS) sottoposti a intervento coronarico percutaneo, l'interruzione anticipata di qualsiasi farmaco antiaggregante piastrinico, incluso Efient, potrebbe portare a un aumentato rischio di trombosi, infarto miocardico o morte dovuta alla situazione patologica di base del paziente. Si raccomanda un trattamento di durata fino a 12 mesi, a meno che l'interruzione del trattamento con Efient sia clinicamente indicata (vedere paragrafi 4.4 e 5.1).

Pazienti di età ≥ 75 anni

L'impiego di Efient in pazienti di età ≥ 75 anni non è generalmente raccomandato. Se, dopo attenta valutazione del rapporto beneficio/rischio individuale da parte del medico che prescrive la terapia (vedere paragrafo 4.4), il trattamento con Efient viene ritenuto necessario in pazienti nella fascia di età ≥ 75 anni, allora dopo la dose di carico di 60 mg si dovrà prescrivere una dose di mantenimento ridotta pari a 5 mg. I pazienti di età ≥ 75 anni hanno una maggiore sensibilità al sanguinamento e una maggiore esposizione al metabolita attivo di prasugrel (vedere paragrafi 4.4, 4.8, 5.1 e 5.2). I dati a sostegno della dose di 5 mg si basano solamente su analisi farmacodinamiche / farmacocinetiche e

attualmente non esistono dati clinici sulla sicurezza di questa dose nei pazienti della fascia di età ≥ 75 anni.

Pazienti con peso corporeo < 60 kg

Efient deve essere somministrato con una singola dose di carico di 60 mg seguita da una dose di 5 mg una volta al giorno. Una dose di mantenimento di 10 mg non è raccomandata. Ciò è dovuto ad un aumento dell'esposizione al metabolita attivo di prasugrel, e ad un aumento del rischio di sanguinamento nei pazienti con peso <60 kg che assumono una dose di 10 mg una volta al giorno in confronto a pazienti di peso ≥ 60 kg. L'efficacia e la sicurezza della dose da 5 mg non sono state stimate in prospettiva (vedere paragrafi 4.4, 4.8 e 5.2).

Disfunzione renale

Non è necessario alcun aggiustamento della dose per i pazienti con disfunzione renale, inclusi i pazienti con insufficienza renale terminale (vedere paragrafo 5.2). Esiste una limitata esperienza terapeutica in pazienti con disfunzione renale (vedere paragrafo 4.4).

Disfunzione epatica

Non è necessario alcun aggiustamento della dose nei soggetti con disfunzione epatica da lieve a moderata (classe Child-Pugh A e B) (vedere paragrafo 5.2). Esiste una limitata esperienza terapeutica in pazienti con disfunzione insufficienza epatica lieve e moderata (vedere paragrafo 4.4).

Bambini e adolescenti

L'uso di Efient non è raccomandato nei bambini al di sotto di 18 anni di età a causa della mancanza di dati sulla sicurezza ed efficacia.

Modo di somministrazione

Per uso orale. Efient può essere somministrato indipendentemente dall'assunzione di cibo. La somministrazione della dose di carico di 60 mg di prasugrel a digiuno può determinare un esordio più rapido dell'azione del medicinale (vedere paragrafo 5.2). Non schiacciare o rompere la compressa.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti.

Sanguinamento patologico in atto.

Storia clinica di ictus o di attacco ischemico transitorio (TIA).

Disfunzione epatica grave (classe Child-Pugh C).

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Rischio di sanguinamento

Nello studio clinico di fase 3 i criteri chiave di esclusione comprendevano un aumentato rischio di sanguinamento; anemia; piastrinopenia; una storia di reperti indicativi di patologia intracranica.

Pazienti con sindromi coronariche acute sottoposti a intervento coronarico percutaneo trattati con Efient e ASA hanno mostrato un aumentato rischio di sanguinamento maggiore e minore in accordo al sistema di classificazione TIMI.

Perciò, l'uso di Efient in pazienti con aumentato rischio di sanguinamento deve essere preso in considerazione solo quando i benefici in termini di prevenzione di eventi ischemici sono considerati essere superiori al rischio di sanguinamenti gravi. Questa precauzione si applica specialmente a pazienti:

- di età ≥ 75 anni (vedere sotto).
- con una propensione al sanguinamento (ad es. per un trauma recente, intervento chirurgico recente, per un sanguinamento gastrointestinale recente o ricorrente, o per patologia di ulcera peptica in atto)
- con peso corporeo <60 kg (vedere paragrafi 4.2 e 4.8). In questi pazienti la dose di mantenimento di 10 mg non è raccomandata. Deve essere somministrata una dose di mantenimento di 5 mg.
- in trattamento concomitante con medicinali che possono aumentare il rischio di sanguinamento, inclusi anticoagulanti orali, clopidogrel, farmaci anti-infiammatori non steroidei (FANS), e

fibrinolitici.

Per pazienti con sanguinamento in atto per cui è necessario invertire gli effetti farmacologici di Efient può essere appropriata la trasfusione di piastrine.

La somministrazione di Efient in pazienti di età ≥ 75 anni non è generalmente raccomandata e deve essere effettuata con cautela solo dopo che un'attenta valutazione individuale del rapporto beneficio/rischio da parte del medico che lo prescrive indichi che i benefici in termini di prevenzione di eventi ischemici sono superiori al rischio di sanguinamenti gravi. Nello studio clinico di fase 3 questi pazienti risultavano essere ad un maggiore rischio di sanguinamento, incluso sanguinamento mortale, in confronto a pazienti di età < 75 anni. Se necessaria, deve essere usata una dose di mantenimento più bassa, di 5 mg; la dose di mantenimento di 10 mg non è raccomandata (vedere paragrafi 4.2 e 4.8).

L'esperienza terapeutica con prasugrel è limitata nei pazienti con disfunzione renale (inclusi i pazienti con insufficienza renale terminale (end stage renal disease - ESRD)) e nei pazienti con disfunzione epatica di grado moderato. Questi pazienti possono avere un aumentato rischio di sanguinamento. Perciò, prasugrel deve essere usato con cautela in questi pazienti.

I pazienti devono essere avvertiti che quando assumono prasugrel (in associazione con ASA) fermare un sanguinamento potrebbe richiedere più tempo del solito e devono informare il medico di qualsiasi sanguinamento insolito (per sede o durata)

Intervento chirurgico

Prima di essere sottoposti ad eventuale intervento chirurgico e prima di assumere un nuovo medicinale i pazienti devono avvisare i medici e i dentisti che stanno assumendo prasugrel. Se un paziente deve sottoporsi ad intervento chirurgico elettivo e non si ritiene opportuna la presenza di un effetto antiplastrinico, Efient deve essere sospeso almeno 7 giorni prima dell'intervento. Un'aumentata (di 3 volte) frequenza e gravità del sanguinamento può verificarsi in pazienti sottoposti a intervento CABG entro 7 giorni dall'interruzione di prasugrel (vedere paragrafo 4.8). I benefici e i rischi di prasugrel devono essere attentamente valutati in quei pazienti la cui anatomia coronarica non è stata definita ed è possibile un intervento di CABG urgente.

Ipersensibilità comprendente angioedema

Reazioni di ipersensibilità fra cui angioedema sono state riportate in pazienti in terapia con prasugrel, compresi pazienti con storia clinica di reazioni di ipersensibilità al clopidogrel. Si consiglia il monitoraggio dei segni di ipersensibilità in pazienti con storia nota di allergia alle tienopiridine (vedere paragrafo 4.8)

Porpora Trombotica Trombocitopenica (PTT)

PTT è stata riportata con l'uso di prasugrel. La PTT è una condizione grave che richiede un trattamento immediato.

Lattosio

I pazienti con rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, con deficit di Lappaltasi o malassorbimento di glucosio-galattosio non devono assumere Efient.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Warfarin: La somministrazione contemporanea di Efient e derivati cumarinici diversi dal warfarin non è stata studiata. A causa della possibilità di un aumentato rischio di sanguinamento, deve essere posta cautela nella somministrazione contemporanea di warfarin (o di altri derivati cumarinici) e di prasugrel (vedere paragrafo 4.4).

Farmaci anti-infiammatori non steroidei (FANS):

La somministrazione contemporanea di FANS per uso cronico non è stata studiata. A causa della possibilità di un aumentato rischio di sanguinamento, la somministrazione contemporanea di FANS per uso cronico (inclusi gli inibitori della COX-2) e Efiel deve essere effettuata con cautela (vedere paragrafo 4.4).

Efiel può essere somministrato in associazione con medicinali metabolizzati dagli enzimi del citocromo P450 (incluse le statine), o a medicinali che sono induttori o inibitori degli enzimi del citocromo P450. Efiel può anche essere somministrato in associazione con ASA, eparina, digossina, e medicinali che innalzano il pH gastrico, inclusi gli inibitori di pompa protonica e gli H₂ bloccanti. Sebbene non sia stato oggetto di specifici studi di interazione, Efiel è stato somministrato nello studio clinico di fase 3 in associazione con eparina a basso peso molecolare, bivalirudina, e inibitori di GP IIb/IIIa (non sono disponibili informazioni relativamente al tipo di inibitore della GP IIb/IIIa utilizzato) senza evidenza di interazioni avverse clinicamente significative.

Effetti di altri medicinali su Efiel:

Acido acetilsalicilico: Efiel deve essere somministrato in associazione con ASA. Sebbene sia possibile un'interazione farmacodinamica con ASA con conseguente aumento del rischio di sanguinamento, la dimostrazione dell'efficacia e sicurezza di prasugrel proviene da pazienti trattati in associazione con ASA.

Eparina: Una singola dose endovenosa in bolo di eparina non frazionata (100 U/kg) non ha alterato significativamente l'inibizione dell'aggregazione piastrinica mediata da prasugrel. Ugualmente, prasugrel non ha alterato significativamente l'effetto dell'eparina sui parametri della coagulazione. Pertanto, entrambi i medicinali possono essere somministrati in associazione. Un aumentato rischio di sanguinamento è possibile quando Efiel è somministrato in associazione con eparina.

Statine: L'atorvastatina (80 mg al giorno) non ha alterato l'attività farmacodinamica di prasugrel né la sua inibizione dell'aggregazione piastrinica. Pertanto non si ritiene che le statine substrato del CYP3A abbiano un effetto sulla farmacocinetica di prasugrel o sulla sua inibizione dell'aggregazione piastrinica.

Medicinali che innalzano il pH gastrico: La somministrazione contemporanea giornaliera di ranitidina (un bloccante H₂) o del lansoprazolo (un inibitore di pompa protonica) non hanno modificato l'AUC e il T_{max} del metabolita attivo di prasugrel, ma hanno diminuito la C_{max} del 14% e del 29%, rispettivamente. Nello studio clinico di fase 3, Efiel è stato somministrato indipendentemente dalla somministrazione contemporanea di un inibitore di pompa protonica o di un bloccante H₂. La somministrazione della dose di carico di 60 mg di prasugrel senza l'uso concomitante di inibitori di pompa protonica può determinare un esordio più rapido dell'azione del farmaco.

Inibitori del CYP3A: Chetoconazolo (400 mg al giorno), un potente e selettivo inibitore del CYP3A4 e del CYP3A5, non ha modificato l'inibizione dell'aggregazione piastrinica mediata da prasugrel o l'AUC e la T_{max} del metabolita attivo di prasugrel, ma ha ridotto la C_{max} dal 34% al 46%. Pertanto, gli inibitori del CYP3A quali antifungini azolici, inibitori dell'HIV proteasi, claritromicina, telitromicina, verapamil, diltiazem, indinavir, ciprofloxacina, e succo di pompelmo non sono attesi avere un effetto significativo sulla farmacocinetica del metabolita attivo.

Induttori del citocromo P450: Rifampicina (600 mg al giorno), un potente induttore del CYP3A e del CYP2B6, nonché induttore del CYP2C9, CYP2C19, e CYP2C8, non ha alterato significativamente la farmacocinetica del prasugrel. Perciò, gli induttori conosciuti del CYP3A quali rifampicina, carbamazepina, e altri induttori dei citocromi P450 non sono attesi avere un effetto significativo sulla farmacocinetica del metabolita attivo.

Effetti di Efient su altri medicinali:

Digossina: Prasugrel non ha effetti clinicamente significativi sulla farmacocinetica della digossina.

Medicinali metabolizzati dal CYP2C9: Prasugrel non ha inibito il CYP2C9, poichè non ha influenzato la farmacocinetica del warfarin-S. A causa di un potenziale aumento di rischio di sanguinamento, deve essere posta cautela nel somministrare warfarin e Efient in associazione (vedere paragrafo 4.4).

Medicinali metabolizzati dal CYP2B6: Prasugrel è un debole inibitore del CYP2B6. In soggetti sani, prasugrel ha ridotto del 23% l'esposizione all'idrossibupropione, un metabolita del bupropione CYP2B6-mediato. E' probabile che questo effetto costituisca un elemento di preoccupazione clinica solo quando prasugrel è somministrato in associazione con medicinali per i quali il CYP2B6 è l'unica via metabolica e che hanno una limitata finestra terapeutica (ad es. la ciclofosfamide, l'efavirenz).

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Non sono stati effettuati studi clinici su donne in stato di gravidanza o durante il periodo di allattamento al seno.

Gli studi su animali non indicano effetti dannosi diretti su gravidanza, sviluppo embrionale/fetale, parto o sviluppo post-natale (vedere paragrafo 5.3). Poichè gli studi sulla attività riproduttiva condotti su animali non sono sempre predittivi degli effetti sull'uomo, Efient deve essere usato in gravidanza solo se il potenziale beneficio giustifica il potenziale rischio per il feto.

Non è noto se prasugrel viene eliminato nel latte materno. Studi condotti su animali hanno evidenziato l'eliminazione di prasugrel nel latte materno. L'uso di prasugrel durante l'allattamento al seno non è raccomandato.

Prasugrel non ha avuto effetti sulla fertilità maschile e femminile dei ratti esposti a dosi orali fino a 240 volte la dose giornaliera di mantenimento raccomandata per l'uomo (valutata in mg/m²).

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Non sono stati effettuati studi sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari. Si ritiene che Prasugrel non alteri o alteri in modo trascurabile la capacità di guidare veicoli o di usare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

a. Sommario del profilo di sicurezza

La sicurezza in pazienti con sindrome coronarica acuta sottoposti a intervento coronarico percutaneo sono stati valutati in uno studio clinico controllato verso clopidogrel (TRITON) nel quale 6.741 pazienti sono stati trattati con prasugrel (con una dose di carico di 60 mg e una dose di mantenimento di 10 mg al giorno) per una mediana di 14,5 mesi (5.802 pazienti sono stati trattati per più di 6 mesi, 4.136 pazienti sono stati trattati per più di 1 anno). La percentuale di interruzione del trattamento con il medicinale in studio a causa di eventi avversi è stata del 7,2% per il prasugrel e del 6,3% per il clopidogrel. Di questi, il sanguinamento è stato, per entrambi i medicinali, la più comune reazione avversa che ha portato ad interruzione del trattamento con il medicinale di studio (2,5% per prasugrel e 1,4% per clopidogrel).

Sanguinamento

Sanguinamento non correlato a intervento di bypass coronarico (CABG)

Nello studio TRITON, la frequenza dei pazienti che hanno presentato un episodio di sanguinamento non correlato a intervento di bypass coronarico (CABG) è mostrata nella Tabella 1. L'incidenza di sanguinamenti maggiori (secondo le definizioni TIMI) non correlati a intervento di bypass coronarico (CABG), inclusi quelli a rischio di morte e quelli mortali, così come quella di sanguinamenti minori (secondo le definizioni TIMI), è stata statisticamente significativamente più alta nei soggetti trattati con prasugrel in confronto ai soggetti trattati con clopidogrel sia nella popolazione UA/NSTEMI che nell'intera popolazione di ACS. Non è stata osservata alcuna differenza significativa nella popolazione STEMI. La sede più comune di sanguinamento spontaneo è stata il tratto gastrointestinale (1,7% con prasugrel e 1,3% con clopidogrel); la sede più comune di sanguinamento indotto è stata la sede di accesso arterioso (1,3% con prasugrel e 1,2% con clopidogrel).

Tabella 1: Incidenza di sanguinamento non correlato a intervento di bypass coronarico (CABG)^a (% di Pazienti)

Evento	Intera popolazione di ACS		Popolazione UA/NSTEMI		Popolazione STEMI	
	Prasugrel ^b +ASA (N = 6.741)	Clopidogrel ^b +ASA (N = 6.716)	Prasugrel ^b +ASA (N = 5.001)	Clopidogrel ^b +ASA (N = 4.980)	Prasugrel ^b +ASA (N = 1.740)	Clopidogrel ^b +ASA (N = 1.736)
Sanguinamento maggiore (TIMI) ^c	2,2	1,7	2,2	1,6	2,2	2,0
A rischio di morte ^d	1,3	0,8	1,3	0,8	1,2	1,0
Mortale	0,3	0,1	0,3	0,1	0,4	0,1
ICH ^e sintomatica	0,3	0,3	0,3	0,3	0,2	0,2
Che ha richiesto medicinali inotropi	0,3	0,1	0,3	0,1	0,3	0,2
Che ha richiesto intervento chirurgico	0,3	0,3	0,3	0,3	0,1	0,2
Che ha richiesto trasfusione (≥4 unità)	0,7	0,5	0,6	0,3	0,8	0,8
Sanguinamento minore (TIMI) ^f	2,4	1,9	2,3	1,6	2,7	2,6

a Eventi definiti dai criteri del Gruppo di Studio Trombolisi nell'Infarto Miocardico (TIMI) sottoposti a valutazione centralizzata.

b Altre terapie standard sono state somministrate come appropriato.

c Qualsiasi emorragia intracranica o qualsiasi sanguinamento clinicamente evidente associato ad una diminuzione dell'emoglobina ≥5 g/dl.

d Il sanguinamento a rischio di morte è un sottogruppo del sanguinamento maggiore (secondo le definizioni TIMI) e include le tipologie sotto elencate. I pazienti possono essere contati in più di una riga.

e ICH=emorragia intracranica.

f Sanguinamento clinicamente evidente associato ad una diminuzione dell'emoglobina ≥3 g/dl ma <5 g/dl.

Pazienti di età ≥ 75 anni

Nello studio clinico di fase 3, le percentuali di sanguinamento maggiore o minore (TIMI) non correlato a intervento di bypass coronarico (CABG) per i pazienti nei due gruppi di età sono state le seguenti:

Età	Prasugrel	Clopidogrel
≥75 anni (N=1.785)	9,0% (1,0% mortale)	6,9% (0,1% mortale)
<75 anni (N=11.672)	3,8% (0,2% mortale)	2,9% (0,1% mortale)

Pazienti con peso corporeo < 60 kg

Nello studio clinico di fase 3, le percentuali di sanguinamento maggiore o minore (TIMI) non correlato a intervento di bypass coronarico (CABG) per i pazienti nei due gruppi di peso corporeo sono state le seguenti:

Peso	Prasugrel	Clopidogrel
<60 kg (N=664)	10,1% (0% mortale)	6,5% (0,3% mortale)
≥60 kg (N=12672)	4,2% (0,3% mortale)	3,3% (0,1% mortale)

In pazienti con peso ≥60 kg ed età <75 anni, le percentuali di sanguinamento maggiore o minore (TIMI) non correlato a intervento di bypass coronarico (CABG) sono state il 3,6% per prasugrel e il 2,8% per clopidogrel; le percentuali per il sanguinamento mortale sono state lo 0,2% per prasugrel e lo 0,1% per clopidogrel.

Sanguinamento correlato a intervento di bypass coronarico (CABG)

Nello studio clinico di fase 3, 437 pazienti sono stati sottoposti a intervento di bypass coronarico (CABG). Di questi pazienti, la percentuale di sanguinamento maggiore o minore (TIMI) correlato a intervento di bypass coronarico (CABG) è stata il 14,1% per il gruppo di prasugrel e il 4,5% per il gruppo del clopidogrel. Il rischio più alto per episodi di sanguinamento in soggetti trattati con prasugrel è perdurato fino a 7 giorni dalla dose più recente del medicinale di studio. Per i pazienti che hanno ricevuto la loro tienopiridina entro 3 giorni prima dell'intervento di bypass coronarico (CABG), le percentuali di sanguinamento maggiore o minore (TIMI) sono state il 26,7% (12 di 45 pazienti) nel gruppo del prasugrel, in confronto al 5,0% (3 di 60 pazienti) nel gruppo del clopidogrel. Per i pazienti che hanno ricevuto la loro ultima dose di tienopiridina entro da 4 a 7 giorni prima dell'intervento di bypass coronarico (CABG), le frequenze si sono ridotte all'11,3% (9 di 80 pazienti) nel gruppo del prasugrel e al 3,4% (3 di 89 pazienti) nel gruppo del clopidogrel. Oltre 7 giorni dopo l'interruzione del medicinale, le percentuali osservate di sanguinamento correlato a intervento di bypass coronarico (CABG) sono risultate simili tra i 2 gruppi di trattamento (vedere paragrafo 4.4).

b. Tabella riassuntiva delle reazioni avverse

La tabella 2 riassume le reazioni avverse di tipo emorragico e non-emorragico nello studio TRITON, o da segnalazioni spontanee, classificate secondo frequenza e per sistemi e organi. La loro frequenza è definita utilizzando le seguenti convenzioni:

Molto comune (≥ 1/10); comune (≥ 1/100, < 1/10); non comune (≥ 1/1000, ≤ 1/100);

raro (≥ 1/10.000, ≤ 1/1.000); molto raro (≤ 1/10.000); non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

Tabella 2: Reazioni avverse di tipo emorragico e Non-emorragico

Classificazione per Sistemi e Organi	Comune	Non comune	Raro	Non nota
Patologie del sistema emolinfopoietico	Anemia		Trombocitopenia	Porpora trombotica trombocitopenica (PTT) – vedere paragrafo 4.4
Disturbi del sistema immunitario		Ipersensibilità comprendente angioedema		
Patologie vascolari	Ematoma			
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	Epistassi	Emottisi		

<i>Patologie gastrointestinali</i>	Emorragia gastrointestinale	Emorragia retroperitoneale Emorragia rettale Ematochezia Sanguinamento gengivale		
<i>Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo</i>	Eruzione cutanea Ecchimosi			
<i>Patologie renali e urinarie</i>	Ematuria			
<i>Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione</i>	Ematoma nella sede di iniezione vascolare Emorragia in corrispondenza della sede di iniezione			
<i>Traumatismo, avvelenamento e complicazioni da procedura</i>	Contusione	Emorragia post-procedurale	Ematoma sottocutaneo	

In pazienti con o senza una storia clinica di attacco ischemico transitorio (TIA) o ictus, l'incidenza dell'ictus nello studio di fase 3 è stata la seguente (vedere paragrafo 4.4):

Storia clinica di TIA o ictus	Prasugrel	Clopidogrel
Si (N=518)	6,5% (2,3% ICH*)	1,2% (0% ICH*)
No (N=13.090)	0,9% (0,2% ICH*)	1,0% (0,3% ICH*)

* ICH=emorragia intracranica.

4.9 Sovradosaggio

Il sovradosaggio di Efixent può portare ad un prolungamento del tempo di sanguinamento e a conseguenti complicazioni emorragiche. Non esistono informazioni sull'annullamento dell'attività farmacologica di prasugrel; tuttavia, quando fosse richiesta una rapida correzione del prolungamento del tempo di sanguinamento, può essere presa in considerazione una trasfusione di piastrine o di altri prodotti ematici.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Antiaggreganti piastrinici, esclusa l'eparina, codice ATC: B01AC22.

Effetti farmacodinamici

Prasugrel è un inibitore dell'attivazione e aggregazione piastrinica che agisce tramite il legame irreversibile del suo metabolita attivo ai recettori piastrinici ADP della classe P2Y₁₂. Poiché le piastrine intervengono in fase iniziale e/o evolutiva delle complicanze trombotiche della malattia aterosclerotica, l'inibizione della funzione piastrinica può comportare una riduzione della frequenza di eventi cardiovascolari come la morte, l'infarto del miocardio, o l'ictus.

Dopo una dose di carico di prasugrel di 60 mg, l'inibizione dell'aggregazione piastrinica indotta dall'ADP si verifica a 15 minuti con 5 µM di ADP ed a 30 minuti con 20 µM di ADP. L'inibizione massima dell'aggregazione piastrinica indotta da ADP ottenuta con prasugrel è dell'83% con 5 µM di ADP e del 79% con 20 µM di ADP, in entrambi i casi con l'89% di soggetti sani e pazienti con aterosclerosi stabile che hanno raggiunto almeno il 50% di inibizione dell'aggregazione piastrinica entro 1 ora. L'inibizione dell'aggregazione piastrinica ottenuta con Prasugrel mostra una ridotta

variabilità inter- (9%) e intra-individuale (12%) sia con 5 μ M che con 20 μ M di ADP. L'inibizione media dell'aggregazione piastrinica all'equilibrio è stata del 74% e del 69%, con 5 μ M di ADP e 20 μ M di ADP rispettivamente, ed è stata raggiunta dopo un periodo da 3 a 5 giorni di somministrazione di una dose di mantenimento di 10 mg di prasugrel preceduta da una dose di carico di 60 mg. Oltre il 98% dei soggetti ha avuto una inibizione dell'aggregazione piastrinica \geq 20% durante il dosaggio di mantenimento.

Dopo trattamento l'aggregazione piastrinica è ritornata gradualmente ai valori basali in un periodo di tempo da 7 a 9 giorni dopo la somministrazione di una singola dose di carico di prasugrel di 60 mg e in 5 giorni dopo la sospensione del dosaggio di mantenimento all'equilibrio.

Clopidogrel: Dopo somministrazione di 75 mg di clopidogrel una volta al giorno per 10 giorni, 40 soggetti sani sono stati passati ad un trattamento con prasugrel 10 mg una volta al giorno, con o senza una dose di carico di 60 mg. Con prasugrel è stata osservata una inibizione dell'aggregazione piastrinica simile o più alta. Il passaggio diretto ad una dose di carico di 60 mg di prasugrel ha determinato un più rapido esordio di una maggiore inibizione piastrinica. Dopo somministrazione di una dose di carico di 900 mg di clopidogrel (in associazione con ASA), 56 soggetti con ACS sono stati trattati per 14 giorni con prasugrel 10 mg una volta al giorno o con clopidogrel 150 mg una volta al giorno, sono poi stati sottoposti a un cambio di trattamento, con clopidogrel 150 mg o prasugrel 10 mg per altri 14 giorni rispettivamente ("switch"). Il valore maggiore di inibizione dell'aggregazione piastrinica è stato osservato nei pazienti passati a prasugrel 10 mg in confronto a quelli trattati con clopidogrel 150 mg. Non sono disponibili dati riguardo al passaggio da una dose di carico di clopidogrel direttamente ad una dose di carico di prasugrel.

Efficacia e sicurezza nella sindrome coronarica acuta

Nello studio di fase 3 TRITON, Efient (prasugrel) è stato confrontato con clopidogrel, entrambi somministrati in associazione con ASA ed altre terapie standard. TRITON è uno studio multicentrico internazionale, randomizzato, in doppio cieco, a gruppi paralleli, effettuato su 13.608 pazienti. I pazienti erano affetti da ACS con UA e NSTEMI a rischio da moderato a elevato o STEMI e sono stati gestiti con PCI.

I pazienti con UA/NSTEMI entro 72 ore dalla comparsa dei sintomi o con STEMI da 12 ore a 14 giorni dalla comparsa dei sintomi sono stati randomizzati dopo conoscenza dell'anatomia del circolo coronarico. I pazienti con STEMI entro 12 ore dalla comparsa dei sintomi e programmati per una PCI primaria potevano essere randomizzati senza conoscenza del quadro coronarico. In tutti i pazienti, la dose di carico poteva essere somministrata in qualsiasi momento a partire dalla randomizzazione fino a 1 ora dopo che il paziente aveva lasciato il laboratorio dove aveva avuto luogo il cateterismo cardiaco.

I pazienti randomizzati a ricevere prasugrel (una dose di carico di 60 mg seguita da 10 mg una volta al giorno) o clopidogrel (una dose di carico di 300 mg seguita da 75 mg una volta al giorno) sono stati trattati per un tempo mediano di 14,5 mesi (per un tempo massimo di 15 mesi con un minimo di follow-up a 6 mesi). I pazienti hanno ricevuto anche ASA (da 75 mg a 325 mg una volta al giorno). L'uso di una qualsiasi tienopiridina nei 5 giorni precedenti l'arruolamento è stato un criterio di esclusione. Altre terapie, così come l'eparina e gli inibitori della GPIIb/IIIa, sono stati somministrati a discrezione del medico. Circa il 40% dei pazienti (in ogni gruppo di trattamento) aveva ricevuto gli inibitori della GPIIb/IIIa quale supporto alla PCI (non sono disponibili informazioni sul tipo di inibitore della GP IIb/IIIa usato). Circa il 98% dei pazienti (in ogni gruppo di trattamento) aveva ricevuto direttamente antitrombine (eparina, eparina a basso peso molecolare, bivalirudina, od altro medicinale) quale supporto alla PCI.

La misura primaria del risultato dello studio è stata il tempo al verificarsi del primo evento di morte cardiovascolare (CV), di infarto del miocardio (MI) non mortale, o di ictus non mortale. L'analisi dell'obiettivo composito nell'intera popolazione di ACS (comprendente i gruppi UA/NSTEMI e STEMI) è stata subordinata alla dimostrazione della superiorità statistica di prasugrel nei confronti di clopidogrel nel gruppo UA/NSTEMI ($p < 0.05$).

Popolazione complessiva di ACS: Efient ha dimostrato una efficacia superiore rispetto a clopidogrel nel ridurre l'obiettivo composito primario così come gli obiettivi secondari pre-specificati, inclusa la trombosi dello stent (vedere Tabella 3). Il beneficio di prasugrel si è reso evidente entro i primi 3 giorni ed è continuato fino al termine dello studio. L'efficacia superiore è stata accompagnata da un aumento dei sanguinamenti maggiori (vedere paragrafi 4.4 and 4.8). La popolazione dei pazienti era per il 92% di razza caucasica, con il 26% di donne e il 39% di età ≥ 65 anni. I benefici collegati a prasugrel sono risultati indipendenti dall'utilizzo di altre terapie cardiovascolari in acuto e a lungo termine, fra cui eparina/eparina a basso peso molecolare, bivalirudina, gli inibitori endovenosi della GPIIb/IIIa, i medicinali che abbassano i lipidi, i beta-bloccanti e gli inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina. L'efficacia di prasugrel è risultata indipendente dalle dosi di ASA (75-325 mg una volta al giorno). L'uso di anticoagulanti orali, di medicinali antiplastrinici al di fuori di quelli in studio e di FANS per uso cronico non è stato consentito nello studio TRITON. Nella popolazione di ACS complessiva, prasugrel si è associato a una incidenza più bassa di morte CV, di IMA non mortale, e di ictus non mortale rispetto a clopidogrel, indipendentemente dalle caratteristiche basali quali età, sesso, peso corporeo, regione geografica, uso degli inibitori della GPIIb/IIIa, e tipo di stent. Il beneficio è stato principalmente dovuto a una significativa riduzione dei casi di IMA non mortale (vedere Tabella 3). I diabetici hanno presentato riduzioni significative degli obiettivi compositi primario e di tutti i secondari.

Il beneficio di prasugrel osservato in pazienti di età ≥ 75 anni è risultato minore di quello osservato in pazienti di età < 75 anni. I pazienti di età ≥ 75 anni sono risultati a maggior rischio di sanguinamenti, fatali compresi (vedere paragrafi 4.2, 4.4 e 4.8). I pazienti di età ≥ 75 anni in cui il beneficio con prasugrel è risultato più evidente hanno compreso quelli con diabete, STEMI, maggior rischio di trombosi dello stent o eventi ricorrenti.

Pazienti con una storia di TIA o con una storia di attacco ischemico risalente a oltre 3 mesi prima della terapia con prasugrel non presentavano una riduzione dell'obiettivo composito primario.

Tabella 3: Pazienti con esiti clinici nell'analisi primaria dello studio TRITON

Esiti clinici	Prasugrel + ASA	Clopidogrel + ASA	Hazard Ratio (HR) (95% CI)	p-value
Intera popolazione di ACS	(N = 6.813)	(N = 6.795)		
	%	%		
Obiettivo primario composito Morte cardiovascolare (CV), IMA non mortale e ictus non mortale	9,4	11,5	0.812 (0.732, 0.902)	< 0.001
Esiti clinici primari individuali				
morte CV	2,0	2,2	0.886 (0.701, 1.118)	0.307
IMA non mortale	7,0	9,1	0.757 (0.672, 0.853)	< 0.001
Ictus non mortale	0,9	0,9	1.016 (0.712, 1.451)	0.930
UA/NSTEMI	(N = 5.044)	(N = 5.030)		
	%	%		
Obiettivo primario composito Morte CV, IMA non mortale e ictus non mortale	9,3	11,2	0.820 (0.726, 0.927)	0.002
morte CV	1,8	1,8	0.979 (0.732, 1.309)	0.885
IMA non mortale	7,1	9,2	0.761 (0.663, 0.873)	< 0.001
Ictus non mortale	0,8	0,8	0.979 (0.633, 1.513)	0.922
STEMI	(N = 1.769)	(N = 1.765)		
	%	%		
Obiettivo primario composito Morte CV, IMA non mortale, e ictus non mortale	9,8	12,2	0.793 (0.649, 0.968)	0.019
morte CV	2,4	3,3	0.738 (0.497, 1.094)	0.129
IMA non mortale	6,7	8,8	0.746 (0.588, 0.948)	0.016
Ictus non mortale	1,2	1,1	1.097 (0.590, 2.040)	0.770

Nella popolazione complessiva di ACS, l'analisi di ognuno degli obiettivi secondari ha dimostrato un beneficio significativo ($p < 0.001$) di prasugrel rispetto a clopidogrel. Questi includevano una trombosi dello stent definita o probabile al termine dello studio (0,9% vs. 1,8%; HR 0.498; CI 0.364, 0.683); morte CV, IMA non mortale, e una rivascolarizzazione urgente del vaso originariamente trattato a 30 giorni (5,9% vs. 7,4%; HR 0.784; CI 0.688, 0.894); morte per tutte le cause, IMA non mortale, e ictus non mortale fino al termine dello studio (10,2% vs. 12,1%; HR 0.831; CI 0.751, 0.919); morte CV, IMA non mortale, ictus non mortale o riospedalizzazione per evento cardiaco ischemico fino al termine dello studio (11,7% vs. 13,8%; HR 0.838; CI 0.762, 0.921). L'analisi della morte per tutte le cause non ha mostrato alcuna differenza significativa tra prasugrel e clopidogrel nella popolazione ACS complessiva, (2.76% vs 2.90%) nella popolazione UA/NSTEMI (2.58% vs 2.41%) e nella popolazione STEMI (3.28% vs 4.31%).

Prasugrel si è associato a una riduzione del 50% nella trombosi dello stent durante il periodo di follow-up di 15 mesi. La riduzione nella trombosi dello stent con Efient è stata osservata sia precocemente che oltre i 30 giorni, sia per gli stent metallici che per quelli medicati.

In un'analisi dei pazienti che sono sopravvissuti ad un evento ischemico, prasugrel si è associato a una riduzione dell'incidenza dei successivi eventi dell'obiettivo primario (7,8% con prasugrel vs. 11,9% con clopidogrel).

Sebbene il sanguinamento sia risultato aumentato con prasugrel, un'analisi dell'obiettivo composito costituito da morte per tutte le cause, infarto del miocardio non mortale, ictus non mortale e sanguinamento maggiore secondo TIMI non correlato a CABG è risultata favorevole per Efient in confronto a clopidogrel (HR 0.87; 95% CI, da 0.79 a 0.95; $p=0.004$). Nello studio TRITON, ogni 1.000 pazienti trattati con Efient, ci sono stati 22 pazienti in meno con infarto del miocardio, e 5 in più con sanguinamenti maggiori secondo TIMI non correlati a CABG, in confronto ai pazienti trattati con clopidogrel.

I risultati di uno studio di farmacodinamica/farmacogenomica in 720 pazienti asiatici ACS sottoposti a PCI hanno dimostrato che si ottengono maggiori livelli di inibizione piastrinica con prasugrel rispetto a clopidogrel, e che prasugrel 60 mg come dose di carico/10 mg come dose di mantenimento è un regime di dosaggio appropriato nei soggetti asiatici che pesano almeno 60 kg e hanno un'età inferiore ai 75 anni(vedere paragrafo 4.2).

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Prasugrel è un profarmaco ed è rapidamente metabolizzato *in vivo* ad un metabolita attivo e a metaboliti inattivi. L'esposizione al metabolita attivo (AUC) ha una variabilità tra soggetti (27%) ed entro i soggetti (19%) da moderata a bassa. La farmacocinetica di prasugrel è simile in soggetti sani, pazienti con aterosclerosi stabile, e pazienti sottoposti a intervento coronarico percutaneo.

Assorbimento

L'assorbimento e il metabolismo del prasugrel sono rapidi, con un picco di concentrazione plasmatica (C_{max}) del metabolita attivo raggiunto approssimativamente in 30 minuti. L'esposizione al metabolita attivo (AUC) aumenta proporzionalmente nell'ambito della dose terapeutica. In uno studio su soggetti sani, l'AUC del metabolita attivo non è stata alterata da un pasto ad elevato contenuto di grassi e calorie, ma la C_{max} è risultata ridotta del 49% ed il tempo necessario a raggiungere la C_{max} (T_{max}) è aumentato da 0,5 a 1,5 ore. Nello studio TRITON, Efient era somministrato indipendentemente dall'assunzione di cibo. Pertanto Efient può essere somministrato indipendentemente dall'assunzione di cibo; comunque, la somministrazione della dose di carico di prasugrel a digiuno può dare luogo ad un più rapido inizio d'azione (vedere paragrafo 4.2).

Distribuzione

Il metabolita attivo che si lega all'albumina serica umana (soluzione tampone al 4%) era il 98%.

Metabolismo

Prasugrel non appare nel plasma a seguito di somministrazione orale. E' rapidamente idrolizzato nell'intestino a tiolactone, che viene poi convertito al metabolita attivo con un singolo passaggio metabolico dal citocromo P450, principalmente dal CYP3A4 e dal CYP2B6 e in minor misura dal CYP2C9 e dal CYP2C19. Il metabolita attivo è successivamente metabolizzato a due composti inattivi mediante S-metilazione o coniugazione con la cisteina.

Nei soggetti sani, nei pazienti con aterosclerosi stabile e nei pazienti con ACS che hanno assunto Efient, non c'è stato alcun effetto rilevante della variazione genetica del CYP3A5, CYP2B6, CYP2C9, o CYP2C19 sulla farmacocinetica del prasugrel o sulla sua inibizione dell'aggregazione piastrinica.

Eliminazione

Approssimativamente il 68% della dose di prasugrel è eliminata nelle urine e il 27% nelle feci, sotto forma di metaboliti inattivi. Il metabolita attivo ha una emivita di eliminazione di circa 7,4 ore (dalle 2 alle 15 ore).

Particolari popolazioni:

Anziani: In uno studio su soggetti sani di età compresa tra i 20 e gli 80 anni, l'età non ha avuto alcun effetto significativo sulla farmacocinetica del prasugrel o sulla inibizione dell'aggregazione piastrinica da esso prodotta. Nell'ampio studio clinico di fase 3, l'esposizione al metabolita attivo (AUC) è stata più alta del 19% nei pazienti molto anziani (età ≥ 75 anni) in confronto ai soggetti di età <75 anni. Prasugrel deve essere usato con cautela nei pazienti di età ≥ 75 anni a causa del potenziale rischio di sanguinamento in questa popolazione (vedere paragrafi 4.2 e 4.4).

Disfunzione epatica: Non è necessario nessun aggiustamento della dose per i pazienti con alterazione della funzionalità epatica da lieve a moderata (classe Child-Pugh A o B). La farmacocinetica di prasugrel e la sua inibizione dell'aggregazione piastrinica sono risultate simili nei soggetti con alterazione della funzionalità epatica da lieve a moderata in confronto ai soggetti sani. Non sono state studiate farmacocinetica e farmacodinamica di prasugrel nei pazienti con alterazione grave della funzionalità epatica. Prasugrel non deve essere usato nei pazienti con disfunzione epatica grave (vedere paragrafo 4.3).

Disfunzione renale: Non è necessario nessun aggiustamento della dose per i pazienti con disfunzione renale, inclusi i pazienti con insufficienza renale terminale (end stage renal disease - ESRD). La farmacocinetica di prasugrel e la sua inibizione dell'aggregazione piastrinica sono simili nei pazienti con disfunzione renale moderata (velocità di filtrazione glomerulare (GFR) $30-50$ ml/min/1,73m²) e nei soggetti sani. L'inibizione dell'aggregazione piastrinica mediata da prasugrel è risultata simile anche nei pazienti con ESRD con necessità di emodialisi in confronto ai soggetti sani, sebbene la C_{max} e la AUC del metabolita attivo è diminuita rispettivamente del 51% e del 42%, nei pazienti con ESRD.

Peso corporeo: L'esposizione al metabolita attivo (AUC) del prasugrel è approssimativamente dal 30 al 40% più alta nei soggetti sani e nei pazienti con un peso corporeo <60 kg in confronto a quelli che pesano ≥ 60 kg. Prasugrel deve essere usato con cautela nei pazienti con un peso corporeo <60 kg a causa del potenziale rischio di sanguinamento in questa popolazione (vedere paragrafo 4.4).

Etnia: In studi di farmacologia clinica, dopo l'aggiustamento per il peso corporeo, l'AUC del metabolita attivo è stata più alta approssimativamente del 19% in soggetti Cinesi, Giapponesi, e Coreani in confronto a quella dei Caucasic, principalmente in relazione alla più alta esposizione nei soggetti Asiatici con peso corporeo <60 kg. Non c'è nessuna differenza nell'esposizione tra i soggetti Cinesi, Giapponesi, e Coreani. L'esposizione nei soggetti di origine Africana e Ispanica è comparabile a quella dei Caucasic. Non è raccomandato nessun aggiustamento della dose sulla base della sola etnia.

Sesso: Nei soggetti sani e nei pazienti, la farmacocinetica di prasugrel nelle donne e negli uomini è simile.

Bambini e adolescenti: La farmacocinetica e la farmacodinamica di prasugrel non è stata valutata nella popolazione pediatrica (vedere paragrafo 4.2).

5.3 Dati preclinici di sicurezza

I dati non clinici non hanno rilevato un rischio speciale per l'uomo sulla base di studi convenzionali di farmacologia di sicurezza, tossicità a dose ripetuta, genotossicità, potenziale cancerogeno, o tossicità per la riproduzione. Gli effetti negli studi non-clinici sono stati osservati solo ad esposizioni considerate sufficientemente al di sopra della massima esposizione umana indicando una bassa rilevanza per l'uso clinico.

Studi tossicologici sullo sviluppo embrio-fetale in ratti e conigli non hanno mostrato evidenza di malformazioni causate dal prasugrel. Ad una dose molto alta (>240 volte la dose umana giornaliera di mantenimento raccomandata espressa in mg/m²) che ha causato effetti sul peso corporeo materno e/o sul consumo di cibo, c'è stata una lieve diminuzione del peso corporeo nella prole (rispetto ai controlli). In studi pre- e post-natali su ratti, il trattamento materno non ha avuto effetto sullo sviluppo comportamentale o riproduttivo della prole a dosi fino ad una esposizione 240 volte la dose umana giornaliera di mantenimento raccomandata (espressa in mg/m²).

Nessun tumore correlato al composto è stato osservato in uno studio di 2 anni su ratti con esposizioni al prasugrel che variavano da maggiori di 75 volte le esposizioni terapeutiche raccomandate nell'uomo (in base alle esposizioni plasmatiche nell'uomo al metabolita attivo e ai metaboliti umani principali in circolazione). In topi esposti per 2 anni ad alte dosi (>75 volte l'esposizione nell'uomo) c'è stata un' aumentata incidenza di tumori (adenomi epatocellulari), ma questo è stato considerato secondario all' induzione enzimatica indotta da prasugrel. L' associazione, specifica nei roditori, di tumori epatici e induzione enzimatica indotta da farmaci è ben documentata in letteratura. L' aumento dei tumori epatici con la somministrazione di prasugrel nei topi non è considerata un rischio rilevante per l'uomo.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Nucleo della compressa:

Cellulosa microcristallina

Mannitolo (E421)

Croscarmellosa sodica

Ipromellosa (E464)

Magnesio stearato

Rivestimento:

Lattosio monoidrato

Ipromellosa (E464)

Biossido di titanio (E171)

Triacetina (E1518)

Ferro ossido giallo (E172)

Talco

6.2 Incompatibilità

Non applicabile.

6.3 Periodo di validità

2 anni.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede alcuna temperatura particolare di conservazione. Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dall'aria e dall'umidità.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Blister di alluminio in astucci di 14, 28, 30, 30 (x1), 56, 84, 90 (x1) e 98 compresse. E' possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Nessuna istruzione particolare.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Eli Lilly Nederland BV, Grootslag 1-5, NL-3991 RA Houten, Paesi Bassi.

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/08/503/001
EU/1/08/503/002
EU/1/08/503/003
EU/1/08/503/004
EU/1/08/503/005
EU/1/08/503/006
EU/1/08/503/007
EU/1/08/503/015

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/ RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

25 Febbraio 2009

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

{MM/YYYY}

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Efient 10 mg compresse rivestite con film.

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa contiene 10 mg di prasugrel (come cloridrato).

Eccipienti: Ogni compressa contiene 2,1 mg di lattosio .

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa rivestita con film (compressa).

Compresse di colore beige e a forma di doppia freccia, con inciso "10 MG" da un lato e "4759" dall'altro.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Efient, somministrato in associazione con acido acetilsalicilico (ASA), è indicato per la prevenzione di eventi di origine aterotrombotica in pazienti con sindrome coronarica acuta (ACS) (cioè angina instabile, infarto miocardico senza sopraslivellamento del tratto ST [UA/NSTEMI] o infarto miocardico con sopraslivellamento del tratto ST [STEMI]) sottoposti a intervento coronarico percutaneo (PCI) primario o ritardato.

Per ulteriori informazioni vedere paragrafo 5.1.

4.3 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

Adulti

Efient deve essere iniziato con una singola dose di carico di 60 mg e quindi continuato con 10 mg una volta al giorno. I pazienti che assumono Efient devono assumere anche acido acetilsalicilico (ASA) 75 mg - 325 mg al giorno.

In pazienti con sindrome coronarica acuta (ACS) sottoposti a intervento coronarico percutaneo, l'interruzione anticipata di qualsiasi farmaco antiaggregante piastrinico, incluso Efient, potrebbe portare a un aumentato rischio di trombosi, infarto miocardico o morte dovuta alla situazione patologica di base del paziente. Si raccomanda un trattamento di durata fino a 12 mesi, a meno che l'interruzione del trattamento con Efient sia clinicamente indicata (vedere paragrafi 4.4 e 5.1).

Pazienti di età ≥ 75 anni

L'impiego di Efient in pazienti di età ≥ 75 anni non è generalmente raccomandato. Se, dopo attenta valutazione del rapporto beneficio/rischio individuale da parte del medico che prescrive la terapia (vedere paragrafo 4.4), il trattamento con Efient viene ritenuto necessario in pazienti nella fascia di età ≥ 75 anni, allora dopo la dose di carico di 60 mg si dovrà prescrivere una dose di mantenimento ridotta pari a 5 mg. I pazienti di età ≥ 75 anni hanno una maggiore sensibilità al sanguinamento e una maggiore esposizione al metabolita attivo di prasugrel (vedere paragrafi 4.4, 4.8, 5.1 e 5.2). I dati a sostegno della dose di 5 mg si basano solamente su analisi farmacodinamiche / farmacocinetiche e

attualmente non esistono dati clinici sulla sicurezza di questa dose nei pazienti della fascia di età ≥ 75 anni.

Pazienti con peso corporeo <60 kg

Efient deve essere somministrato con una singola dose di carico di 60 mg seguita da una dose di 5 mg una volta al giorno. Una dose di mantenimento di 10 mg non è raccomandata. Ciò è dovuto ad un aumento dell'esposizione al metabolita attivo di prasugrel, e ad un aumento del rischio di sanguinamento nei pazienti con peso <60 kg che assumono una dose di 10 mg una volta al giorno in confronto a pazienti di peso ≥ 60 kg. L'efficacia e la sicurezza della dose da 5 mg non sono state stimate in prospettiva (vedere paragrafi 4.4, 4.8 e 5.2).

Disfunzione renale

Non è necessario alcun aggiustamento della dose per i pazienti con disfunzione renale, inclusi i pazienti con insufficienza renale terminale (vedere paragrafo 5.2). Esiste una limitata esperienza terapeutica in pazienti con disfunzione renale (vedere paragrafo 4.4).

Disfunzione epatica

Non è necessario alcun aggiustamento della dose nei soggetti con disfunzione epatica da lieve a moderata (classe Child-Pugh A e B) (vedere paragrafo 5.2). Esiste una limitata esperienza terapeutica in pazienti con disfunzione insufficienza epatica lieve e moderata (vedere paragrafo 4.4).

Bambini e adolescenti

L'uso di Efient non è raccomandato nei bambini al di sotto di 18 anni di età a causa della mancanza di dati sulla sicurezza ed efficacia.

Modo di somministrazione

Per uso orale. Efient può essere somministrato indipendentemente dall'assunzione di cibo. La somministrazione della dose di carico di 60 mg di prasugrel a digiuno può determinare un esordio più rapido dell'azione del medicinale (vedere paragrafo 5.2). Non schiacciare o rompere la compressa.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti.

Sanguinamento patologico in atto.

Storia clinica di ictus o di attacco ischemico transitorio (TIA).

Disfunzione epatica grave (classe Child-Pugh C).

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Rischio di sanguinamento

Nello studio clinico di fase 3 i criteri chiave di esclusione comprendevano un aumentato rischio di sanguinamento; anemia; piastrinopenia; una storia di reperti indicativi di patologia intracranica.

Pazienti con sindromi coronariche acute sottoposti a intervento coronarico percutaneo trattati con Efient e ASA hanno mostrato un aumentato rischio di sanguinamento maggiore e minore in accordo al sistema di classificazione TIMI.

Perciò, l'uso di Efient in pazienti con aumentato rischio di sanguinamento deve essere preso in considerazione solo quando i benefici in termini di prevenzione di eventi ischemici sono considerati essere superiori al rischio di sanguinamenti gravi. Questa precauzione si applica specialmente a pazienti:

- di età ≥ 75 anni (vedere sotto).
- con una propensione al sanguinamento (ad es. per un trauma recente, intervento chirurgico recente, per un sanguinamento gastrointestinale recente o ricorrente, o per patologia di ulcera peptica in atto)
- con peso corporeo <60 kg (vedere paragrafi 4.2 e 4.8). In questi pazienti la dose di mantenimento di 10 mg non è raccomandata. Deve essere somministrata una dose di mantenimento di 5 mg.
- in trattamento concomitante con medicinali che possono aumentare il rischio di sanguinamento, inclusi anticoagulanti orali, clopidogrel, farmaci anti-infiammatori non steroidei (FANS), e

fibrinolitici.

Per pazienti con sanguinamento in atto per cui è necessario invertire gli effetti farmacologici di Efient può essere appropriata la trasfusione di piastrine.

La somministrazione di Efient in pazienti di età ≥ 75 anni non è generalmente raccomandata e deve essere effettuata con cautela solo dopo che un'attenta valutazione individuale del rapporto beneficio/rischio da parte del medico che lo prescrive indichi che i benefici in termini di prevenzione di eventi ischemici sono superiori al rischio di sanguinamenti gravi. Nello studio clinico di fase 3 questi pazienti risultavano essere ad un maggiore rischio di sanguinamento, incluso sanguinamento mortale, in confronto a pazienti di età < 75 anni. Se necessaria, deve essere usata una dose di mantenimento più bassa, di 5 mg; la dose di mantenimento di 10 mg non è raccomandata (vedere paragrafi 4.2 e 4.8).

L'esperienza terapeutica con prasugrel è limitata nei pazienti con disfunzione renale (inclusi i pazienti con insufficienza renale terminale (end stage renal disease - ESRD)) e nei pazienti con disfunzione epatica di grado moderato. Questi pazienti possono avere un aumentato rischio di sanguinamento. Perciò, prasugrel deve essere usato con cautela in questi pazienti.

I pazienti devono essere avvertiti che quando assumono prasugrel (in associazione con ASA) fermare un sanguinamento potrebbe richiedere più tempo del solito e devono informare il medico di qualsiasi sanguinamento insolito (per sede o durata)

Intervento chirurgico

Prima di essere sottoposti ad eventuale intervento chirurgico e prima di assumere un nuovo medicinale i pazienti devono avvisare i medici e i dentisti che stanno assumendo prasugrel. Se un paziente deve sottoporsi ad intervento chirurgico elettivo e non si ritiene opportuna la presenza di un effetto antiplateletico, Efient deve essere sospeso almeno 7 giorni prima dell'intervento. Un'aumentata (di 3 volte) frequenza e gravità del sanguinamento può verificarsi in pazienti sottoposti a intervento CABG entro 7 giorni dall'interruzione di prasugrel (vedere paragrafo 4.8). I benefici e i rischi di prasugrel devono essere attentamente valutati in quei pazienti la cui anatomia coronarica non è stata definita ed è possibile un intervento di CABG urgente.

Ipersensibilità comprendente angioedema

Reazioni di ipersensibilità fra cui angioedema sono state riportate in pazienti in terapia con prasugrel, compresi pazienti con storia clinica di reazioni di ipersensibilità al clopidogrel. Si consiglia il monitoraggio dei segni di ipersensibilità in pazienti con storia nota di allergia alle tienopiridine (vedere paragrafo 4.8)

Porpora Trombotica Trombocitopenica (PTT)

PTT è stata riportata con l'uso di prasugrel. La PTT è una condizione grave che richiede un trattamento immediato.

Lattosio

I pazienti con rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, con deficit di Lattasi o malassorbimento di glucosio-galattosio non devono assumere Efient.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Warfarin: La somministrazione contemporanea di Efient e derivati cumarinici diversi dal warfarin non è stata studiata. A causa della possibilità di un aumentato rischio di sanguinamento, deve essere posta cautela nella somministrazione contemporanea di warfarin (o di altri derivati cumarinici) e di prasugrel (vedere paragrafo 4.4).

Farmaci anti-infiammatori non steroidei (FANS):

La somministrazione contemporanea di FANS per uso cronico non è stata studiata. A causa della possibilità di un aumentato rischio di sanguinamento, la somministrazione contemporanea di FANS per uso cronico (inclusi gli inibitori della COX-2) e Efient deve essere effettuata con cautela (vedere paragrafo 4.4).

Efient può essere somministrato in associazione con medicinali metabolizzati dagli enzimi del citocromo P450 (incluse le statine), o a medicinali che sono induttori o inibitori degli enzimi del citocromo P450. Efient può anche essere somministrato in associazione con ASA, eparina, digossina, e medicinali che innalzano il pH gastrico, inclusi gli inibitori di pompa protonica e gli H₂ bloccanti. Sebbene non sia stato oggetto di specifici studi di interazione, Efient è stato somministrato nello studio clinico di fase 3 in associazione con eparina a basso peso molecolare, bivalirudina, e inibitori di GP IIb/IIIa (non sono disponibili informazioni relativamente al tipo di inibitore della GP IIb/IIIa utilizzato) senza evidenza di interazioni avverse clinicamente significative.

Effetti di altri medicinali su Efient:

Acido acetilsalicilico: Efient deve essere somministrato in associazione con ASA. Sebbene sia possibile un'interazione farmacodinamica con ASA con conseguente aumento del rischio di sanguinamento, la dimostrazione dell'efficacia e sicurezza di prasugrel proviene da pazienti trattati in associazione con ASA.

Eparina: Una singola dose endovenosa in bolo di eparina non frazionata (100 U/kg) non ha alterato significativamente l'inibizione dell'aggregazione piastrinica mediata da prasugrel. Ugualmente, prasugrel non ha alterato significativamente l'effetto dell'eparina sui parametri della coagulazione. Pertanto, entrambi i medicinali possono essere somministrati in associazione. Un aumentato rischio di sanguinamento è possibile quando Efient è somministrato in associazione con eparina.

Statine: L'atorvastatina (80 mg al giorno) non ha alterato l'attività farmacodinamica di prasugrel né la sua inibizione dell'aggregazione piastrinica. Pertanto non si ritiene che le statine substrato del CYP3A abbiano un effetto sulla farmacocinetica di prasugrel o sulla sua inibizione dell'aggregazione piastrinica.

Medicinali che innalzano il pH gastrico: La somministrazione contemporanea giornaliera di ranitidina (un bloccante H₂) o del lansoprazolo (un inibitore di pompa protonica) non hanno modificato l'AUC e il T_{max} del metabolita attivo di prasugrel, ma hanno diminuito la C_{max} del 14% e del 29%, rispettivamente. Nello studio clinico di fase 3, Efient è stato somministrato indipendentemente dalla somministrazione contemporanea di un inibitore di pompa protonica o di un bloccante H₂. La somministrazione della dose di carico di 60 mg di prasugrel senza l'uso concomitante di inibitori di pompa protonica può determinare un esordio più rapido dell'azione del farmaco.

Inibitori del CYP3A: Chetoconazolo (400 mg al giorno), un potente e selettivo inibitore del CYP3A4 e del CYP3A5, non ha modificato l'inibizione dell'aggregazione piastrinica mediata da prasugrel o l'AUC e la T_{max} del metabolita attivo di prasugrel, ma ha ridotto la C_{max} dal 34% al 46%. Pertanto, gli inibitori del CYP3A quali antifungini azolici, inibitori dell'HIV proteasi, claritromicina, telitromicina, verapamil, diltiazem, indinavir, ciprofloxacina, e succo di pompelmo non sono attesi avere un effetto significativo sulla farmacocinetica del metabolita attivo.

Induttori del citocromo P450: Rifampicina (600 mg al giorno), un potente induttore del CYP3A e del CYP2B6, nonché induttore del CYP2C9, CYP2C19, e CYP2C8, non ha alterato significativamente la farmacocinetica del prasugrel. Perciò, gli induttori conosciuti del CYP3A quali rifampicina, carbamazepina, e altri induttori dei citocromi P450 non sono attesi avere un effetto significativo sulla farmacocinetica del metabolita attivo.

Effetti di Efient su altri medicinali:

Digossina: Prasugrel non ha effetti clinicamente significativi sulla farmacocinetica della digossina.

Medicinali metabolizzati dal CYP2C9: Prasugrel non ha inibito il CYP2C9, poichè non ha influenzato la farmacocinetica del warfarin-S. A causa di un potenziale aumento di rischio di sanguinamento, deve essere posta cautela nel somministrare warfarin e Efient in associazione (vedere paragrafo 4.4).

Medicinali metabolizzati dal CYP2B6: Prasugrel è un debole inibitore del CYP2B6. In soggetti sani, prasugrel ha ridotto del 23% l'esposizione all'idrossibupropione, un metabolita del bupropione CYP2B6-mediato. E' probabile che questo effetto costituisca un elemento di preoccupazione clinica solo quando prasugrel è somministrato in associazione con medicinali per i quali il CYP2B6 è l'unica via metabolica e che hanno una limitata finestra terapeutica (ad es. la ciclofosfamide, l'efavirenz).

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Non sono stati effettuati studi clinici su donne in stato di gravidanza o durante il periodo di allattamento al seno.

Gli studi su animali non indicano effetti dannosi diretti su gravidanza, sviluppo embrionale/fetale, parto o sviluppo post-natale (vedere paragrafo 5.3). Poichè gli studi sulla attività riproduttiva condotti su animali non sono sempre predittivi degli effetti sull'uomo, Efient deve essere usato in gravidanza solo se il potenziale beneficio giustifica il potenziale rischio per il feto.

Non è noto se prasugrel viene eliminato nel latte materno. Studi condotti su animali hanno evidenziato l'eliminazione di prasugrel nel latte materno. L'uso di prasugrel durante l'allattamento al seno non è raccomandato.

Prasugrel non ha avuto effetti sulla fertilità maschile e femminile dei ratti esposti a dosi orali fino a 240 volte la dose giornaliera di mantenimento raccomandata per l'uomo (valutata in mg/m²).

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Non sono stati effettuati studi sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari. Si ritiene che Prasugrel non alteri o alteri in modo trascurabile la capacità di guidare veicoli o di usare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

a. Sommario del profilo di sicurezza

La sicurezza in pazienti con sindrome coronarica acuta sottoposti a intervento coronarico percutaneo sono stati valutati in uno studio clinico controllato verso clopidogrel (TRITON) nel quale 6.741 pazienti sono stati trattati con prasugrel (con una dose di carico di 60 mg e una dose di mantenimento di 10 mg al giorno) per una mediana di 14,5 mesi (5.802 pazienti sono stati trattati per più di 6 mesi, 4.136 pazienti sono stati trattati per più di 1 anno). La percentuale di interruzione del trattamento con il medicinale in studio a causa di eventi avversi è stata del 7,2% per il prasugrel e del 6,3% per il clopidogrel. Di questi, il sanguinamento è stato, per entrambi i medicinali, la più comune reazione avversa che ha portato ad interruzione del trattamento con il medicinale di studio (2,5% per prasugrel e 1,4% per clopidogrel).

Sanguinamento

Sanguinamento non correlato a intervento di bypass coronarico (CABG)

Nello studio TRITON, la frequenza dei pazienti che hanno presentato un episodio di sanguinamento non correlato a intervento di bypass coronarico (CABG) è mostrata nella Tabella 1. L'incidenza di sanguinamenti maggiori (secondo le definizioni TIMI) non correlati a intervento di bypass coronarico (CABG), inclusi quelli a rischio di morte e quelli mortali, così come quella di sanguinamenti minori (secondo le definizioni TIMI), è stata statisticamente significativamente più alta nei soggetti trattati con prasugrel in confronto ai soggetti trattati con clopidogrel sia nella popolazione UA/NSTEMI che nell'intera popolazione di ACS. Non è stata osservata alcuna differenza significativa nella popolazione STEMI. La sede più comune di sanguinamento spontaneo è stata il tratto gastrointestinale (1,7% con prasugrel e 1,3% con clopidogrel); la sede più comune di sanguinamento indotto è stata la sede di accesso arterioso (1,3% con prasugrel e 1,2% con clopidogrel).

Tabella 1: Incidenza di sanguinamento non correlato a intervento di bypass coronarico (CABG)^a (% di Pazienti)

Evento	Intera popolazione di ACS		Popolazione UA/NSTEMI		Popolazione STEMI	
	Prasugrel ^b +ASA (N = 6.741)	Clopidogrel ^b +ASA (N = 6.716)	Prasugrel ^b +ASA (N = 5.001)	Clopidogrel ^b +ASA (N = 4.980)	Prasugrel ^b +ASA (N = 1.740)	Clopidogrel ^b +ASA (N = 1.736)
Sanguinamento maggiore (TIMI) ^c	2,2	1,7	2,2	1,6	2,2	2,0
A rischio di morte ^d	1,3	0,8	1,3	0,8	1,2	1,0
Mortale	0,3	0,1	0,3	0,1	0,4	0,1
ICH ^e sintomatica	0,3	0,3	0,3	0,3	0,2	0,2
Che ha richiesto medicinali inotropi	0,3	0,1	0,3	0,1	0,3	0,2
Che ha richiesto intervento chirurgico	0,3	0,3	0,3	0,3	0,1	0,2
Che ha richiesto trasfusione (≥4 unità)	0,7	0,5	0,6	0,3	0,8	0,8
Sanguinamento minore (TIMI) ^f	2,4	1,9	2,3	1,6	2,7	2,6

a Eventi definiti dai criteri del Gruppo di Studio Trombolisi nell'Infarto Miocardico (TIMI) sottoposti a valutazione centralizzata.

b Altre terapie standard sono state somministrate come appropriato.

c Qualsiasi emorragia intracranica o qualsiasi sanguinamento clinicamente evidente associato ad una diminuzione dell'emoglobina ≥5 g/dl.

d Il sanguinamento a rischio di morte è un sottogruppo del sanguinamento maggiore (secondo le definizioni TIMI) e include le tipologie sotto elencate. I pazienti possono essere contati in più di una riga.

e ICH=emorragia intracranica.

f Sanguinamento clinicamente evidente associato ad una diminuzione dell'emoglobina ≥3 g/dl ma <5 g/dl.

Pazienti di età ≥ 75 anni

Nello studio clinico di fase 3, le percentuali di sanguinamento maggiore o minore (TIMI) non correlato a intervento di bypass coronarico (CABG) per i pazienti nei due gruppi di età sono state le seguenti:

Età	Prasugrel	Clopidogrel
≥75 anni (N=1.785)	9,0% (1,0% mortale)	6,9% (0,1% mortale)
<75 anni (N=11.672)	3,8% (0,2% mortale)	2,9% (0,1% mortale)

Pazienti con peso corporeo < 60 kg

Nello studio clinico di fase 3, le percentuali di sanguinamento maggiore o minore (TIMI) non correlato a intervento di bypass coronarico (CABG) per i pazienti nei due gruppi di peso corporeo sono state le seguenti:

Peso	Prasugrel	Clopidogrel
<60 kg (N=664)	10,1% (0% mortale)	6,5% (0,3% mortale)
≥60 kg (N=12672)	4,2% (0,3% mortale)	3,3% (0,1% mortale)

In pazienti con peso ≥60 kg ed età <75 anni, le percentuali di sanguinamento maggiore o minore (TIMI) non correlato a intervento di bypass coronarico (CABG) sono state il 3,6% per prasugrel e il 2,8% per clopidogrel; le percentuali per il sanguinamento mortale sono state lo 0,2% per prasugrel e lo 0,1% per clopidogrel.

Sanguinamento correlato a intervento di bypass coronarico (CABG)

Nello studio clinico di fase 3, 437 pazienti sono stati sottoposti a intervento di bypass coronarico (CABG). Di questi pazienti, la percentuale di sanguinamento maggiore o minore (TIMI) correlato a intervento di bypass coronarico (CABG) è stata il 14,1% per il gruppo di prasugrel e il 4,5% per il gruppo del clopidogrel. Il rischio più alto per episodi di sanguinamento in soggetti trattati con prasugrel è perdurato fino a 7 giorni dalla dose più recente del medicinale di studio. Per i pazienti che hanno ricevuto la loro tienopiridina entro 3 giorni prima dell'intervento di bypass coronarico (CABG), le percentuali di sanguinamento maggiore o minore (TIMI) sono state il 26,7% (12 di 45 pazienti) nel gruppo del prasugrel, in confronto al 5,0% (3 di 60 pazienti) nel gruppo del clopidogrel. Per i pazienti che hanno ricevuto la loro ultima dose di tienopiridina entro da 4 a 7 giorni prima dell'intervento di bypass coronarico (CABG), le frequenze si sono ridotte all'11,3% (9 di 80 pazienti) nel gruppo del prasugrel e al 3,4% (3 di 89 pazienti) nel gruppo del clopidogrel. Oltre 7 giorni dopo l'interruzione del medicinale, le percentuali osservate di sanguinamento correlato a intervento di bypass coronarico (CABG) sono risultate simili tra i 2 gruppi di trattamento (vedere paragrafo 4.4).

b. Tabella riassuntiva delle reazioni avverse

La tabella 2 riassume le reazioni avverse di tipo emorragico e non-emorragico nello studio TRITON, o da segnalazioni spontanee, classificate secondo frequenza e per sistemi e organi. La loro frequenza è definita utilizzando le seguenti convenzioni:

Molto comune (≥ 1/10); comune (≥ 1/100, < 1/10); non comune (≥ 1/1000, ≤ 1/100);

raro (≥ 1/10.000, ≤ 1/1.000); molto raro (≤ 1/10.000); non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

Tabella 2: Reazioni avverse di tipo emorragico e Non-emorragico

Classificazione per Sistemi e Organi	Comune	Non comune	Raro	Non nota
Patologie del sistema emolinfopoietico	Anemia		Trombocitopenia	Porpora trombotica trombocitopenica (PTT) – vedere paragrafo 4.4
Disturbi del sistema immunitario		Ipersensibilità comprendente angioedema		
Patologie dell'occhio		Emorragia oculare		
Patologie vascolari	Ematoma			
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	Epistassi	Emottisi		

<i>Patologie gastrointestinali</i>	Emorragia gastrointestinale	Emorragia retroperitoneale Emorragia rettale Ematocrazia Sanguinamento gengivale		
<i>Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo</i>	Eruzione cutanea Ecchimosi			
<i>Patologie renali e urinarie</i>	Ematuria			
<i>Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione</i>	Ematoma nella sede di iniezione vascolare Emorragia in corrispondenza della sede di iniezione			
<i>Traumatismo, avvelenamento e complicazioni da procedura</i>	Contusione	Emorragia post-procedurale	Ematoma sottocutaneo	

In pazienti con o senza una storia clinica di attacco ischemico transitorio (TIA) o ictus, l'incidenza dell'ictus nello studio di fase 3 è stata la seguente (vedere paragrafo 4.4):

Storia clinica di TIA o ictus	Prasugrel	Clopidogrel
Si (N=518)	6,5% (2,3% ICH*)	1,2% (0% ICH*)
No (N=13.090)	0,9% (0,2% ICH*)	1,0% (0,3% ICH*)

* ICH=emorragia intracranica.

4.9 Sovradosaggio

Il sovradosaggio di Efixent può portare ad un prolungamento del tempo di sanguinamento e a conseguenti complicazioni emorragiche. Non esistono informazioni sull'annullamento dell'attività farmacologica di prasugrel; tuttavia, quando fosse richiesta una rapida correzione del prolungamento del tempo di sanguinamento, può essere presa in considerazione una trasfusione di piastrine o di altri prodotti ematici.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Antiaggreganti piastrinici, esclusa l'eparina, codice ATC: B01AC22.

Effetti farmacodinamici

Prasugrel è un inibitore dell'attivazione e aggregazione piastrinica che agisce tramite il legame irreversibile del suo metabolita attivo ai recettori piastrinici ADP della classe P2Y₁₂. Poiché le piastrine intervengono in fase iniziale e/o evolutiva delle complicanze trombotiche della malattia aterosclerotica, l'inibizione della funzione piastrinica può comportare una riduzione della frequenza di eventi cardiovascolari come la morte, l'infarto del miocardio, o l'ictus.

Dopo una dose di carico di prasugrel di 60 mg, l'inibizione dell'aggregazione piastrinica indotta dall'ADP si verifica a 15 minuti con 5 µM di ADP ed a 30 minuti con 20 µM di ADP. L'inibizione massima dell'aggregazione piastrinica indotta da ADP ottenuta con prasugrel è dell'83% con 5 µM di ADP e del 79% con 20 µM di ADP, in entrambi i casi con l'89% di soggetti sani e pazienti con aterosclerosi stabile che hanno raggiunto almeno il 50% di inibizione dell'aggregazione piastrinica entro 1 ora. L'inibizione dell'aggregazione piastrinica ottenuta con Prasugrel mostra una ridotta

variabilità inter- (9%) e intra-individuale (12%) sia con 5 μ M che con 20 μ M di ADP. L'inibizione media dell'aggregazione piastrinica all'equilibrio è stata del 74% e del 69%, con 5 μ M di ADP e 20 μ M di ADP rispettivamente, ed è stata raggiunta dopo un periodo da 3 a 5 giorni di somministrazione di una dose di mantenimento di 10 mg di prasugrel preceduta da una dose di carico di 60 mg. Oltre il 98% dei soggetti ha avuto una inibizione dell'aggregazione piastrinica \geq 20% durante il dosaggio di mantenimento.

Dopo trattamento l'aggregazione piastrinica è ritornata gradualmente ai valori basali in un periodo di tempo da 7 a 9 giorni dopo la somministrazione di una singola dose di carico di prasugrel di 60 mg e in 5 giorni dopo la sospensione del dosaggio di mantenimento all'equilibrio.

Clopidogrel: Dopo somministrazione di 75 mg di clopidogrel una volta al giorno per 10 giorni, 40 soggetti sani sono stati passati ad un trattamento con prasugrel 10 mg una volta al giorno, con o senza una dose di carico di 60 mg. Con prasugrel è stata osservata una inibizione dell'aggregazione piastrinica simile o più alta. Il passaggio diretto ad una dose di carico di 60 mg di prasugrel ha determinato un più rapido esordio di una maggiore inibizione piastrinica. Dopo somministrazione di una dose di carico di 900 mg di clopidogrel (in associazione con ASA), 56 soggetti con ACS sono stati trattati per 14 giorni con prasugrel 10 mg una volta al giorno o con clopidogrel 150 mg una volta al giorno, sono poi stati sottoposti a un cambio di trattamento, con clopidogrel 150 mg o prasugrel 10 mg per altri 14 giorni rispettivamente ("switch"). Il valore maggiore di inibizione dell'aggregazione piastrinica è stato osservato nei pazienti passati a prasugrel 10 mg in confronto a quelli trattati con clopidogrel 150 mg. Non sono disponibili dati riguardo al passaggio da una dose di carico di clopidogrel direttamente ad una dose di carico di prasugrel.

Efficacia e sicurezza nella sindrome coronarica acuta

Nello studio di fase 3 TRITON, Efient (prasugrel) è stato confrontato con clopidogrel, entrambi somministrati in associazione con ASA ed altre terapie standard. TRITON è uno studio multicentrico internazionale, randomizzato, in doppio cieco, a gruppi paralleli, effettuato su 13.608 pazienti. I pazienti erano affetti da ACS con UA e NSTEMI a rischio da moderato a elevato o STEMI e sono stati gestiti con PCI.

I pazienti con UA/NSTEMI entro 72 ore dalla comparsa dei sintomi o con STEMI da 12 ore a 14 giorni dalla comparsa dei sintomi sono stati randomizzati dopo conoscenza dell'anatomia del circolo coronarico. I pazienti con STEMI entro 12 ore dalla comparsa dei sintomi e programmati per una PCI primaria potevano essere randomizzati senza conoscenza del quadro coronarico. In tutti i pazienti, la dose di carico poteva essere somministrata in qualsiasi momento a partire dalla randomizzazione fino a 1 ora dopo che il paziente aveva lasciato il laboratorio dove aveva avuto luogo il cateterismo cardiaco.

I pazienti randomizzati a ricevere prasugrel (una dose di carico di 60 mg seguita da 10 mg una volta al giorno) o clopidogrel (una dose di carico di 300 mg seguita da 75 mg una volta al giorno) sono stati trattati per un tempo mediano di 14,5 mesi (per un tempo massimo di 15 mesi con un minimo di follow-up a 6 mesi). I pazienti hanno ricevuto anche ASA (da 75 mg a 325 mg una volta al giorno). L'uso di una qualsiasi tienopiridina nei 5 giorni precedenti l'arruolamento è stato un criterio di esclusione. Altre terapie, così come l'eparina e gli inibitori della GPIIb/IIIa, sono stati somministrati a discrezione del medico. Circa il 40% dei pazienti (in ogni gruppo di trattamento) aveva ricevuto gli inibitori della GPIIb/IIIa quale supporto alla PCI (non sono disponibili informazioni sul tipo di inibitore della GP IIb/IIIa usato). Circa il 98% dei pazienti (in ogni gruppo di trattamento) aveva ricevuto direttamente antitrombine (eparina, eparina a basso peso molecolare, bivalirudina, od altro medicinale) quale supporto alla PCI.

La misura primaria del risultato dello studio è stata il tempo al verificarsi del primo evento di morte cardiovascolare (CV), di infarto del miocardio (MI) non mortale, o di ictus non mortale. L'analisi dell'obiettivo composito nell'intera popolazione di ACS (comprendente i gruppi UA/NSTEMI e STEMI) è stata subordinata alla dimostrazione della superiorità statistica di prasugrel nei confronti di clopidogrel nel gruppo UA/NSTEMI ($p < 0.05$).

Popolazione complessiva di ACS: Efient ha dimostrato una efficacia superiore rispetto a clopidogrel nel ridurre l'obiettivo composito primario così come gli obiettivi secondari pre-specificati, inclusa la trombosi dello stent (vedere Tabella 3). Il beneficio di prasugrel si è reso evidente entro i primi 3 giorni ed è continuato fino al termine dello studio. L'efficacia superiore è stata accompagnata da un aumento dei sanguinamenti maggiori (vedere paragrafi 4.4 and 4.8). La popolazione dei pazienti era per il 92% di razza caucasica, con il 26% di donne e il 39% di età ≥ 65 anni. I benefici collegati a prasugrel sono risultati indipendenti dall'utilizzo di altre terapie cardiovascolari in acuto e a lungo termine, fra cui eparina/eparina a basso peso molecolare, bivalirudina, gli inibitori endovenosi della GPIIb/IIIa, i medicinali che abbassano i lipidi, i beta-bloccanti e gli inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina. L'efficacia di prasugrel è risultata indipendente dalle dosi di ASA (75-325 mg una volta al giorno). L'uso di anticoagulanti orali, di medicinali antiplastrinici al di fuori di quelli in studio e di FANS per uso cronico non è stato consentito nello studio TRITON. Nella popolazione di ACS complessiva, prasugrel si è associato a una incidenza più bassa di morte CV, di IMA non mortale, e di ictus non mortale rispetto a clopidogrel, indipendentemente dalle caratteristiche basali quali età, sesso, peso corporeo, regione geografica, uso degli inibitori della GPIIb/IIIa, e tipo di stent. Il beneficio è stato principalmente dovuto a una significativa riduzione dei casi di IMA non mortale (vedere Tabella 3). I diabetici hanno presentato riduzioni significative degli obiettivi compositi primario e di tutti i secondari.

Il beneficio di prasugrel osservato in pazienti di età ≥ 75 anni è risultato minore di quello osservato in pazienti di età < 75 anni. I pazienti di età ≥ 75 anni sono risultati a maggior rischio di sanguinamenti, fatali compresi (vedere paragrafi 4.2, 4.4 e 4.8). I pazienti di età ≥ 75 anni in cui il beneficio con prasugrel è risultato più evidente hanno compreso quelli con diabete, STEMI, maggior rischio di trombosi dello stent o eventi ricorrenti.

Pazienti con una storia di TIA o con una storia di attacco ischemico risalente a oltre 3 mesi prima della terapia con prasugrel non presentavano una riduzione dell'obiettivo composito primario.

Tabella 3: Pazienti con esiti clinici nell'analisi primaria dello studio TRITON

Esiti clinici	Prasugrel + ASA	Clopidogrel + ASA	Hazard Ratio (HR) (95% CI)	p-value
Intera popolazione di ACS	(N = 6.813)	(N = 6.795)		
	%	%		
Obiettivo primario composito Morte cardiovascolare (CV), IMA non mortale e ictus non mortale	9,4	11,5	0.812 (0.732, 0.902)	< 0.001
Esiti clinici primari individuali				
morte CV	2,0	2,2	0.886 (0.701, 1.118)	0.307
IMA non mortale	7,0	9,1	0.757 (0.672, 0.853)	< 0.001
Ictus non mortale	0,9	0,9	1.016 (0.712, 1.451)	0.930
UA/NSTEMI	(N = 5.044)	(N = 5.030)		
	%	%		
Obiettivo primario composito Morte CV, IMA non mortale e ictus non mortale	9,3	11,2	0.820 (0.726, 0.927)	0.002
morte CV	1,8	1,8	0.979 (0.732, 1.309)	0.885
IMA non mortale	7,1	9,2	0.761 (0.663, 0.873)	< 0.001
Ictus non mortale	0,8	0,8	0.979 (0.633, 1.513)	0.922
STEMI	(N = 1.769)	(N = 1.765)		
	%	%		
Obiettivo primario composito Morte CV, IMA non mortale, e ictus non mortale	9,8	12,2	0.793 (0.649, 0.968)	0.019
morte CV	2,4	3,3	0.738 (0.497, 1.094)	0.129
IMA non mortale	6,7	8,8	0.746 (0.588, 0.948)	0.016
Ictus non mortale	1,2	1,1	1.097 (0.590, 2.040)	0.770

Nella popolazione complessiva di ACS, l'analisi di ognuno degli obiettivi secondari ha dimostrato un beneficio significativo ($p < 0.001$) di prasugrel rispetto a clopidogrel. Questi includevano una trombosi dello stent definita o probabile al termine dello studio (0,9% vs. 1,8%; HR 0.498; CI 0.364, 0.683); morte CV, IMA non mortale, e una rivascolarizzazione urgente del vaso originariamente trattato a 30 giorni (5,9% vs. 7,4%; HR 0.784; CI 0.688, 0.894); morte per tutte le cause, IMA non mortale, e ictus non mortale fino al termine dello studio (10,2% vs. 12,1%; HR 0.831; CI 0.751, 0.919); morte CV, IMA non mortale, ictus non mortale o riospedalizzazione per evento cardiaco ischemico fino al termine dello studio (11,7% vs. 13,8%; HR 0.838; CI 0.762, 0.921). L'analisi della morte per tutte le cause non ha mostrato alcuna differenza significativa tra prasugrel e clopidogrel nella popolazione ACS complessiva, (2.76% vs 2.90%) nella popolazione UA/NSTEMI (2.58% vs 2.41%) e nella popolazione STEMI (3.28% vs 4.31%).

Prasugrel si è associato a una riduzione del 50% nella trombosi dello stent durante il periodo di follow-up di 15 mesi. La riduzione nella trombosi dello stent con Efient è stata osservata sia precocemente che oltre i 30 giorni, sia per gli stent metallici che per quelli medicati.

In un'analisi dei pazienti che sono sopravvissuti ad un evento ischemico, prasugrel si è associato a una riduzione dell'incidenza dei successivi eventi dell'obiettivo primario (7,8% con prasugrel vs. 11,9% con clopidogrel).

Sebbene il sanguinamento sia risultato aumentato con prasugrel, un'analisi dell'obiettivo composito costituito da morte per tutte le cause, infarto del miocardio non mortale, ictus non mortale e sanguinamento maggiore secondo TIMI non correlato a CABG è risultata favorevole per Efient in confronto a clopidogrel (HR 0.87; 95% CI, da 0.79 a 0.95; $p=0.004$). Nello studio TRITON, ogni 1.000 pazienti trattati con Efient, ci sono stati 22 pazienti in meno con infarto del miocardio, e 5 in più con sanguinamenti maggiori secondo TIMI non correlati a CABG, in confronto ai pazienti trattati con clopidogrel.

I risultati di uno studio di farmacodinamica/farmacogenomica in 720 pazienti asiatici ACS sottoposti a PCI hanno dimostrato che si ottengono maggiori livelli di inibizione piastrinica con prasugrel rispetto a clopidogrel, e che prasugrel 60 mg come dose di carico/10 mg come dose di mantenimento è un regime di dosaggio appropriato nei soggetti asiatici che pesano almeno 60 kg e hanno un'età inferiore ai 75 anni(vedere paragrafo 4.2).

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Prasugrel è un profarmaco ed è rapidamente metabolizzato *in vivo* ad un metabolita attivo e a metaboliti inattivi. L'esposizione al metabolita attivo (AUC) ha una variabilità tra soggetti (27%) ed entro i soggetti (19%) da moderata a bassa. La farmacocinetica di prasugrel è simile in soggetti sani, pazienti con aterosclerosi stabile, e pazienti sottoposti a intervento coronarico percutaneo.

Assorbimento

L'assorbimento e il metabolismo del prasugrel sono rapidi, con un picco di concentrazione plasmatica (C_{max}) del metabolita attivo raggiunto approssimativamente in 30 minuti. L'esposizione al metabolita attivo (AUC) aumenta proporzionalmente nell'ambito della dose terapeutica. In uno studio su soggetti sani, l'AUC del metabolita attivo non è stata alterata da un pasto ad elevato contenuto di grassi e calorie, ma la C_{max} è risultata ridotta del 49% ed il tempo necessario a raggiungere la C_{max} (T_{max}) è aumentato da 0,5 a 1,5 ore. Nello studio TRITON, Efient era somministrato indipendentemente dall'assunzione di cibo. Pertanto Efient può essere somministrato indipendentemente dall'assunzione di cibo; comunque, la somministrazione della dose di carico di prasugrel a digiuno può dare luogo ad un più rapido inizio d'azione (vedere paragrafo 4.2).

Distribuzione

Il metabolita attivo che si lega all'albumina serica umana (soluzione tampone al 4%) era il 98%.

Metabolismo

Prasugrel non appare nel plasma a seguito di somministrazione orale. E' rapidamente idrolizzato nell'intestino a tiolactone, che viene poi convertito al metabolita attivo con un singolo passaggio metabolico dal citocromo P450, principalmente dal CYP3A4 e dal CYP2B6 e in minor misura dal CYP2C9 e dal CYP2C19. Il metabolita attivo è successivamente metabolizzato a due composti inattivi mediante S -metilazione o coniugazione con la cisteina.

Nei soggetti sani, nei pazienti con aterosclerosi stabile e nei pazienti con ACS che hanno assunto Efient, non c'è stato alcun effetto rilevante della variazione genetica del CYP3A5, CYP2B6, CYP2C9, o CYP2C19 sulla farmacocinetica del prasugrel o sulla sua inibizione dell'aggregazione piastrinica.

Eliminazione

Approssimativamente il 68% della dose di prasugrel è eliminata nelle urine e il 27% nelle feci, sotto forma di metaboliti inattivi. Il metabolita attivo ha una emivita di eliminazione di circa 7,4 ore (dalle 2 alle 15 ore).

Particolari popolazioni:

Anziani: In uno studio su soggetti sani di età compresa tra i 20 e gli 80 anni, l'età non ha avuto alcun effetto significativo sulla farmacocinetica del prasugrel o sulla inibizione dell'aggregazione piastrinica da esso prodotta. Nell'ampio studio clinico di fase 3, l'esposizione al metabolita attivo (AUC) è stata più alta del 19% nei pazienti molto anziani (età ≥ 75 anni) in confronto ai soggetti di età < 75 anni. Prasugrel deve essere usato con cautela nei pazienti di età ≥ 75 anni a causa del potenziale rischio di sanguinamento in questa popolazione (vedere paragrafi 4.2 e 4.4).

Disfunzione epatica: Non è necessario nessun aggiustamento della dose per i pazienti con alterazione della funzionalità epatica da lieve a moderata (classe Child-Pugh A o B). La farmacocinetica di prasugrel e la sua inibizione dell'aggregazione piastrinica sono risultate simili nei soggetti con alterazione della funzionalità epatica da lieve a moderata in confronto ai soggetti sani. Non sono state studiate farmacocinetica e farmacodinamica di prasugrel nei pazienti con alterazione grave della funzionalità epatica. Prasugrel non deve essere usato nei pazienti con disfunzione epatica grave (vedere paragrafo 4.3).

Disfunzione renale: Non è necessario nessun aggiustamento della dose per i pazienti con disfunzione renale, inclusi i pazienti con insufficienza renale terminale (end stage renal disease - ESRD). La farmacocinetica di prasugrel e la sua inibizione dell'aggregazione piastrinica sono simili nei pazienti con disfunzione renale moderata (velocità di filtrazione glomerulare (GFR) $30- < 50$ ml/min/1,73m²) e nei soggetti sani. L'inibizione dell'aggregazione piastrinica mediata da prasugrel è risultata simile anche nei pazienti con ESRD con necessità di emodialisi in confronto ai soggetti sani, sebbene la C_{max} e la AUC del metabolita attivo è diminuita rispettivamente del 51% e del 42%, nei pazienti con ESRD.

Peso corporeo: L'esposizione al metabolita attivo (AUC) del prasugrel è approssimativamente dal 30 al 40% più alta nei soggetti sani e nei pazienti con un peso corporeo < 60 kg in confronto a quelli che pesano ≥ 60 kg. Prasugrel deve essere usato con cautela nei pazienti con un peso corporeo < 60 kg a causa del potenziale rischio di sanguinamento in questa popolazione (vedere paragrafo 4.4).

Etnia: In studi di farmacologia clinica, dopo l'aggiustamento per il peso corporeo, l'AUC del metabolita attivo è stata più alta approssimativamente del 19% in soggetti Cinesi, Giapponesi, e Coreani in confronto a quella dei Caucasic, principalmente in relazione alla più alta esposizione nei soggetti Asiatici con peso corporeo < 60 kg. Non c'è nessuna differenza nell'esposizione tra i soggetti Cinesi, Giapponesi, e Coreani. L'esposizione nei soggetti di origine Africana e Ispanica è comparabile a quella dei Caucasic. Non è raccomandato nessun aggiustamento della dose sulla base della sola etnia.

Sesso: Nei soggetti sani e nei pazienti, la farmacocinetica di prasugrel nelle donne e negli uomini è simile.

Bambini e adolescenti: La farmacocinetica e la farmacodinamica di prasugrel non è stata valutata nella popolazione pediatrica (vedere paragrafo 4.2).

5.3 Dati preclinici di sicurezza

I dati non clinici non hanno rilevato un rischio speciale per l'uomo sulla base di studi convenzionali di farmacologia di sicurezza, tossicità a dose ripetuta, genotossicità, potenziale cancerogeno, o tossicità per la riproduzione. Gli effetti negli studi non-clinici sono stati osservati solo ad esposizioni considerate sufficientemente al di sopra della massima esposizione umana indicando una bassa rilevanza per l'uso clinico.

Studi tossicologici sullo sviluppo embrio-fetale in ratti e conigli non hanno mostrato evidenza di malformazioni causate dal prasugrel. Ad una dose molto alta (> 240 volte la dose umana giornaliera di mantenimento raccomandata espressa in mg/m²) che ha causato effetti sul peso corporeo materno e/o sul consumo di cibo, c'è stata una lieve diminuzione del peso corporeo nella prole (rispetto ai controlli). In studi pre- e post-natali su ratti, il trattamento materno non ha avuto effetto sullo sviluppo comportamentale o riproduttivo della prole a dosi fino ad una esposizione 240 volte la dose umana giornaliera di mantenimento raccomandata (espressa in mg/m²).

Nessun tumore correlato al composto è stato osservato in uno studio di 2 anni su ratti con esposizioni al prasugrel che variavano da maggiori di 75 volte le esposizioni terapeutiche raccomandate nell'uomo (in base alle esposizioni plasmatiche nell'uomo al metabolita attivo e ai metaboliti umani principali in circolazione). In topi esposti per 2 anni ad alte dosi (> 75 volte l'esposizione nell'uomo) c'è stata un' aumentata incidenza di tumori (adenomi epatocellulari), ma questo è stato considerato secondario all' induzione enzimatica indotta da prasugrel. L' associazione, specifica nei roditori, di tumori epatici e induzione enzimatica indotta da farmaci è ben documentata in letteratura. L' aumento dei tumori epatici con la somministrazione di prasugrel nei topi non è considerata un rischio rilevante per l'uomo.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Nucleo della compressa:

Cellulosa microcristallina

Mannitolo (E421)

Croscarmellosa sodica

Ipromellosa (E464)

Magnesio stearato

Rivestimento:

Lattosio monoidrato

Ipromellosa (E464)

Biossido di titanio (E171)

Triacetina (E1518)

Ferro ossido rosso (E172)

Ferro ossido giallo (E172)

Talco

6.2 Incompatibilità

Non applicabile.

6.3 Periodo di validità

2 anni.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede alcuna temperatura particolare di conservazione. Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dall'aria e dall'umidità.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Blister di alluminio in astucci di 14, 28, 30, 30 (x1), 56, 84, 90 (x1) e 98 compresse. E' possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Nessuna istruzione particolare.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Eli Lilly Nederland BV, Grootslag 1-5, NL-3991 RA Houten, Paesi Bassi.

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/08/503/008
EU/1/08/503/009
EU/1/08/503/010
EU/1/08/503/011
EU/1/08/503/012
EU/1/08/503/013
EU/1/08/503/014
EU/1/08/503/016

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/ RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

25 Febbraio 2009

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

{MM/YYYY}

ALLEGATO II

- A. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALLA
PRODUZIONE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI
LOTTI**

- B. CONDIZIONI DELL'AUTORIZZAZIONE
ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

A. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALLA PRODUZIONE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI

Nome ed indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti

Lilly S.A.
Avda de la Industria 30
E-28108 Alcobendas (Madrid)
Spain

B. CONDIZIONI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

• CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E DI UTILIZZAZIONE IMPOSTE AL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

• CONDIZIONI O RESTRIZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio provvede a consegnare materiale educativo a tutti i medici che possono essere coinvolti nel trattamento di pazienti con prasugrel. Il formato e i mezzi di divulgazione di questo materiale devono essere discussi con le appropriate società accademiche. I risultati della discussione, e dove appropriato il materiale, deve essere concordato con l'autorità nazionale competente e deve essere disponibile prima del lancio in ciascuno stato membro.

Il materiale educativo deve comprendere:

- Una copia dell'RCP
- Una sottolineatura dei seguenti elementi:
 - Gli eventi emorragici gravi sono più frequenti in pazienti di età ≥ 75 anni (compresi gli eventi fatali) o in quelli che pesano < 60 kg
 - Il trattamento con prasugrel non è generalmente raccomandato per pazienti di età ≥ 75 anni.
 - Se, dopo attenta valutazione del rapporto beneficio/rischio individuale da parte del medico che prescrive la terapia (vedere paragrafo 4.4), il trattamento con Efient viene ritenuto necessario in pazienti nella fascia di età ≥ 75 anni, allora dopo la dose di carico di 60 mg si dovrà prescrivere una dose di mantenimento ridotta di 5 mg.
 - I pazienti che pesano < 60 kg devono ricevere una dose di mantenimento ridotta pari a 5 mg.

I dati a sostegno della dose di 5 mg si basano solamente su analisi farmacodinamiche/farmacocinetiche e attualmente non esistono dati clinici sulla sicurezza di questa dose nei sottogruppi a rischio.

• ALTRE CONDIZIONI

Sistema di farmacovigilanza

Il titolare della Autorizzazione all'Immissione in Commercio deve assicurare che il sistema di farmacovigilanza, presentato nel Modulo 1.8.1 della Autorizzazione all'Immissione in Commercio, esista e sia operativo prima e durante la commercializzazione del medicinale.

Piano di Gestione del Rischio (Risk Management Plan, RMP)

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio si impegna ad effettuare gli studi e le ulteriori attività di farmacovigilanza descritti nel piano di farmacovigilanza, come concordato nella versione 1.4 del RMP incluso nel Modulo 1.8.2 della domanda di autorizzazione all'immissione in

commercio e qualsiasi successivo aggiornamento del RMP approvato dal Comitato per i Medicinali per Uso Umano (Committee for Medicinal Products for Human Use, CHMP).

In accordo con la linea guida del CHMP sui “Sistemi di gestione del rischio per i medicinali per uso umano”, il RMP aggiornato deve essere presentato contemporaneamente alla presentazione del successivo Rapporto Periodico di Aggiornamento sulla Sicurezza (Periodic Safety Update Report, PSUR).

Inoltre, il RMP aggiornato deve essere presentato:

- Quando si ricevono nuove informazioni che possano avere impatto sulle specifiche di sicurezza, sul piano di farmacovigilanza o sulle attività di minimizzazione del rischio in vigore
- Entro 60 giorni dal raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio)
- Su richiesta dell'EMA

ALLEGATO III
ETICHETTATURA E FOGLIO ILLUSTRATIVO

A. ETICHETTATURA

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO**ASTUCCIO DI COMPRESSE RIVESTITE CON FILM DA 5 mg****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Efient 5 mg compresse rivestite con film
prasugrel

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni compressa contiene 5 mg di prasugrel (come cloridrato)

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Contiene lattosio. Vedere il foglio illustrativo per ulteriori informazioni.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

14 compresse rivestite con film
28 compresse rivestite con film
30x1 compressa rivestita con film
56 compresse rivestite con film
84 compresse rivestite con film
90x1 compressa rivestita con film
98 compresse rivestite con film
30 compresse rivestite con film

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.
Uso orale.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA PORTATA E DALLA VISTA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla portata e dalla vista dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO**8. DATA DI SCADENZA**

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dall'aria e dall'umidità.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Eli Lilly Nederland BV, Grootslag 1-5, NL-3991 RA Houten, Paesi Bassi.

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/08/503/001 14 compresse rivestite con film
EU/1/08/503/002 28 compresse rivestite con film
EU/1/08/503/003 30x1 compressa rivestita con film
EU/1/08/503/004 56 compresse rivestite con film
EU/1/08/503/005 84 compresse rivestite con film
EU/1/08/503/006 90x1 compressa rivestita con film
EU/1/08/503/007 98 compresse rivestite con film
EU/1/08/503/015 30 compresse rivestite con film

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

Medicinale soggetto a prescrizione medica

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Effient 5 mg

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SU BLISTER O STRIP

BLISTER DI COMPRESSE RIVESTITE CON FILM DA 5 mg

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Efient 5 mg compresse rivestite con film
prasugrel

2. NOME DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Lilly

3. DATA DI SCADENZA

Scad.

4. NUMERO DI LOTTO

Lotto

5. ALTRO

<LUN, MAR, MER, GIO, VEN, SAB, DOM>

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

ASTUCCIO DI COMPRESSE RIVESTITE CON FILM DA 10 mg

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Efient 10 mg compresse rivestite con film
prasugrel

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni compressa contiene 10 mg di prasugrel (come cloridrato)

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Contiene lattosio. Vedere il foglio illustrativo per ulteriori informazioni.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

14 compresse rivestite con film
28 compresse rivestite con film
30x1 compressa rivestita con film
56 compresse rivestite con film
84 compresse rivestite con film
90x1 compressa rivestita con film
98 compresse rivestite con film
30 compresse rivestite con film

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

Uso orale.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA PORTATA E DALLA VISTA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla portata e dalla vista dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dall'aria e dall'umidità.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO**11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Eli Lilly Nederland BV, Grootslag 1-5, NL-3991 RA Houten, Paesi Bassi.

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/08/503/008 14 compresse rivestite con film
EU/1/08/503/009 28 compresse rivestite con film
EU/1/08/503/010 30x1 compressa rivestita con film
EU/1/08/503/011 56 compresse rivestite con film
EU/1/08/503/012 84 compresse rivestite con film
EU/1/08/503/013 90x1 compressa rivestita con film
EU/1/08/503/014 98 compresse rivestite con film
EU/1/08/503/016 30 compresse rivestite con film

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

16. ISTRUZIONI PER L'USO**16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

Effient 10 mg

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SU BLISTER O STRIP

BLISTER DI COMPRESSE RIVESTITE CON FILM DA 10 mg

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Efient 10 mg compresse rivestite con film
Prasugrel

2. NOME DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Lilly

3. DATA DI SCADENZA

Scad.

4. NUMERO DI LOTTO

Lotto

5. ALTRO

<LUN, MAR, MER, GIO, VEN, SAB, DOM>

B. FOGLIO ILLUSTRATIVO

FOGLIO ILLUSTRATIVO: INFORMAZIONI PER L'UTILIZZATORE

Efient 10 mg compresse rivestite con film **Efient 5 mg compresse rivestite con film** Prasugrel

Legga attentamente questo foglio prima di prendere questo medicinale.

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico o al farmacista.
- Questo medicinale è stato prescritto per lei. Non lo dia ad altre persone, anche se i loro sintomi sono uguali ai suoi, perché potrebbe essere pericoloso.
- Se uno qualsiasi degli effetti indesiderati peggiora, o se nota la comparsa di un qualsiasi effetto indesiderato non elencato in questo foglio, informi il medico o il farmacista.

Contenuto di questo foglio:

1. Che cos'è Efient e a che cosa serve
2. Prima di prendere Efient
3. Come usare Efient
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Efient
6. Altre informazioni

1. CHE COS'È EFIENT E A CHE COSA SERVE

Efient appartiene a un gruppo di medicinali chiamati antiaggreganti piastrinici. Le piastrine sono cellule molto piccole che circolano nel sangue. Quando un vaso sanguigno è danneggiato, ad esempio se è tagliato, le piastrine si aggregano assieme in modo da contribuire alla formazione di un coagulo del sangue (trombo). Pertanto, le piastrine sono essenziali per favorire l'arresto del sanguinamento. Se i coaguli si formano all'interno di un vaso sanguigno indurito, come un'arteria, possono essere molto pericolosi poiché possono bloccare il passaggio del sangue, causando un attacco cardiaco (infarto miocardico), ictus o morte. Coaguli nelle arterie che portano sangue al cuore possono anche ridurre il passaggio del sangue al cuore stesso, causando angina instabile (un grave dolore al petto).

Efient inibisce l'aggregazione piastrinica e perciò riduce la possibilità che si formino dei coaguli sanguigni.

Efient le è stato prescritto perché lei ha avuto in precedenza un attacco cardiaco o una angina instabile ed è stato trattato con una procedura finalizzata ad aprire le arterie cardiache ostruite. Le può inoltre essere stato posizionato uno o più stent nell'arteria ostruita o ristretta per ristabilire il flusso del sangue. Efient riduce le possibilità che lei abbia un altro attacco cardiaco o un ictus o muoia a causa di uno di questi eventi di origine aterotrombotica. Il medico le prescriverà anche acido acetilsalicilico (cioè aspirina), un altro farmaco antiaggregante piastrinico.

2. PRIMA DI PRENDERE EFIENT

Non prenda Efient

- Se è allergico (ipersensibile) a prasugrel o ad uno qualsiasi degli eccipienti di Efient. Una reazione allergica si può riconoscere perché causa un'eruzione cutanea, prurito, gonfiore del viso, gonfiore delle labbra o respiro affannoso. Se si verifica uno di questi casi, informi il medico **immediatamente**.
- Se ha una condizione medica che le causa un sanguinamento in atto, come ad esempio un sanguinamento nello stomaco o nell'intestino.
- Se ha avuto in precedenza un ictus o un attacco ischemico transitorio (TIA).
- Se soffre di una grave malattia del fegato.

Faccia particolare attenzione con Efient

In presenza di una delle situazioni menzionate qui sotto, informi il medico prima di prendere Efient:

- Se ha una condizione di aumentato rischio di sanguinamento come:
 - 75 anni di età od oltre. Il medico le prescriverà una dose giornaliera di 5 mg poiché c'è un maggior rischio di sanguinamento in pazienti di età superiore ai 75 anni
 - un recente trauma grave
 - un recente intervento chirurgico (comprese alcune procedure dentali)
 - un recente o ricorrente sanguinamento nello stomaco o nell'intestino (ad esempio una ulcera gastrica o un polipo del colon)
 - un peso corporeo inferiore a 60 kg. Il medico le prescriverà una dose giornaliera di 5 mg di Efient se il suo peso è inferiore a 60 kg
 - una malattia renale o del fegato di moderata entità
 - se lei sta assumendo determinati farmaci (veda "Assunzione di Efient con altri medicinali")
 - se deve sottoporsi ad un intervento chirurgico programmato (comprese alcune procedure dentali) nei prossimi sette giorni. Il medico potrebbe consigliarle di interrompere temporaneamente l'assunzione di Efient a causa di un aumentato rischio di sanguinamento
- Se ha avuto reazioni allergiche (di ipersensibilità) a clopidogrel o a qualsiasi altro farmaco antiaggregante piastrinico informi il medico prima di iniziare il trattamento con Efient. Se poi prende Efient e presenta reazioni allergiche che possono essere riconosciute come un'eruzione cutanea, prurito, gonfiore del viso, gonfiore delle labbra o respiro affannoso, deve informare il medico **immediatamente**.

Durante l'assunzione di Efient:

Informi immediatamente il medico se si manifesta una condizione medica chiamata Porpora Trombotica Trombocitopenica ((PTT), che comprende la comparsa di febbre e di lividi sotto la cute che possono presentarsi come piccolissimi puntini rossi, con o senza una inspiegabile profonda stanchezza, stato confusionale, colorazione gialla della cute o degli occhi (ittero) (vedere paragrafo 4 'POSSIBILI EFFETTI INDESIDERATI').

Assunzione di Efient con altri medicinali

Informi il medico se sta assumendo o ha recentemente assunto qualsiasi altro medicinale, compresi quelli senza prescrizione medica, integratori alimentari e rimedi a base di piante medicinali. E' particolarmente importante che lei informi il medico se è in trattamento con clopidogrel (un farmaco antiaggregante piastrinico), warfarin (un anticoagulante), o con "farmaci anti-infiammatori non steroidei" per alleviare il dolore e ridurre la febbre (quali ibuprofene, naproxene, etoricoxib). Se somministrati in associazione con Efient questi farmaci possono aumentare il rischio di sanguinamento.

Assuma altri medicinali mentre è in terapia con Efient solo se il medico dice che lo può fare.

Assunzione di Efient con cibi e bevande

Efient può essere preso con o senza cibo.

Gravidanza e allattamento

Informi il medico se è in stato di gravidanza, o se sta progettando di divenirlo, mentre sta assumendo Efient. Deve usare Efient solo dopo aver discusso con il medico i potenziali benefici e ogni potenziale rischio per il suo nascituro.

Se sta allattando, chiedi consiglio al medico o al farmacista prima di prendere qualsiasi medicinale.

Guida di veicoli e utilizzo di macchinari

Non sono stati condotti studi sugli effetti di Efient sulla capacità di guidare veicoli o di usare macchinari. E' improbabile che Efient alteri la capacità di guidare veicoli o di usare macchinari.

Informazioni importanti su alcuni eccipienti di Efient

Efient contiene lattosio. Se il medico le ha detto che lei ha un'intolleranza ad alcuni zuccheri, consulti il medico prima di prendere questo medicinale.

3. COME PRENDERE EFIENT

Prenda sempre Efient seguendo esattamente le istruzioni del medico. Se ha dubbi consulti il medico o il farmacista.

Il medico le dirà quante compresse di Efient prendere. La dose abituale di Efient è 10 mg al giorno. Il trattamento inizierà con una singola dose di 60 mg.

Se il suo peso corporeo è inferiore a 60 kg o se lei ha più di 75 anni di età, la dose è di 5 mg di Efient al giorno.

Il medico le dirà anche di prendere acido acetilsalicilico- le dirà l'esatta dose da prendere (di solito compresa tra 75 mg e 325 mg al giorno).

Può prendere Efient con o senza cibo. Prenda Efient ogni giorno all'incirca alla stessa ora. Non schiacci o rompa la compressa.

E' importante che lei informi il medico, il farmacista e il dentista che lei sta prendendo Efient. Efient non deve essere usato nei bambini e negli adolescenti al di sotto dei 18 anni di età.

Se prende più Efient di quanto deve

Contatti subito il medico o l'ospedale più vicino, per il rischio di un eccessivo sanguinamento. Faccia vedere al medico la sua confezione di Efient.

Se dimentica di prendere Efient

Se dimentica di prendere una dose assuma una compressa appena se ne accorge. Se dimentica di prendere la dose per tutto il giorno, prenda semplicemente la normale dose di Efient il giorno seguente. Non prenda due dosi lo stesso giorno. Per le confezioni da 14, 28, 56 84 e 98 compresse, può verificare il giorno nel quale ha preso l'ultima compressa di Efient controllando il calendario stampato sul blister.

Se interrompe il trattamento con Efient

Non interrompa il trattamento con Efient senza aver consultato il medico. E' particolarmente importante che lei consulti il medico prima di interrompere la terapia con Efient poichè sia i rischi che i benefici conosciuti sono riferiti ad un uso regolare del farmaco.

Se ha qualsiasi dubbio sull'uso di questo medicinale, si rivolga al medico o al farmacista.

4. POSSIBILI EFFETTI INDESIDERATI

Come tutti i medicinali, Efient può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino.

Deve **immediatamente** contattare il medico se nota uno qualsiasi dei seguenti effetti indesiderati:

- Sonnolenza improvvisa o senso di debolezza ad un braccio, ad una gamba o alla faccia, specialmente se limitato ad un solo lato del corpo
- Confusione improvvisa, difficoltà a parlare o a capire ciò che dicono gli altri
- Improvvisa difficoltà a camminare o perdita di equilibrio o della coordinazione
- Giramenti di testa improvvisi o improvviso forte mal di testa senza una causa nota.

Tutti quelli di cui sopra possono essere segni di un ictus. L'ictus è un effetto indesiderato non comune di Efient nei pazienti che non hanno mai avuto un ictus o un attacco ischemico transitorio (TIA).

Inoltre contatti **immediatamente** il medico se nota uno qualsiasi dei seguenti effetti indesiderati:

- febbre e lividi sotto la cute che possono presentarsi come piccolissimi puntini rossi, con o senza una inspiegabile profonda stanchezza, stato confusionale, colorazione gialla della cute o degli occhi (ittero) (vedere paragrafo 2 'PRIMA DI PRENDERE EFIENT')
- un'eruzione cutanea, prurito, o un gonfiore del viso, un gonfiore delle labbra/della lingua o un respiro affannoso. Tutti questi possono essere segni di una reazione allergica (vedere paragrafo 2 'PRIMA DI PRENDERE EFIENT')

Deve **tempestivamente** contattare il medico se nota uno qualsiasi dei seguenti effetti indesiderati:

- Sangue nelle urine
- Sanguinamento dal retto, sangue nelle feci o feci di colore nero
- Un sanguinamento incontrollabile, ad esempio da un taglio

Tutti quelli di cui sopra possono essere segni di sanguinamento, il più comune effetto indesiderato con Efient. Sebbene non comune, un sanguinamento grave può mettere in pericolo la vita.

Effetti indesiderati comuni (riguarda da 1 a 10 pazienti su 100)

- Sanguinamento nello stomaco o nell'intestino
- Sanguinamento dal sito di una puntura d'ago
- Sangue dal naso
- Eruzione sulla pelle
- Piccoli lividi rossi sulla pelle (ecchimosi)
- Sangue nelle urine
- Ematoma (sanguinamento sotto la pelle in corrispondenza della sede di una iniezione, o in un muscolo, che determina gonfiore)
- Bassa emoglobina o bassa conta dei globuli rossi (anemia)
- Lividi

Effetti indesiderati non comuni (riguarda da 1 a 10 pazienti su 1.000)

- Reazione allergica (eruzione cutanea, prurito, gonfiore delle labbra/della lingua o respiro affannoso)
- Sanguinamento spontaneo dall'occhio, dal retto, dalle gengive o all'addome intorno agli organi interni
- Sanguinamento dopo un intervento chirurgico
- Tossire sangue
- Sangue nelle feci

Effetti indesiderati rari (riguarda da 1 a 10 pazienti su 10.000)

- Basso numero delle piastrine nel sangue
- Ematoma sottocutaneo (sanguinamento sotto la pelle che determina un gonfiore)

Se uno qualsiasi degli effetti indesiderati peggiora, o se nota la comparsa di un qualsiasi effetto indesiderato non elencato in questo foglio illustrativo, informi il medico o il farmacista.

5. COME CONSERVARE EFIENT

Tenere Efient fuori dalla portata e dalla vista dei bambini.

Non usi Efient dopo la data di scadenza che è riportata sul blister e sulla confezione dopo SCAD. La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno del mese.

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dall'aria e dall'umidità.

I medicinali non devono essere gettati nell'acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Chieda al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizza più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

6. ALTRE INFORMAZIONI

Cosa contiene Efient

- Il principio attivo è prasugrel.
Efient 10 mg: Ogni compressa contiene 10 mg di prasugrel (come cloridrato).
Efient 5 mg: Ogni compressa contiene 5 mg di prasugrel (come cloridrato).
- Gli eccipienti sono cellulosa microcristallina, mannitolo (E421), croscaramellosa sodica, ipromellosa (E464), magnesio stearato, lattosio monoidrato, biossido di titanio (E171), triacetina (E1518), ferro ossido rosso (solo per le compresse da 10 mg) (E172), ferro ossido giallo (E172) e talco.

Descrizione dell'aspetto di Efient e contenuto della confezione

Efient 10 mg :Le compresse sono di colore beige e a forma di doppia freccia, con inciso "10 MG" su un lato e "4759" sull'altro lato.

Efient 5 mg: Le compresse sono di colore giallo e a forma di doppia freccia, con inciso "5 MG" su un lato e "4760" sull'altro lato.

Efient è disponibile in confezioni da 14, 28, 30, 56, 84, 90 e 98 compresse.

E' possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio

Eli Lilly Nederland BV
Grootslag 1 – 5
NL-3991 RA, Houten
Paesi Bassi

Produttore

Lilly S.A.
Avda. de la Industria 30
28108 Alcobendas
Madrid
Spagna

Per ulteriori informazioni su questo medicinale, contatti il rappresentate locale del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio.

Belgique/België/Belgien

Daiichi Sankyo Belgium N.V.-S.A
Tél/Tel: +32 (0) 10 48 95 95

България

ТП "Ели Лили Недерланд" Б.В. - България
тел. +359 2 491 41 40

Česká republika

ELI LILLY ČR, s.r.o.
Tel: +420 234 664 111

Danmark

Eli Lilly Danmark A/S
Tlf: +45 45 26 60 00

Deutschland

Daiichi Sankyo Deutschland GmbH
Tel. +49 (0) 69 50 98 53 41

Eesti

Eli Lilly Holdings Limited Eesti filiaal
Tel: +372 6 817 280

Ελλάδα

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

España

Daiichi Sankyo España, S.A.
Tel: +34 (0) 91 539 99 11

France

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

Ireland

Daiichi Sankyo UK Ltd
Tel: +44 (0) 1753 893 600

Ísland

Icepharma hf.
Sími: +354 540 8000

Italia

Daiichi Sankyo Italia S.p.A.
Tel: +39 (0) 06 85 2551

Luxembourg/Luxemburg

Daiichi Sankyo Belgium N.V.-S.A
Tél/Tel: +32 (0) 10 48 95 95

Magyarország

Lilly Hungária Kft.
Tel: + 36 1 328 5100

Malta

Charles de Giorgio Ltd.
Tel: +356 25600 500

Nederland

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

Norge

Eli Lilly Norge A.S.
Tlf: +47 22 88 18 00

Österreich

Daiichi Sankyo Austria GmbH
Tel: +43 (0) 1 481 06 45

Polska

Eli Lilly Polska Sp. z o.o.
Tel. +48 (0) 22 440 33 00

Portugal

Daiichi Sankyo Portugal, Lda.
Tel: +351 21 4232010

România

Eli Lilly România S.R.L.
Tel: +40 21 4023000

Slovenija

Eli Lilly farmacevtska družba, d.o.o.
Tel: +386 (0)1 580 00 10

Slovenská republika

Eli Lilly Slovakia, s.r.o.
Tel: +421 220 663 111

Suomi/Finland

Oy Eli Lilly Finland Ab
Puh/Tel: +358-(0) 9 85 45 250

Κύπρος

Phadisco Ltd
Τηλ: +357 22 715000

Sverige

Eli Lilly Sweden AB
Tel: + 46 (0) 8 7378800

Latvija

Eli Lilly Holdings Limited pārstāvniecība Latvijā
Tel: +371 67364000

United Kingdom

Daiichi Sankyo UK Ltd
Tel: +44 (0) 1753 893 600

Lietuva

Eli Lilly Holdings Limited atstovybė
Tel. +370 (5) 2649600

Questo foglio illustrativo è stato approvato l'ultima volta il

{MM/YYYY}

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web della Agenzia Europea dei Medicinali: <http://www.ema.europa.eu>