

**ANEXO I**

**RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO**

## 1. NOME DO MEDICAMENTO

Efient 5 mg comprimidos revestidos por película.

## 2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada comprimido contém 5 mg de prasugrel (sob a forma de cloridrato)

Excipientes: cada comprimido contém 2,7 mg de lactose

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1

## 3. FORMA FARMACÊUTICA

Comprimido revestido por película.

Comprimidos amarelos em forma de seta de duas pontas, tendo gravado a baixo relevo “5 MG” num dos lados e “4760” no outro.

## 4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

### 4.1 Indicações terapêuticas

Efient em coadministração com ácido acetilsalicílico (AAS) é indicado na prevenção de acontecimentos aterotrombóticos em doentes com síndrome coronária aguda (i.e. angina instável, enfarte agudo do miocárdio sem elevação do segmento ST [AI/EAMSEST] ou enfarte agudo do miocárdio com elevação do segmento ST [EAMCEST] submetidos a intervenção coronária percutânea (ICP) primária ou diferida.

Para mais informações consulte por favor a secção 5.1

### 4.2 Posologia e modo de administração

#### Posologia

##### Adultos

Efient deve ser iniciado com uma dose de carga de 60 mg em toma única, seguida de uma dose de 10 mg uma vez por dia. Os doentes que tomam Efient devem tomar também AAS diariamente (75 mg a 325 mg por dia).

Em doentes com síndrome coronária aguda (SCA) que são tratados com intervenção coronária percutânea (ICP), a interrupção prematura de qualquer agente antiplaquetário, incluindo Efient, pode resultar num risco aumentado de trombose, enfarte do miocárdio ou morte devido à doença subjacente do doente. Recomenda-se que a terapêutica seja continuada durante 12 meses, a menos que a interrupção de Efient seja clinicamente indicada (ver secções 4.4 e 5.1).

##### Doentes $\geq 75$ anos

De um modo geral, não se recomenda a utilização de Efient em doentes com idade  $\geq 75$  anos. Se, após uma cuidadosa avaliação individual do risco/ benefício pelo médico prescriptor (ver secção 4.4), o tratamento for considerado necessário no grupo de doentes com idade  $\geq 75$  anos, então após uma dose de carga de 60 mg, deve ser prescrita uma dose de manutenção mais baixa de 5 mg. Os doentes com idade  $\geq 75$  anos são mais suscetíveis a hemorragias e a uma exposição mais elevada ao metabolito ativo de prasugrel (ver secções 4.4, 4.8, 5.1 e 5.2). A evidência da dose de 5 mg, baseia-se apenas nas análises farmacodinâmicas / farmacocinéticas, e não existem atualmente dados clínicos

sobre a segurança desta dose no grupo de doentes com idade  $\geq 75$  anos.

#### Doentes com peso < 60 kg

Efient deve ser administrado numa dose de carga de 60 mg em toma única e continuado numa dose de 5 mg uma vez por dia. Não se recomenda a dose de manutenção de 10 mg. Isto deve-se a um aumento da exposição ao metabolito de prasugrel e ao risco aumentado de hemorragia quando administrada uma dose de 10 mg uma vez por dia em doentes com peso corporal < 60kg comparando com doentes com peso corporal  $\geq 60$  kg. A eficácia e a segurança da dose de 5 mg não foram avaliadas prospectivamente (ver secções 4.4, 4.8 e 5.2).

#### Compromisso renal

Não é necessário um ajuste da dose em doentes com compromisso renal, incluindo doentes com doença renal em fase terminal (ver secção 5.2). A experiência terapêutica em doentes com compromisso renal é limitada (ver secção 4.4).

#### Afeção hepática

Não é necessário um ajuste da dose em doentes com afeção hepática ligeira a moderada (classe A e B de Child Pugh) (ver secção 5.2). A experiência terapêutica em doentes com afeção hepática ligeira a moderada é limitada (ver secção 4.4).

#### Crianças e adolescentes

Não se recomenda a utilização de Efient em crianças com idade inferior a 18 anos devido à ausência de dados de segurança e eficácia.

#### Modo de administração

Para administração oral. Efient pode ser administrado com ou sem alimentos. A administração da dose de carga de 60 mg em toma única de prasugrel em jejum, pode proporcionar um início de ação mais rápido (ver secção 5.2). Não esmague nem parta o comprimido.

### **4.3 Contraindicações**

Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes.

Hemorragia patológica ativa.

História de acidente vascular cerebral ou acidente isquémico transitório (AIT).

Afeção hepática grave (classe C de Child-Pugh).

### **4.4 Advertências e precauções especiais de utilização**

#### Risco de Hemorragia

Os critérios chave de exclusão no estudo clínico de fase 3 incluíam um risco acrescido de hemorragia; anemia, trombocitopenia; história de resultados patológicos intracranianos. Doentes com síndromes coronárias agudas submetidos a intervenção coronária percutânea (ICP) e tratados com Efient e ASA mostraram ter um risco acrescido de hemorragias *major* e *minor* de acordo com o sistema de classificação TIMI. Assim, a utilização de Efient em doentes com risco acrescido de hemorragia deve ser considerada apenas quando se julga que os benefícios em termos de prevenção das complicações isquémicas prevalecem sobre o risco de hemorragias graves. Esta preocupação aplica-se especialmente a doentes com:

- $\geq 75$  anos de idade (ver abaixo).
- Suscetibilidade a hemorragia (ex: devido a trauma recente, cirurgia recente, hemorragia gastrointestinal recente ou recorrente ou úlcera péptica ativa).
- Peso corporal < 60kg (ver secções 4.2 e 4.8). Nestes doentes não se recomenda a dose de manutenção de 10 mg. Deve ser utilizada uma dose de manutenção de 5 mg.
- Administração concomitante de medicamentos que possam fazer aumentar o risco de hemorragia, incluindo anticoagulantes orais, clopidogrel, anti-inflamatórios não-esteroides (AINEs) e fibrinolíticos.

Em doentes com hemorragia ativa em que se torna necessário fazer reverter os efeitos farmacológicos de Efient, pode ser adequado proceder a uma transfusão de plaquetas.

De um modo geral, a utilização de Efient em doentes com  $\geq 75$  anos de idade, geralmente não se recomenda e deve ser efetuada com precaução, se a avaliação cuidadosa do risco/benefício individual, efetuada pelo médico prescriptor, indicar que os benefícios em termos de prevenção de complicações isquémicas prevalecem sobre o risco de hemorragias graves. No estudo clínico de fase 3, estes doentes mostraram ter risco aumentado de hemorragia, incluindo hemorragia fatal, comparativamente aos doentes com idade  $< 75$  anos de idade. Se for prescrito, deve ser utilizada uma dose de manutenção de 5 mg; não é recomendada a dose de manutenção de 10 mg (ver secções 4.2 e 4.8).

A experiência terapêutica com prasugrel em doentes com compromisso renal (incluindo doença renal em fase terminal) e em doentes com afeção hepática moderada é limitada. O risco de hemorragia pode estar aumentado nestes doentes e, portanto, o prasugrel deve ser utilizado com precaução nesta população.

Os doentes deverão ser avisados que quando tomam prasugrel (em combinação com AAS) pode levar mais tempo do que o habitual para fazer parar uma hemorragia e que deverão informar o seu médico se surgir qualquer hemorragia num local não habitual ou com uma duração maior que a habitual.

#### Cirurgia

Os doentes deverão ser avisados que devem informar os médicos e dentistas que estão a tomar prasugrel antes da marcação de qualquer cirurgia e antes da prescrição de qualquer outro medicamento. Se um doente precisar de ser submetido a uma cirurgia eletiva e não se desejar um efeito antiplaquetário, o Efient deve ser interrompido pelo menos 7 dias antes da cirurgia. Em doentes submetidos a cirurgia das coronárias (CABG) nos 7 dias após interrupção de prasugrel, a frequência (3 vezes superior) e a gravidade da hemorragia podem ser maiores (ver secção 4.8). Em doentes sem anatomia coronária conhecida e para os quais a cirurgia coronária (CABG) urgente é uma possibilidade, devem ser cuidadosamente ponderados os benefícios e os riscos do prasugrel.

#### Hipersensibilidade incluindo angioedema

Têm sido notificadas reações de hipersensibilidade incluindo angioedema em doentes a tomar prasugrel, incluindo em doentes com história de reações de hipersensibilidade ao clopidogrel. Aconselha-se uma monitorização dos sinais de hipersensibilidade em doentes com alergia conhecida às tienopiridinas (ver secção 4.8).

#### Púrpura trombocitopenica trombótica (PTT)

Foi notificada Púrpura trombocitopenica trombótica (PTT) com a utilização de prasugrel. A Púrpura trombocitopenica trombótica (PTT) é uma doença grave e requer tratamento imediato.

#### Lactose

Doentes com problemas hereditários graves de intolerância à galactose, deficiência de lactase de Lapp ou má absorção de glucose-galactose não devem tomar Efient.

### **4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação**

*Varfarina:* Não foram realizados estudos sobre a administração concomitante de Efient com derivados cumarínicos que não a varfarina. A administração concomitante de varfarina (ou outro derivado cumarínico) com prasugrel deve ser encarada com precaução, devido ao potencial risco acrescido de hemorragia (ver secção 4.4).

*Anti-inflamatórios não esteroides (AINEs):* A administração concomitante com o uso crónico de AINEs não foi estudada. Devido ao potencial risco acrescido de hemorragia, a administração de Efient concomitantemente com o uso crónico de AINEs (incluindo inibidores da COX-2) deve ser

encarada com precaução (ver secção 4.4).

Efient pode ser administrado concomitantemente com medicamentos metabolizados pelas enzimas do citocromo P450 (incluindo estatinas), ou com medicamentos indutores ou inibidores das enzimas do citocromo P450. Efient pode também ser administrado concomitantemente com AAS, heparina, digoxina e medicamentos que aumentam o pH gástrico, incluindo inibidores da bomba de protões e bloqueadores H<sub>2</sub>. Embora não tenha sido avaliado em estudos específicos de interação, no estudo clínico de fase 3, Efient foi coadministrado com heparina de baixo peso molecular, bivalirudina e inibidores da GP IIb/IIIa (não há informação disponível sobre o tipo de inibidores GP IIb/IIIa utilizados) sem evidência de interações adversas de relevância clínica.

#### Efeitos de outros medicamentos sobre Efient

**Ácido acetilsalicílico:** Efient deve ser co-administrado com ácido acetilsalicílico (AAS). Embora possa existir uma interação farmacodinâmica com o AAS, determinando um risco aumentado de hemorragia, a demonstração da eficácia e segurança de prasugrel, foi efetuada em doentes tratados concomitantemente com AAS.

**Heparina:** Uma dose única em bólus intravenoso de heparina não fracionada (100 U/kg) não alterou de modo significativo o efeito de inibição da agregação plaquetária induzido pelo prasugrel. De igual modo, o prasugrel não alterou de modo significativo o efeito da heparina sobre parâmetros da coagulação. Assim, ambos os medicamentos podem ser administrados concomitantemente. Pode existir um risco aumentado de hemorragia quando Efient é coadministrado com heparina.

**Estatinas:** Atorvastatina (80 mg por dia) não alterou a farmacocinética de prasugrel nem a sua inibição da agregação plaquetária. Por isso, não se espera que as estatinas que são substratos do CYP3A tenham algum efeito sobre a farmacocinética de prasugrel ou sobre a sua inibição da agregação plaquetária.

**Medicamentos que aumentam o pH gástrico:** A coadministração de ranitidina (um bloqueador H<sub>2</sub>) ou lansoprazol (um inibidor da bomba de protões) não alterou a AUC nem o T<sub>max</sub> do metabolito ativo do prasugrel, mas diminuiu a C<sub>max</sub> em cerca de 14% e 29%, respetivamente. No estudo clínico de fase 3, Efient foi administrado independentemente da coadministração de um inibidor da bomba de protões ou de um bloqueador H<sub>2</sub>. A administração da dose de carga de 60 mg de prasugrel sem a utilização concomitante de inibidores da bomba de protões, pode proporcionar um início de ação mais rápido.

**Inibidores do CYP3A:** O cetoconazol (400 mg por dia), um potente inibidor seletivo do CYP3A4 e CYP3A5, não afetou o efeito inibitório do prasugrel sobre a agregação plaquetária nem a AUC e o T<sub>max</sub> do metabolito ativo de prasugrel, mas diminuiu a C<sub>max</sub> em cerca de 34% a 46%. Assim, não se espera que os inibidores do CYP3A tais como os antifúngicos azólicos, inibidores da protease do VIH, claritromicina, telitromicina, verapamilo, diltiazem, indinavir, ciprofloxacina e sumo de toranja, tenham um efeito significativo na farmacocinética do metabolito ativo.

**Indutores dos citocromos P450:** A rifampicina (600 mg por dia), um potente indutor do CYP3A e CYP2B6 e um indutor do CYP2C9, CYP2C19 e CYP2C8, não alterou de modo significativo a farmacocinética do prasugrel. Assim, não se espera que conhecidos indutores do CYP3A tais como a rifampicina, carbamazepina e outros indutores dos citocromos P450 tenham um efeito significativo na farmacocinética do metabolito ativo.

### Efeitos do Efient sobre outros medicamentos

*Digoxina*: O prasugrel não tem efeito clinicamente significativo na farmacocinética da digoxina.

*Medicamentos metabolizados pelo CYP2C9*: O prasugrel não inibe o CYP2C9, pois este não afeta a farmacocinética da S-varfarina. Devido ao potencial risco aumentado de hemorragia, varfarina e Efient devem ser coadministrados com precaução (ver secção 4.4).

*Medicamentos metabolizados pelo CYP2B6*: O prasugrel é um inibidor fraco do CYP2B6. Em indivíduos saudáveis, o prasugrel diminuiu em cerca de 23% a exposição ao cloridrato de bupropiom, um metabolito do bupropiom mediado em cerca de 23% pelo CYP2B6. Este efeito será clinicamente preocupante apenas quando prasugrel for coadministrado com medicamentos para os quais o CYP2B6 é a única via metabólica e que tenham uma margem terapêutica estreita (ex: ciclofosfamida, efavirenz).

### **4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento**

Não foram efetuados estudos clínicos em mulheres grávidas ou a amamentar.

Os estudos em animais não indicam quaisquer efeitos nefastos diretos no que respeita à gravidez, desenvolvimento embrionário/fetal, parto ou desenvolvimentos pós-natal (ver secção 5.3). Dado que os estudos reprodutivos em animais nem sempre deixam prever a resposta na espécie humana, Efient só deve ser utilizado durante a gravidez se o potencial benefício para a mãe justificar o potencial risco para o feto.

Desconhece-se se o prasugrel é excretado no leite humano. Os estudos em animais demonstraram excreção de prasugrel no leite materno. Não é recomendada a utilização de prasugrel durante a amamentação.

Em doses orais até uma exposição 240 vezes a dose diária de manutenção recomendada na espécie humana (baseada em mg/m<sup>2</sup>), o prasugrel não teve qualquer efeito na fertilidade dos ratos machos e fêmeas.

### **4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas**

Não foram estudados os efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas. Espera-se que prasugrel tenha efeitos nulos ou desprezíveis sobre a capacidade de conduzir ou utilizar máquinas.

### **4.8 Efeitos indesejáveis**

#### ***a. Resumo do perfil de segurança***

A segurança de prasugrel em doentes com síndrome coronária aguda submetidos a intervenção coronária percutânea (ICP), foi avaliada num estudo clínico controlado com clopidogrel (TRITON) no qual 6 741 doentes foram tratados com prasugrel (60 mg de dose de carga e 10 mg de dose diária de manutenção) numa mediana de 14,5 meses (5 802 doentes foram tratados durante mais de 6 meses, 4 136 doentes foram tratados durante mais de 1 ano). A taxa de interrupção do fármaco do estudo devido a acontecimentos adversos foi 7,2% para prasugrel e 6,3% para clopidogrel. Para ambos os fármacos, a hemorragia foi o acontecimento adverso mais frequente, conduzindo à interrupção do fármaco do estudo (2,5% para prasugrel e 1,4 % para clopidogrel).

#### Hemorragia

Hemorragia não relacionada com cirurgia de bypass-coronário (CABG)

A frequência de doentes que tiveram acontecimentos hemorrágicos não relacionados com uma cirurgia coronária no estudo TRITON, é mostrada no Quadro 1.

A incidência de hemorragia TIMI *major* não relacionada com CABG, incluindo a hemorragia fatal ou potencialmente fatal, bem como de hemorragia TIMI *minor*, foi significativamente maior em

indivíduos tratados com prasugrel comparando com clopidogrel, tanto nas populações com AI/EAMSEST como no conjunto de todas as síndromes coronárias agudas (SCA). Não se verificou uma diferença significativa na população de doentes com EAMCEST. O local onde se verificaram hemorragias espontâneas com mais frequência, foi o trato gastrointestinal (taxa de 1,7% com prasugrel e 1,3% com clopidogrel); o local onde se verificaram hemorragias provocadas mais frequentes foi o local de punção arterial (taxa de 1,3% com prasugrel e 1,2% com clopidogrel).

**Quadro 1: Incidência de hemorragias não relacionadas com CABG<sup>a</sup> (% de Doentes)**

Acontecimento	Todas as SCA		AI/EAMSEST		EAMCEST	
	Prasugrel <sup>b</sup> + AAS (N= 6741)	Clopidogrel <sup>b</sup> + AAS (N= 6716)	Prasugrel <sup>b</sup> + AAS (N= 5001)	Clopidogrel <sup>b</sup> + AAS (N= 4980)	Prasugrel <sup>b</sup> + AAS (N= 1740)	Clopidogrel <sup>b</sup> + AAS (N=1736)
Hemorragia major TIMI <sup>c</sup>	2,2	1,7	2,2	1,6	2,2	2,0
Risco de vida <sup>d</sup>	1,3	0,8	1,3	0,8	1,2	1,0
Fatal	0,3	0,1	0,3	0,1	0,4	0,1
HIC <sup>e</sup> sintomática	0,3	0,3	0,3	0,3	0,2	0,2
Necessidade de Inotrópicos	0,3	0,1	0,3	0,1	0,3	0,2
Necessidade de intervenção cirúrgica	0,3	0,3	0,3	0,3	0,1	0,2
Necessidade de transfusão (≥ 4 unidades)	0,7	0,5	0,6	0,3	0,8	0,8
Hemorragia minor TIMI <sup>f</sup>	2,4	1,9	2,3	1,6	2,7	2,6

*a* Acontecimentos adjudicados centralmente definidos pelos critérios do Grupo de estudos “Thrombolysis in Myocardial Infarction” (TIMI).

*b* Foram utilizadas outras terapêuticas padrão quando apropriado.

*c* Qualquer hemorragia intracraniana ou qualquer hemorragia clinicamente evidente associada com uma queda na hemoglobina  $\geq 5$  g/dl.

*d* Hemorragia com risco de vida é um subgrupo da hemorragia major TIMI e inclui os tipos de hemorragia descritos abaixo. Os doentes podem estar incluídos em mais do que uma fila.

*e* HIC = Hemorragia intracraniana

*f* Hemorragia clinicamente evidente associada com uma queda na hemoglobina de  $\geq 3$  g/dl mas  $< 5$  g/dl.

Doentes com idade  $\geq 75$  anos

No estudo clínico de fase 3, registaram-se as seguintes taxas de hemorragias TIMI major e minor, não relacionadas com CABG, nos dois grupos etários:

Idade	Prasugrel	Clopidogrel
$\geq 75$ anos (N=1785)	9,0% (1,0% fatal)	6,9% (0,1% fatal)
$< 75$ anos (N= 11672)	3,8% (0,2% fatal)	2,9% (0,1% fatal)

Doentes com  $< 60$  kg

No estudo clínico de fase 3, registaram-se as seguintes taxas de hemorragias TIMI major e minor,

não relacionadas com CABG, nos dois grupos de peso corporal:

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

Em doentes com peso ≥ 60 kg e idade < 75 anos, as taxas de hemorragia TIMI *major* e *minor*, não relacionadas com CABG foram 3,6% para prasugrel e 2,8% para clopidogrel; as taxas de hemorragia fatal foram 0,2% para prasugrel e 0,1% para clopidogrel.

#### Hemorragia relacionada com CABG

No decurso do estudo clínico de fase 3, foram submetidos a CABG 437 doentes. Destes, a taxa de hemorragias TIMI *major* e *minor* relacionadas com a CABG foram 14,1% no grupo de prasugrel e 4,5% no grupo de clopidogrel. O risco acrescido de acontecimentos hemorrágicos em indivíduos tratados com prasugrel persistiu até 7 dias após a última dose do fármaco do estudo. Para doentes que receberam a tienopiridina até 3 dias antes da CABG, as frequências das hemorragias TIMI *major* e *minor* foram 26,7% (12 de 45 doentes) no grupo de prasugrel, comparando com 5,0% (3 a 60 doentes) no grupo de clopidogrel. Para doentes que receberam a sua última dose de tienopiridina dentro de 4 a 7 dias antes da CABG, as frequências diminuíram para 11,3% (9 de 80 doentes) no grupo de prasugrel e 3,4% (3 de 89 doentes) no grupo de clopidogrel. Para além dos 7 dias após a interrupção do fármaco, as taxas observadas de hemorragias relacionadas com CABG foram semelhantes entre os grupos de tratamento (ver secção 4.4).

#### **b. Tabela resumo das reações adversas**

O Quadro 2 resume as reações adversas hemorrágicas e não-hemorrágicas no TRITON, ou as que foram notificadas espontaneamente, classificadas por frequência e classe de sistema de órgãos. As frequências estão definidas conforme o seguinte:

Muito frequente ( $\geq 1/10$ ), frequente ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ), pouco frequente ( $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ ), raro ( $\geq 1/10.000$ ) e  $< 1/1.000$ ), muito raro ( $\leq 1/10.000$ ), desconhecido (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis).

**Quadro 2: Reações adversas hemorrágicas e não-hemorrágicas**

<b>Classe de sistema de órgãos</b>	<b>Frequentes</b>	<b>Pouco Frequentes</b>	<b>Raros</b>	<b>Desconhecidos</b>
<i>Doenças do sangue e do sistema linfático</i>	Anemia		Trombocitopenia	Púrpura trombocitopenica trombótica (PTT) <i>ver secção 4.4</i>
<i>Doenças do sistema imunitário</i>		Hipersensibilidade incluindo angioedema		
<i>Afeções oculares</i>		Hemorragia ocular		
<i>Vasculopatias</i>	Hematoma			
<i>Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino</i>	Epistaxis	Hemoptise		
<i>Doenças gastrointestinais</i>	Hemorragia gastrointestinal	Hemorragia retroperitoneal Hemorragia retal Hematoquésia Hemorragia gengival		
<i>Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneas</i>	Erupção cutânea Equimose			
<i>Doenças renais e urinárias</i>	Hematúria			
<i>Perturbações gerais e alterações no local de administração</i>	Hematoma no local da punção Hemorragia no local da punção			
<i>Complicações de intervenções relacionadas com lesões e intoxicações</i>	Contusão	Hemorragia pós procedimento	Hematoma subcutâneo	

No estudo clínico de fase 3, registaram-se as seguintes incidências de acidente vascular cerebral nos dois grupos de doentes, com e sem história de acidente isquémico transitório (AIT) ou acidente vascular cerebral (ver secção 4.4):

História de AIT ou acidente vascular cerebral	Prasugrel	Clopidogrel
Sim ( N=518)	6,5% (2,3% HIC*)	1,2% (0% HIC*)
Não (N=13090)	0,9% (0,2% HIC*)	1,0% (0,3% HIC*)

\* HIC = hemorragia intracraniana

## 4.9 Sobredosagem

A sobredosagem de Efient pode prolongar o tempo de hemorragia e levar a complicações hemorrágicas subsequentes. Não há dados disponíveis sobre a reversão do efeito farmacológico do prasugrel; contudo, se for necessária a correção rápida do tempo de hemorragia, dever-se-á considerar a transfusão de plaquetas e/ou de outros produtos sanguíneos.

## 5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

### 5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: Antiagregantes plaquetários excluindo heparina. Código ATC: B01AC22.

#### *Farmacodinâmica*

Prasugrel é um inibidor da ativação e agregação plaquetárias através da ligação irreversível do seu metabolito aos recetores plaquetários do difosfato de adenosina (ADP) de classe P2Y<sub>12</sub>. Dado que as plaquetas participam na gênese e na evolução das complicações trombóticas da doença aterosclerótica, a inibição da função plaquetária pode resultar na redução da taxa de acontecimentos cardiovasculares, tais como morte, enfarte do miocárdio ou acidente vascular cerebral.

Após uma dose de carga de 60 mg de prasugrel, a inibição da agregação plaquetária induzida por ADP ocorre aos 15 minutos com 5 µM de ADP e aos 30 minutos com 20 µM de ADP. Com o prasugrel, a inibição máxima pelo prasugrel da agregação plaquetária induzida por ADP é 83% com 5 µM de ADP e 79% com 20 µM de ADP; em ambos os casos 89% dos indivíduos saudáveis e doentes estáveis com aterosclerose atingem pelo menos 50% de inibição plaquetária no intervalo de 1 hora. A inibição da agregação plaquetária mediada pelo prasugrel apresenta uma variabilidade baixa interindividual (9%) e intra-individual (12%), tanto com 5 µM de ADP como com 20 µM de ADP. No estado estacionário, a inibição média da agregação plaquetária foi 74% e 69% respetivamente para 5 µM de ADP e 20 µM de ADP e foi atingida após 3 a 5 dias de administração de uma dose de manutenção de 10 mg de prasugrel precedida de uma dose de carga de 60 mg. Mais de 98% de indivíduos tiveram uma inibição da agregação plaquetária ≥ 20% durante a dose de manutenção.

A agregação plaquetária retoma gradualmente os valores de base no prazo de 7 a 9 dias após administração de uma dose de carga de 60 mg de prasugrel em toma única e no prazo de 5 dias após a interrupção da dose de manutenção no estado estacionário.

*Clopidogrel:* Após a administração de 75 mg de clopidogrel uma vez por dia durante 10 dias, 40 indivíduos saudáveis mudaram para prasugrel 10 mg uma vez por dia com ou sem dose de carga de 60 mg. Observou-se uma inibição da agregação plaquetária similar ou superior com prasugrel. A mudança direta para uma dose de carga de 60 mg de prasugrel determinou o mais rápido início de uma maior inibição plaquetária. Após a administração de uma dose de carga de 900 mg de clopidogrel (com AAS), 56 indivíduos com SCA foram tratados durante 14 dias quer com 10 mg de prasugrel uma vez por dia ou 150 mg de clopidogrel uma vez por dia, e depois o tratamento foi trocado para clopidogrel 150 mg ou prasugrel 10 mg durante mais 14 dias. Nos doentes que mudaram para prasugrel 10 mg, observou-se uma maior inibição da agregação plaquetária comparando com clopidogrel 150 mg. Não há dados disponíveis sobre a mudança da dose de carga de clopidogrel diretamente para uma dose de carga de prasugrel.

#### *Eficácia e Segurança na Síndrome Coronária Aguda (SCA)*

O estudo clínico TRITON, de fase 3 comparou Efient (prasugrel) com clopidogrel, ambos em coadministração com AAS e outras terapêuticas padrão. TRITON foi um estudo multicêntrico, internacional, aleatorizado, com dupla ocultação, em grupos paralelos com 13 608 doentes. Os

doentes apresentavam SCA, nomeadamente angina instável (AI), com risco moderado a elevado, EAMSEST ou EAMCEST e foram submetidos a ICP.

A aleatorização foi feita nas primeiras 72 horas após o início dos sintomas de AI/ EAMSEST e entre as 12 horas e os 14 dias após o início dos sintomas de EAMCEST, depois do conhecimento da anatomia coronária. No EAMCEST nas primeiras 12 horas de sintomas, a aleatorização podia ser feita sem conhecimento da anatomia coronária se estivesse planeada uma ICP primária. Para todos os doentes, a dose de carga podia ser administrada a qualquer altura entre a aleatorização e 1 hora após o doente ter saído do laboratório de hemodinâmica.

Os doentes foram aleatorizados para prasugrel (dose de carga de 60 mg seguida de 10 mg uma vez por dia) ou clopidogrel (dose de carga de 300 mg seguida de 75 mg uma vez por dia) e tratados durante uma mediana de 14,5 meses (seguimento máximo de 15 meses e mínimo de 6 meses). Os doentes também tomaram AAS (75 mg a 325 mg uma vez por dia). A utilização de qualquer tienopiridina nos 5 dias anteriores ao recrutamento foi um critério de exclusão. Outras terapêuticas, tais como heparina e inibidores da GPIIb/IIIa, foram administrados de acordo com o critério do médico. Aproximadamente 40% dos doentes (em cada um dos grupos de tratamento) receberam inibidores da GPIIb/IIIa, como suporte à ICP (não existe informação disponível sobre o tipo de inibidores da GPIIb/IIIa utilizados). Aproximadamente 98% dos doentes (em cada um dos grupos de tratamento) receberam antitrombóticos (heparina, heparina de baixo peso molecular, bivalirudina ou outros agentes) diretamente como suporte da ICP.

O parâmetro de avaliação primária do estudo foi o tempo até à ocorrência de morte cardiovascular (CV), enfarte do miocárdio (EM) não fatal ou acidente vascular cerebral não fatal. A análise deste parâmetro combinado em todas as populações com SCA (combinando os grupos AI/ EAMSEST e EAMCEST) foi incerto em mostrar uma superioridade estatística do prasugrel *versus* clopidogrel no grupo AI/ EAMSEST ( $p < 0,05$ ).

População de todas as Síndromes coronárias agudas (SCA): Efient mostrou maior eficácia em comparação com clopidogrel na redução do parâmetro combinado de avaliação primária assim como na redução de parâmetros de avaliação secundária pré-especificados, incluindo trombose de stent (ver Quadro 3). O benefício de prasugrel foi aparente nos 3 primeiros dias e manteve-se até ao final do estudo. A maior eficácia foi acompanhada por um aumento da hemorragia *major* (ver secções 4.4 e 4.8). A população de doentes estudada foi 92% de caucasianos, 26% mulheres e 39% doentes com  $\geq 65$  anos de idade. Os benefícios associados ao prasugrel foram independentes da utilização de outras terapêuticas cardiovasculares agudas ou a longo prazo, incluindo heparina/heparina de baixo peso molecular, bivalirudina, inibidores intravenosos da GPIIb/IIIa, hipolipemiantes, bloqueadores-beta e inibidores da enzima de conversão da angiotensina. A eficácia do prasugrel foi observada independentemente da dose de AAS (75 mg a 325 mg uma vez por dia). No estudo TRITON não foi permitida a utilização de anticoagulantes orais, medicamentos antiplaquetários fora do estudo ou AINEs crónicos. Na população de todas as SCA, prasugrel esteve associado a uma menor incidência de morte cardiovascular (CV), EM não fatal ou acidente vascular cerebral não fatal, em comparação com clopidogrel, independentemente das características de base tais como idade, género, peso corporal, região geográfica, utilização de inibidores da GPIIb/IIIa e tipo de stent. O benefício foi principalmente devido a uma diminuição significativa do EM não fatal (ver Quadro 3). Os diabéticos tiveram reduções significativas do parâmetro de avaliação primária e de todos os parâmetros de avaliação secundária.

O benefício de prasugrel em doentes com idades  $\geq 75$  anos foi inferior ao observado em doentes com idade  $< 75$  anos. Doentes com idades  $\geq 75$  anos apresentaram maior risco de hemorragia, incluindo hemorragia fatal (ver secções 4.2, 4.4 e 4.8). Doentes com idades  $\geq 75$  anos nos quais o benefício de prasugrel foi mais evidente, incluíam doentes diabéticos, com EAMSEST, com maior risco de trombose de stent ou com acontecimentos recorrentes.

Não houve redução do parâmetro combinado de avaliação primária nos doentes com história de AIT ou de acidente vascular cerebral isquémico, há mais de três meses.

**Quadro 3: Doentes com acontecimentos na análise primária do estudo TRITON**

<b>Acontecimentos</b>	<b>Prasugrel + AAS</b>	<b>Clopidogrel + AAS</b>	<b>Taxa de Risco (HR) (IC 95%)</b>	<b>Valor de p</b>
<b>Todas as SCA</b>	<b>(N=6 813)</b> %	<b>(N=6 795)</b> %		
<b>Combinação de Acontecimentos Primários</b> Morte cardiovascular (CV), EM não fatal ou acidente vascular cerebral não fatal	9,4	11,5	0,812 (0,732 a 0,902)	< 0,001
<b>Acontecimentos Primários Individuais</b>				
Morte CV	2,0	2,2	0,886 (0,701 a 1,118)	0,307
EM não fatal	7,0	9,1	0,757 (0,672 a 0,853)	< 0,001
Acidente vascular cerebral não fatal	0,9	0,9	1,016 (0,712 a 1,451)	0,930
<b>AI/ EAMSEST</b>	<b>(N=5 044)</b> %	<b>N=5 030)</b> %		
<b>Combinação de Acontecimentos Primários</b>				
Morte CV, EM não fatal ou acidente vascular cerebral não fatal	9,3	11,2	0,820 (0,726 a 0,927)	0,002
Morte CV	1,8	1,8	0,979 (0,732 a 1,309)	0,885
EM não fatal	7,1	9,2	0,761 (0,663 a 0,873)	< 0,001
Acidente vascular cerebral não fatal	0,8	0,8	0,979 (0,633 a 1,513)	0,992
<b>EAMCEST</b>	<b>(N=1 769)</b> %	<b>(N=1 765)</b> %		
<b>Combinação de Acontecimentos Primários</b>				
Morte CV, EM não fatal ou acidente vascular cerebral não fatal	9,8	12,2	0,793 (0,649 a 0,968)	0,019
Morte CV	2,4	3,3	0,738 (0,497 a 1,094)	0,129
EM não fatal	6,7	8,8	0,746 (0,588 a 0,948)	0,016
Acidente vascular cerebral não fatal	1,2	1,1	1,097 (0,590 a 2,040)	0,770

Na população de todas as SCA, a análise de cada um dos parâmetros de avaliação secundária mostrou um benefício significativo ( $p < 0,001$ ) para prasugrel versus clopidogrel. Estes incluíam trombose de stent provável ou definitiva até ao fim do estudo (0,9% vs 1,8%; HR 0,498; IC 0,364, 0,683); morte CV, EM não fatal ou revascularização urgente de vaso alvo nos primeiros 30 dias (5,9% vs 7,4%; HR 0,784; IC 0,688 a 0,894); morte por qualquer causa, EM não fatal ou acidente vascular cerebral não fatal até ao fim do estudo (10,2% vs 12,1%; HR 0,831; IC 0,751 a 0,919); morte CV, EM não fatal, acidente vascular cerebral não fatal ou reinternamento por evento cardíaco isquémico até ao fim do estudo (11,7% vs 13,8%; HR 0,838; IC 0,762 a 0,921). A análise de todas as causas de morte não mostrou diferenças significativas entre prasugrel e clopidogrel na população de Todas as SCA (2,76% vs 2,90%) na população de AI/ EAMSEST (2,58% vs 2,41%) e na população EAMCEST (3,28% vs 4,31%).

O prasugrel associou-se a uma redução de 50% na incidência de trombose de stent no seguimento de 15 meses. A redução na trombose de stent com Efient observou-se tanto precocemente como para além dos 30 dias e tanto para os stent eluidores de fármacos como para os stent não farmacológicos.

Numa análise dos doentes que sobreviveram a um evento isquémico, prasugrel associou-se a uma redução na incidência de recorrências dos parâmetros de avaliação primária (7,8% para prasugrel vs 11,9% para clopidogrel).

Embora tenha havido um acréscimo de hemorragias com prasugrel, a análise da incidência combinada de morte por qualquer causa, enfarte do miocárdio não fatal, acidente vascular cerebral não fatal e hemorragias TIMI *major* não relacionadas com CABG, favoreceu Efient comparativamente ao clopidogrel (Taxa de Risco, 0,87; IC 95%, 0,79 a 0,95;  $p=0,004$ ). No estudo TRITON, para cada 1 000 doentes tratados com Efient, houve menos 22 doentes com enfarte do miocárdio e mais 5 com hemorragias TIMI *major* não relacionadas com CABG, comparando com doentes tratados com clopidogrel.

Resultados de um estudo farmacodinâmico/farmacogenómico em 720 doentes asiáticos com SCA PCI mostraram que se atingem níveis de inibição plaquetária mais elevados com prasugrel comparando com clopidogrel e que a dose de carga de prasugrel 60 mg e de manutenção com 10 mg é um regime posológico apropriado em indivíduos asiáticos que pesam pelo menos 60 kg, e têm menos de 75 anos de idade (ver secção 4.2).

## 5.2 Propriedades farmacocinéticas

O prasugrel é um pró-fármaco e é rapidamente metabolizado in vivo num metabolito ativo e em metabolitos inativos. A exposição ao metabolito ativo (AUC) apresenta uma variabilidade ligeira a moderada tanto interindividual (27%) como intraindividual (19%). A farmacocinética do prasugrel é similar em indivíduos saudáveis, doentes com aterosclerose estável e doentes submetidos a intervenção coronária percutânea.

### Absorção

O prasugrel é rapidamente absorvido e metabolizado. O pico de concentração plasmática ( $C_{max}$ ) do metabolito ativo é atingido em aproximadamente 30 minutos. A exposição ao metabolito ativo (AUC) aumenta proporcionalmente à dose terapêutica administrada. Num estudo com indivíduos saudáveis, a AUC do metabolito ativo não foi afetada por refeições com elevado teor de gorduras ou com elevado teor calórico, mas a  $C_{max}$  diminuiu em cerca de 49% e o tempo para atingir a  $C_{max}$ , ( $T_{max}$ ) aumentou de 0,5 para 1,5 horas. No TRITON, Efient foi administrado independentemente das refeições. Portanto, Efient pode ser tomado independentemente da ingestão de alimentos; contudo, a administração de uma dose de carga de prasugrel em jejum pode proporcionar um início de ação mais rápido (ver secção 4.2).

### Distribuição

A ligação do metabolito ativo à albumina sérica humana (4% de solução-tampão) foi 98%.

### Metabolismo

O prasugrel não é detetado no plasma após administração oral. No intestino, é rapidamente hidrolisado numa tiolactona, que, por sua vez, numa única etapa metabólica ao nível do citocromo P450, principalmente o CYP3A4 e CYP2B6 e em menor extensão o CYP2C9 e CYP2C19 é convertido no metabolito ativo. Este é depois metabolizado em dois compostos inativos por S-metilação ou por conjugação com cisteína.

As variações genéticas do CYP3A5, CYP2B6, CYP2C9 ou CYP2C19 não tiveram efeito relevante na farmacocinética do prasugrel ou na sua inibição da agregação plaquetária, quer em indivíduos saudáveis, quer em doentes com aterosclerose estável e doentes com SCA

### Eliminação

Aproximadamente 68% da dose de prasugrel é excretada na urina e 27% nas fezes sob a forma de metabolitos inativos.

O metabolito ativo tem uma semivida de eliminação de aproximadamente 7,4 horas (variação entre 2 a 15 horas).

### Populações especiais

Idosos: Num estudo em indivíduos saudáveis com idades entre os 20 e os 80 anos, a idade não teve qualquer relevância na farmacocinética do prasugrel ou na sua inibição da agregação plaquetária. No grande estudo clínico de fase 3, a exposição média estimada (AUC) do metabolito ativo foi 19% maior em doentes muito idosos ( $\geq 75$  anos de idade) comparando com indivíduos com idade  $< 75$  anos. O prasugrel deve ser utilizado com precaução em doentes com idade  $\geq 75$  anos de idade devido ao potencial risco de hemorragia nesta população (ver secção 4.4).

Afeção hepática: Não é necessário ajuste de dose em doentes com afeção hepática ligeira a moderada (classe A e B de Child Pugh). A farmacocinética do prasugrel e a sua inibição da agregação plaquetária foram similares em indivíduos com afeção hepática ligeira a moderada comparando com indivíduos saudáveis.

A farmacocinética e farmacodinâmica do prasugrel em doentes com afeção hepática grave não foram estudadas. O prasugrel não deve ser utilizado em doentes com afeção hepática grave (ver secção 4.3).

Compromisso renal: Não é necessário ajuste de dose em doentes com compromisso renal, incluindo doentes com doença renal em fase terminal (DREFT). A farmacocinética do prasugrel e a sua inibição da agregação plaquetária são semelhantes em doentes com compromisso renal moderado (TFG 30 a  $< 50$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) e indivíduos saudáveis. A inibição da agregação plaquetária mediada pelo prasugrel também foi semelhante em doentes com DREFT que necessitaram de hemodiálise comparando com indivíduos saudáveis, embora a C<sub>max</sub> e AUC do metabolito ativo tenham diminuído 51% e 42%, respetivamente, nos doentes com DREFT.

Peso corporal: A exposição média (AUC) ao metabolito ativo de prasugrel é aproximadamente 30% a 40% mais elevada em indivíduos saudáveis e em doentes com um peso corporal  $< 60$  kg comparando com os que pesam  $\geq 60$  kg. O prasugrel deve ser usado com precaução em doentes com um peso corporal  $< 60$  kg devido ao potencial risco de hemorragia nesta população (ver secção 4.4).

Etnia: Em estudos de farmacologia clínica, após o ajuste em função do peso corporal, a AUC do metabolito ativo foi aproximadamente 19% mais elevada nos indivíduos chineses, japoneses e coreanos comparativamente à dos caucasianos, o que se relaciona predominantemente com uma exposição mais elevada em indivíduos asiáticos com  $< 60$  kg. Não existe diferença na exposição entre indivíduos chineses, japoneses e coreanos. A exposição em indivíduos descendentes de africanos ou hispânicos é comparável à dos caucasianos. Não se recomenda ajuste de dose com base apenas na etnia.

Género: A farmacocinética do prasugrel é semelhante em homens e mulheres, quer em indivíduos saudáveis quer em doentes.

Crianças e adolescentes: A farmacocinética e farmacodinâmica do prasugrel não foram avaliadas na população pediátrica (ver secção 4.2).

### **5.3 Dados de segurança pré-clínica**

Dados não clínicos baseados em estudos convencionais de segurança farmacológica, toxicidade de dose repetida, genotoxicidade, potencial carcinogénico ou toxicidade reprodutiva, não revelaram qualquer perigo especial para o ser humano. Em estudos não clínicos observaram-se efeitos apenas com exposições consideradas suficientemente superiores à exposição máxima em seres humanos, indicando pouca relevância na utilização clínica.

Em estudos toxicológicos de desenvolvimento embrio-fetal no rato e no coelho, não se evidenciaram malformações provocadas por prasugrel. Numa dose muito elevada (> 240 vezes a dose de manutenção diária recomendada em seres humanos expressa em mg/m<sup>2</sup>), que causou efeitos no peso corporal da mãe e/ou no consumo materno de alimentos, verificou-se uma ligeira diminuição no peso corporal da ninhada (comparando com os controlos). Em estudos pré e pós-natal no rato, o tratamento da mãe com doses até uma exposição 240 vezes a dose de manutenção diária recomendada em seres humanos (numa base de mg/m<sup>2</sup>) não teve efeito no comportamento ou no desenvolvimento reprodutivo da ninhada.

Num estudo de 2 anos no rato, com exposições ao prasugrel até mais de 75 vezes as exposições terapêuticas recomendadas no ser humano (com base em exposições plasmáticas aos metabolitos ativos e aos principais metabolitos humanos circulantes), não se observaram tumores relacionados com o composto. Verificou-se um acréscimo na incidência de tumores (adenomas hepatocelulares) em ratinhos expostos durante 2 anos a doses elevadas (>75 vezes a exposição em seres humanos), mas este facto foi considerado secundário à indução enzimática mediada pelo prasugrel. A associação entre tumores hepáticos e a indução enzimática mediada por fármacos, observada especificamente em roedores, está bem documentada na literatura. O aumento de tumores hepáticos com a administração de prasugrel no ratinho, não é considerado um risco importante para o ser humano.

## **6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS**

### **6.1 Lista dos excipientes**

Núcleo do comprimido:

Celulose microcristalina

Manitol (E421)

Croscarmellose sódica

Hipromelose (E464)

Estearato de magnésio

Película de revestimento:

Lactose mono-hidratada

Hipromelose (E464)

Dióxido de titânio (E171)

Triacetina (E1518)

Óxido de ferro amarelo (E172)

Talco

### **6.2 Incompatibilidades**

Não aplicável.

### **6.3 Prazo de validade**

2 anos.

### **6.4 Precauções especiais de conservação**

O medicamento não necessita de quaisquer precauções especiais de conservação. Conservar na embalagem de origem para proteger do ar e da humidade.

#### **6.5 Natureza e conteúdo do recipiente**

Blisters de folha de alumínio em caixas de 14, 28, 30, 30 (x1), 56, 84, 90 (x1) e 98 comprimidos.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

#### **6.6 Precauções especiais de eliminação**

Não existem requisitos especiais.

### **7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Eli Lilly Nederland BV, Grootslag 1-5, NL-3991, RA, Houten, Países Baixos.

### **8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

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 DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

25 fevereiro 2009

### **10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO**

{MM/YYYY }

## 1. NOME DO MEDICAMENTO

Efient 10 mg comprimidos revestidos por película

## 2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada comprimido contém 10 mg de prasugrel (sob a forma de cloridrato).

Excipientes: cada comprimido contém 2,1 mg de lactose

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1

## 3. FORMA FARMACÊUTICA

Comprimido revestido por película.

Comprimidos de cor “beige” e em forma de seta de duas pontas, tendo gravado a baixo relevo “10 MG” num dos lados e “4759” no outro.

## 4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

### 4.1 Indicações terapêuticas

Efient em coadministração com ácido acetilsalicílico (AAS) é indicado na prevenção de acontecimentos aterotrombóticos em doentes com síndrome coronária aguda (i.e. angina instável, enfarte agudo do miocárdio sem elevação do segmento ST [AI/EAMSEST] ou enfarte agudo do miocárdio com elevação do segmento ST [EAMCEST] submetidos a intervenção coronária percutânea (ICP) primária ou diferida.

Para mais informações consulte por favor a secção 5.1

### 4.2 Posologia e modo de administração

#### Posologia

##### Adultos

Efient deve ser iniciado com uma dose de carga de 60 mg em toma única, seguida de uma dose de 10 mg uma vez por dia. Os doentes que tomam Efient devem tomar também AAS diariamente (75 mg a 325 mg por dia).

Em doentes com síndrome coronária aguda (SCA) que são tratados com intervenção coronária percutânea (ICP), a interrupção prematura de qualquer agente antiplaquetário, incluindo Efient, pode resultar num risco aumentado de trombose, enfarte do miocárdio ou morte devido à doença subjacente do doente. Recomenda-se que a terapêutica seja continuada durante 12 meses, a menos que a interrupção de Efient seja clinicamente indicada (ver secções 4.4 e 5.1).

##### Doentes $\geq 75$ anos

De um modo geral, não se recomenda a utilização de Efient em doentes com idade  $\geq 75$  anos. Se, após uma cuidadosa avaliação individual do risco/ benefício pelo médico prescriptor (ver secção 4.4), o tratamento for considerado necessário no grupo de doentes com idade  $\geq 75$  anos, então, após uma dose de carga de 60 mg, deve ser prescrita uma dose de manutenção mais baixa de 5 mg. Os doentes com idade  $\geq 75$  anos são mais suscetíveis a hemorragias e a uma exposição mais elevada ao metabolito ativo de prasugrel (ver secções 4.4, 4.8, 5.1 e 5.2). A evidência da dose de 5 mg, baseia-se apenas em análises farmacodinâmicas / farmacocinéticas, e não existem atualmente dados clínicos

sobre a segurança desta dose no grupo de doentes com idade  $\geq 75$  anos.

#### Doentes com peso < 60 kg

Efient deve ser administrado numa dose de carga de 60 mg em toma única e continuado numa dose de 5 mg uma vez por dia. Não se recomenda a dose de manutenção de 10 mg. Isto deve-se a um aumento da exposição ao metabolito de prasugrel e ao risco aumentado de hemorragia quando administrada uma dose de 10 mg uma vez por dia em doentes com peso corporal < 60kg comparando com doentes com peso corporal  $\geq 60$  kg. A eficácia e a segurança da dose de 5 mg não foram avaliadas prospectivamente (ver secções 4.4, 4.8 e 5.2).

#### Compromisso renal

Não é necessário um ajuste da dose em doentes com compromisso renal, incluindo doentes com doença renal em fase terminal (ver secção 5.2). A experiência terapêutica em doentes com compromisso renal é limitada (ver secção 4.4).

#### Afeção hepática

Não é necessário um ajuste da dose em doentes com afeção hepática ligeira a moderada (classe A e B de Child Pugh) (ver secção 5.2). A experiência terapêutica em doentes com afeção hepática ligeira a moderada é limitada (ver secção 4.4).

#### Crianças e adolescentes

Não se recomenda a utilização de Efient em crianças com idade inferior a 18 anos devido à ausência de dados de segurança e eficácia.

#### Modo de administração

Para administração oral. Efient pode ser administrado com ou sem alimentos. A administração da dose de carga de 60 mg em toma única de prasugrel em jejum, pode proporcionar um início de ação mais rápido (ver secção 5.2). Não esmague nem parta o comprimido.

### **4.3 Contraindicações**

Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes.

Hemorragia patológica ativa.

História de acidente vascular cerebral ou acidente isquémico transitório (AIT).

Afeção hepática grave (classe C de Child-Pugh).

### **4.4 Advertências e precauções especiais de utilização**

#### Risco de Hemorragia

Os critérios chave de exclusão no estudo clínico de fase 3 incluíam um risco acrescido de hemorragia; anemia, trombocitopenia; história de resultados patológicos intracranianos. Doentes com síndromes coronárias agudas submetidos a intervenção coronária percutânea (ICP) e tratados com Efient e ASA mostraram ter um risco acrescido de hemorragias *major* e *minor* de acordo com o sistema de classificação TIMI. Assim, a utilização de Efient em doentes com risco acrescido de hemorragia deve ser considerada apenas quando se julga que os benefícios em termos de prevenção das complicações isquémicas prevalecem sobre o risco de hemorragias graves. Esta preocupação aplica-se especialmente a doentes com:

- $\geq 75$  anos de idade (ver abaixo).
- Suscetibilidade a hemorragia (ex: devido a trauma recente, cirurgia recente, hemorragia gastrointestinal recente ou recorrente ou úlcera péptica ativa).
- Peso corporal < 60kg (ver secções 4.2 e 4.8). Nestes doentes não se recomenda a dose de manutenção de 10 mg. Deve ser utilizada uma dose de manutenção de 5 mg.
- Administração concomitante de medicamentos que possam fazer aumentar o risco de hemorragia, incluindo anticoagulantes orais, clopidogrel, anti-inflamatórios não-esteroides (AINEs) e fibrinolíticos.

Em doentes com hemorragia ativa em que se torna necessário fazer reverter os efeitos farmacológicos de Efiend, pode ser adequado proceder a uma transfusão de plaquetas.

De um modo geral, a utilização de Efiend em doentes com  $\geq 75$  anos de idade, geralmente não se recomenda e deve ser efetuada com precaução, se a avaliação cuidadosa do risco/benefício individual, efetuada pelo médico prescritor, indicar que os benefícios em termos de prevenção de complicações isquémicas prevalecem sobre o risco de hemorragias graves. No estudo clínico de fase 3, estes doentes mostraram ter risco aumentado de hemorragia, incluindo hemorragia fatal, comparativamente aos doentes com idade  $< 75$  anos de idade. Se for prescrito, deve ser utilizada uma dose de manutenção de 5 mg; não é recomendada a dose de manutenção de 10 mg (ver secções 4.2 e 4.8).

A experiência terapêutica com prasugrel em doentes com compromisso renal (incluindo doença renal em fase terminal) e em doentes com afeção hepática moderada é limitada. O risco de hemorragia pode estar aumentado nestes doentes e, portanto, o prasugrel deve ser utilizado com precaução nesta população.

Os doentes deverão ser avisados que quando tomam prasugrel (em combinação com AAS) pode levar mais tempo do que o habitual para fazer parar uma hemorragia e que deverão informar o seu médico se surgir qualquer hemorragia num local não habitual ou com uma duração maior que a habitual.

#### Cirurgia

Os doentes deverão ser avisados que devem informar os médicos e dentistas que estão a tomar prasugrel antes da marcação de qualquer cirurgia e antes da prescrição de qualquer outro medicamento. Se um doente precisar de ser submetido a uma cirurgia eletiva e não se desejar um efeito antiplaquetário, o Efiend deve ser interrompido pelo menos 7 dias antes da cirurgia. Em doentes submetidos a cirurgia das coronárias (CABG) nos 7 dias após interrupção de prasugrel, a frequência (3 vezes superior) e a gravidade da hemorragia podem ser maiores (ver 4.8). Em doentes sem anatomia coronária conhecida e para os quais a cirurgia coronária (CABG) urgente é uma possibilidade, devem ser cuidadosamente ponderados os benefícios e os riscos do prasugrel.

#### Hipersensibilidade incluindo angioedema

Têm sido notificadas reações de hipersensibilidade incluindo angioedema em doentes a tomar prasugrel, incluindo em doentes com história de reações de hipersensibilidade ao clopidogrel. Aconselha-se uma monitorização dos sinais de hipersensibilidade em doentes com alergia conhecida às tienopiridinas (ver secção 4.8).

#### Púrpura trombocitopenica trombótica (PTT)

Foi notificada Púrpura trombocitopenica trombótica (PTT) com a utilização de prasugrel. A Púrpura trombocitopenica trombótica (PTT) é uma doença grave e requer tratamento imediato.

#### Lactose

Doentes com problemas hereditários graves de intolerância à galactose, deficiência de lactase de Lapp ou má absorção de glucose-galactose não devem tomar Efiend.

### **4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação**

*Varfarina:* Não foram realizados estudos sobre a administração concomitante de Efiend com derivados cumarínicos que não a varfarina. A administração concomitante de varfarina (ou outro derivado cumarínico) com prasugrel deve ser encarada com precaução, devido ao potencial risco acrescido de hemorragia (ver secção 4.4).

*Anti-inflamatórios não esteroides (AINEs):* A administração concomitante com o uso crónico de AINEs não foi estudada. Devido ao potencial risco acrescido de hemorragia, a administração de Efiend concomitantemente com o uso crónico de AINEs (incluindo inibidores da COX-2) deve ser

encarada com precaução (ver secção 4.4).

Efient pode ser administrado concomitantemente com medicamentos metabolizados pelas enzimas do citocromo P450 (incluindo estatinas), ou com medicamentos indutores ou inibidores das enzimas do citocromo P450. Efient pode também ser administrado concomitantemente com AAS, heparina, digoxina e medicamentos que aumentam o pH gástrico, incluindo inibidores da bomba de protões e bloqueadores H<sub>2</sub>. Embora não tenha sido avaliado em estudos específicos de interação, no estudo clínico de fase 3, Efient foi coadministrado com heparina de baixo peso molecular, bivalirudina e inibidores da GP IIb/IIIa (não há informação disponível sobre o tipo de inibidores GP IIb/IIIa utilizados) sem evidência de interações adversas de relevância clínica.

#### Efeitos de outros medicamentos sobre Efient:

*Ácido acetilsalicílico:* Efient deve ser co-administrado com ácido acetilsalicílico (AAS). Embora possa existir uma interação farmacodinâmica com o AAS, determinando um risco aumentado de hemorragia, a demonstração da eficácia e segurança de prasugrel, foi efetuada em doentes tratados concomitantemente com AAS.

*Heparina:* Uma dose única em bólus intravenoso de heparina não fracionada (100 U/kg) não alterou de modo significativo o efeito de inibição da agregação plaquetária induzido pelo prasugrel. De igual modo, o prasugrel não alterou de modo significativo o efeito da heparina sobre parâmetros da coagulação. Assim, ambos os medicamentos podem ser administrados concomitantemente. Pode existir um risco aumentado de hemorragia quando Efient é coadministrado com heparina.

*Estatinas:* Atorvastatina (80 mg por dia) não alterou a farmacocinética de prasugrel nem a sua inibição da agregação plaquetária. Por isso, não se espera que as estatinas que são substratos do CYP3A tenham algum efeito sobre a farmacocinética de prasugrel ou sobre a sua inibição da agregação plaquetária.

*Medicamentos que aumentam o pH gástrico:* A coadministração de ranitidina (um bloqueador H<sub>2</sub>) ou lansoprazol (um inibidor da bomba de protões) não alterou a AUC nem o T<sub>max</sub> do metabolito ativo do prasugrel, mas diminuiu a C<sub>max</sub> em cerca de 14% e 29%, respetivamente. No estudo clínico de fase 3, Efient foi administrado independentemente da coadministração de um inibidor da bomba de protões ou de um bloqueador H<sub>2</sub>. A administração da dose de carga de 60 mg de prasugrel sem a utilização concomitante de inibidores da bomba de protões, pode proporcionar um início de ação mais rápido.

*Inibidores do CYP3A:* O cetoconazol (400 mg por dia), um potente inibidor seletivo do CYP3A4 e CYP3A5, não afetou o efeito inibitório do prasugrel sobre a agregação plaquetária nem a AUC e o T<sub>max</sub> do metabolito ativo de prasugrel, mas diminuiu a C<sub>max</sub> em cerca de 34% a 46%. Assim, não se espera que os inibidores do CYP3A tais como os antifúngicos azólicos, inibidores da protease do VIH, claritromicina, telitromicina, verapamilo, diltiazem, indinavir, ciprofloxacina e sumo de toranja, tenham um efeito significativo na farmacocinética do metabolito ativo.

*Indutores dos citocromos P450:* A rifampicina (600 mg por dia), um potente indutor do CYP3A e CYP2B6 e um indutor do CYP2C9, CYP2C19 e CYP2C8, não alterou de modo significativo a farmacocinética do prasugrel. Assim, não se espera que conhecidos indutores do CYP3A tais como a rifampicina, carbamazepina e outros indutores dos citocromos P450 tenham um efeito significativo na farmacocinética do metabolito ativo.

#### Efeitos do Efient sobre outros medicamentos:

*Digoxina:* O prasugrel não tem efeito clinicamente significativo na farmacocinética da digoxina.

*Medicamentos metabolizados pelo CYP2C9:* O prasugrel não inibe o CYP2C9, pois este não afeta a farmacocinética da S-varfarina. Devido ao potencial risco aumentado de hemorragia, varfarina e Efient devem ser coadministrados com precaução (ver secção 4.4).

*Medicamentos metabolizados pelo CYP2B6:* O prasugrel é um inibidor fraco do CYP2B6. Em indivíduos saudáveis, o prasugrel diminuiu em cerca de 23% a exposição ao cloridrato de bupropiom, um metabolito do bupropiom mediado em cerca de 23% pelo CYP2B6. Este efeito será clinicamente preocupante apenas quando prasugrel for coadministrado com medicamentos para os quais o CYP2B6 é a única via metabólica e que tenham uma margem terapêutica estreita (ex: ciclofosfamida, efavirenz).

#### **4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento**

Não foram efetuados estudos clínicos em mulheres grávidas ou a amamentar.

Os estudos em animais não indicam quaisquer efeitos nefastos diretos no que respeita à gravidez, desenvolvimento embrionário/fetal, parto ou desenvolvimentos pós-natal (ver secção 5.3). Dado que os estudos reprodutivos em animais nem sempre deixam prever a resposta na espécie humana, Efient só deve ser utilizado durante a gravidez se o potencial benefício para a mãe justificar o potencial risco para o feto.

Desconhece-se se o prasugrel é excretado no leite humano. Os estudos em animais demonstraram excreção de prasugrel no leite materno. Não é recomendada a utilização de prasugrel durante a amamentação.

Em doses orais até uma exposição 240 vezes a dose diária de manutenção recomendada na espécie humana (baseada em mg/m<sup>2</sup>), o prasugrel não teve qualquer efeito na fertilidade dos ratos machos e fêmeas.

#### **4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas**

Não foram estudados os efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas. Espera-se que prasugrel tenha efeitos nulos ou desprezíveis sobre a capacidade de conduzir ou utilizar máquinas.

#### **4.8 Efeitos indesejáveis**

##### ***a. Resumo do perfil de segurança***

A segurança de prasugrel em doentes com síndrome coronária aguda submetidos a intervenção coronária percutânea (ICP), foi avaliada num estudo clínico controlado com clopidogrel (TRITON) no qual 6 741 doentes foram tratados com prasugrel (60 mg de dose de carga e 10 mg de dose diária de manutenção) numa mediana de 14,5 meses (5 802 doentes foram tratados durante mais de 6 meses, 4 136 doentes foram tratados durante mais de 1 ano). A taxa de interrupção do fármaco do estudo devido a acontecimentos adversos foi 7,2% para prasugrel e 6,3% para clopidogrel. Para ambos os fármacos, a hemorragia foi o acontecimento adverso mais frequente, conduzindo à interrupção do fármaco do estudo (2,5% para prasugrel e 1,4 % para clopidogrel).

##### **Hemorragia**

##### ***Hemorragia não relacionada com cirurgia de bypass-coronário (CABG)***

A frequência de doentes que tiveram acontecimentos hemorrágicos não relacionados com uma cirurgia coronária no estudo TRITON, é mostrada no Quadro 1.

A incidência de hemorragia TIMI *major* não relacionada com CABG, incluindo a hemorragia fatal ou potencialmente fatal, bem como de hemorragia TIMI *minor* foi significativamente maior em indivíduos tratados com prasugrel comparando com clopidogrel, tanto nas populações com AI/EAMSEST como no conjunto de todas as síndromes coronárias agudas (SCA). Não se verificou uma diferença significativa na população de doentes com EAMCEST. O local onde se verificaram hemorragias espontâneas com mais frequência, foi o trato gastrointestinal (taxa de 1,7% com

prasugrel e 1,3% com clopidogrel); o local onde se verificaram hemorragias provocadas mais frequentes foi o local de punção arterial (taxa de 1,3% com prasugrel e 1,2% com clopidogrel).

**Quadro 1: Incidência de hemorragias não relacionadas com CABG<sup>a</sup> (% de Doentes)**

Acontecimento	Todas as SCA		AI/EAMSEST		EAMCEST	
	Prasugrel <sup>b</sup> + AAS (N= 6741)	Clopidogrel <sup>b</sup> + AAS (N= 6716)	Prasugrel <sup>b</sup> + AAS (N= 5001)	Clopidogrel <sup>b</sup> + AAS (N= 4980)	Prasugrel <sup>b</sup> + AAS (N= 1740)	Clopidogrel <sup>b</sup> + AAS (N=1736)
Hemorragia <i>major</i> TIMI <sup>c</sup>	2,2	1,7	2,2	1,6	2,2	2,0
Risco de vida <sup>d</sup>	1,3	0,8	1,3	0,8	1,2	1,0
Fatal	0,3	0,1	0,3	0,1	0,4	0,1
HIC <sup>e</sup> sintomática	0,3	0,3	0,3	0,3	0,2	0,2
Necessidade de Inotrópicos	0,3	0,1	0,3	0,1	0,3	0,2
Necessidade de Intervenção cirúrgica	0,3	0,3	0,3	0,3	0,1	0,2
Necessidade de transfusão (≥ 4 unidades)	0,7	0,5	0,6	0,3	0,8	0,8
Hemorragia <i>minor</i> TIMI <sup>f</sup>	2,4	1,9	2,3	1,6	2,7	2,6

*a* Acontecimentos adjudicados centralmente definidos pelos critérios do Grupo de estudos “Thrombolysis in Myocardial Infarction” (TIMI).

*b* Foram utilizadas outras terapêuticas padrão quando apropriado.

*c* Qualquer hemorragia intracraniana ou qualquer hemorragia clinicamente evidente associada com uma queda na hemoglobina  $\geq 5$  g/dl.

*d* Hemorragia com risco de vida é um subgrupo da hemorragia *major* TIMI e inclui os tipos de hemorragia descritos abaixo. Os doentes podem estar incluídos em mais do que uma fila.

*e* HIC = Hemorragia intracraniana

*f* Hemorragia clinicamente evidente associada com uma queda na hemoglobina de  $\geq 3$  g/dl mas  $< 5$  g/dl.

#### Doentes com idade $\geq 75$ anos

No estudo clínico de fase 3, registaram-se as seguintes taxas de hemorragias TIMI *major* e *minor*, não relacionadas com CABG, nos dois grupos etários:

Idade	Prasugrel	Clopidogrel
$\geq 75$ anos (N=1785)	9,0% (1,0% fatal)	6,9% (0,1% fatal)
$< 75$ anos (N= 11672)	3,8% (0,2% fatal)	2,9% (0,1% fatal)

#### Doentes com $< 60$ kg

No estudo clínico de fase 3, registaram-se as seguintes taxas de hemorragias TIMI *major* e *minor*, não relacionadas com CABG, nos dois grupos de peso corporal:

Peso	Prasugrel	Clopidogrel
$< 60$ kg (N= 664)	10,1% (0% fatal)	6,5% (0,3% fatal)
$\geq 60$ kg (N=12672)	4,2% (0,3% fatal)	3,3% (0,1% fatal)

Em doentes com peso  $\geq 60$  kg e idade  $< 75$  anos, as taxas de hemorragia TIMI *major* e *minor*, não relacionadas com CABG foram 3,6% para prasugrel e 2,8% para clopidogrel; as taxas de hemorragia fatal foram 0,2% para prasugrel e 0,1% para clopidogrel.

#### Hemorragia relacionada com CABG

No decurso do estudo clínico de fase 3, foram submetidos a CABG 437 doentes. Destes, a taxa de hemorragias TIMI *major* e *minor* relacionadas com a CABG foram 14,1% no grupo de prasugrel e 4,5% no grupo de clopidogrel. O risco acrescido de acontecimentos hemorrágicos em indivíduos tratados com prasugrel persistiu até 7 dias após a última dose do fármaco do estudo. Para doentes que receberam a tienopiridina até 3 dias antes da CABG, as frequências das hemorragias TIMI *major* e *minor* foram 26,7% (12 de 45 doentes) no grupo de prasugrel, comparando com 5,0% (3 a 60 doentes) no grupo de clopidogrel. Para doentes que receberam a sua última dose de tienopiridina dentro de 4 a 7 dias antes da CABG, as frequências diminuíram para 11,3% (9 de 80 doentes) no grupo de prasugrel e 3,4% (3 de 89 doentes) no grupo de clopidogrel. Para além dos 7 dias após a interrupção do fármaco, as taxas observadas de hemorragias relacionadas com CABG foram semelhantes entre os grupos de tratamento (ver secção 4.4).

#### **b. Tabela resumo das reações adversas**

O Quadro 2 resume as reações adversas hemorrágicas e não-hemorrágicas no TRITON, ou as que foram notificadas espontaneamente, classificadas por frequência e classe de sistema de órgãos. As frequências estão definidas conforme o seguinte:

Muito frequente ( $\geq 1/10$ ), frequente ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ), pouco frequente ( $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ ), raro ( $\geq 1/10.000$  e  $< 1/1.000$ ), muito raro ( $\leq 1/10.000$ ), desconhecido (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis).

**Quadro 2: Reações adversas hemorrágicas e não-hemorrágicas**

<b>Classe de sistema de órgãos</b>	<b>Frequentes</b>	<b>Pouco Frequentes</b>	<b>Raros</b>	<b>Desconhecidos</b>
<i>Doenças do sangue e do sistema linfático</i>	Anemia		Trombocitopenia	Púrpura trombocitopenica trombótica (PTT) <i>ver secção 4.4</i>
<i>Doenças do sistema imunitário</i>		Hipersensibilidade incluindo angioedema		
<i>Afeções oculares</i>		Hemorragia ocular		
<i>Vasculopatias</i>	Hematoma			
<i>Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino</i>	Epistaxis	Hemoptise		
<i>Doenças gastrointestinais</i>	Hemorragia gastrointestinal	Hemorragia retroperitoneal Hemorragia retal Hematoquésia Hemorragia gengival		
<i>Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos</i>	Erupção cutânea Equimose			
<i>Doenças renais e urinárias</i>	Hematúria			
<i>Perturbações gerais e alterações no local de administração</i>	Hematoma no local da punção Hemorragia no local da punção			
<i>Complicações de intervenções relacionadas com lesões e intoxicações</i>	Contusão	Hemorragia pós procedimento	Hematoma subcutâneo	

No estudo clínico de fase 3, registaram-se as seguintes incidências de acidente vascular cerebral nos dois grupos de doentes, com e sem história de acidente isquémico transitório (AIT) ou acidente vascular cerebral (ver secção 4.4):

História de AIT ou acidente vascular cerebral	Prasugrel	Clopidogrel
Sim ( N=518)	6,5% (2,3% HIC*)	1,2% (0% HIC*)
Não (N=13090)	0,9% (0,2% HIC*)	1,0% (0,3% HIC*)

\* HIC = hemorragia intracraniana

## 4.9 Sobredosagem

A sobredosagem de Efiend pode prolongar o tempo de hemorragia e levar a complicações hemorrágicas subsequentes. Não há dados disponíveis sobre a reversão do efeito farmacológico do prasugrel; contudo, se for necessária a correção rápida do tempo de hemorragia, dever-se-á considerar a transfusão de plaquetas e/ou de outros produtos sanguíneos.

## 5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

### 5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: Antiagregantes plaquetários excluindo heparina. Código ATC: B01AC22.

#### *Farmacodinâmica*

Prasugrel é um inibidor da ativação e agregação plaquetárias através da ligação irreversível do seu metabolito aos recetores plaquetários do difosfato de adenosina (ADP) de classe P2Y<sub>12</sub>. Dado que as plaquetas participam na gênese e na evolução das complicações trombóticas da doença aterosclerótica, a inibição da função plaquetária pode resultar na redução da taxa de acontecimentos cardiovasculares, tais como morte, enfarte do miocárdio ou acidente vascular cerebral.

Após uma dose de carga de 60 mg de prasugrel, a inibição da agregação plaquetária induzida por ADP ocorre aos 15 minutos com 5 µM de ADP e aos 30 minutos com 20 µM de ADP. Com o prasugrel, a inibição máxima pelo prasugrel da agregação plaquetária induzida por ADP é 83% com 5 µM de ADP e 79% com 20 µM de ADP; em ambos os casos 89% dos indivíduos saudáveis e doentes estáveis com aterosclerose atingem pelo menos 50% de inibição plaquetária no intervalo de 1 hora. A inibição da agregação plaquetária mediada pelo prasugrel apresenta uma variabilidade baixa interindividual (12%) e intra-individual (9%), tanto com 5 µM de ADP como com 20 µM de ADP. No estado estacionário, a inibição média da agregação plaquetária foi 74% e 69% respetivamente para 5 µM de ADP e 20 µM de ADP e foi atingida após 3 a 5 dias de administração de uma dose de manutenção de 10 mg de prasugrel precedida de uma dose de carga de 60 mg. Mais de 98% de indivíduos tiveram uma inibição da agregação plaquetária ≥ 20% durante a dose de manutenção.

A agregação plaquetária retoma gradualmente os valores de base no prazo de 7 a 9 dias após administração de uma dose de carga de 60 mg de prasugrel em toma única e no prazo de 5 dias após a interrupção da dose de manutenção no estado estacionário.

Clopidogrel: Após a administração de 75 mg de clopidogrel uma vez por dia durante 10 dias, 40 indivíduos saudáveis mudaram para prasugrel 10 mg uma vez por dia com ou sem dose de carga de 60 mg. Observou-se uma inibição da agregação plaquetária similar ou superior com prasugrel. A mudança direta para uma dose de carga de 60 mg de prasugrel determinou o mais rápido início de uma maior inibição plaquetária. Após a administração de uma dose de carga de 900 mg de clopidogrel (com AAS), 56 indivíduos com SCA foram tratados durante 14 dias quer com 10 mg de prasugrel uma vez por dia ou 150 mg de clopidogrel uma vez por dia, e depois o tratamento foi trocado para clopidogrel 150 mg ou prasugrel 10 mg durante mais 14 dias. Nos doentes que mudaram para prasugrel 10 mg, observou-se uma maior inibição da agregação plaquetária comparando com clopidogrel 150 mg. Não há dados disponíveis sobre a mudança da dose de carga de clopidogrel diretamente para uma dose de carga de prasugrel.

#### *Eficácia e Segurança na Síndrome Coronária Aguda (SCA)*

O estudo clínico TRITON, de fase 3 comparou Efiend (prasugrel) com clopidogrel, ambos em coadministração com AAS e outras terapêuticas padrão. TRITON foi um estudo multicêntrico, internacional, aleatorizado, com dupla ocultação, em grupos paralelos com 13 608 doentes. Os

doentes apresentavam SCA, nomeadamente angina instável (AI), com risco moderado a elevado, EAMSEST ou EAMCEST e foram submetidos a ICP.

A aleatorização foi feita nas primeiras 72 horas após o início dos sintomas de AI/ EAMSEST e entre as 12 horas e os 14 dias após o início dos sintomas de EAMCEST, depois do conhecimento da anatomia coronária. No EAMCEST nas primeiras 12 horas de sintomas, a aleatorização podia ser feita sem conhecimento da anatomia coronária se estivesse planeada uma ICP primária. Para todos os doentes, a dose de carga podia ser administrada a qualquer altura entre a aleatorização e 1 hora após o doente ter saído do laboratório de hemodinâmica.

Os doentes foram aleatorizados para prasugrel (dose de carga de 60 mg seguida de 10 mg uma vez por dia) ou clopidogrel (dose de carga de 300 mg seguida de 75 mg uma vez por dia) e tratados durante uma mediana de 14,5 meses (seguimento máximo de 15 meses e mínimo de 6 meses). Os doentes também tomaram AAS (75 mg a 325 mg uma vez por dia). A utilização de qualquer tienopiridina nos 5 dias anteriores ao recrutamento foi um critério de exclusão. Outras terapêuticas, tais como heparina e inibidores da GPIIb/IIIa, foram administrados de acordo com o critério do médico. Aproximadamente 40% dos doentes (em cada um dos grupos de tratamento) receberam inibidores da GPIIb/IIIa, como suporte à ICP (não existe informação disponível sobre o tipo de inibidores da GPIIb/IIIa utilizados). Aproximadamente 98% dos doentes (em cada um dos grupos de tratamento) receberam antitrombóticos (heparina, heparina de baixo peso molecular, bivalirudina ou outros agentes) diretamente como suporte da ICP.

O parâmetro de avaliação primária do estudo foi o tempo até à ocorrência de morte cardiovascular (CV), enfarte do miocárdio (EM) não fatal ou acidente vascular cerebral não fatal. A análise deste parâmetro combinado em todas as populações com SCA (combinando os grupos AI/ EAMSEST e EAMCEST) foi incerto em mostrar uma superioridade estatística do prasugrel *versus* clopidogrel no grupo AI/ EAMSEST ( $p < 0,05$ ).

População de todas as Síndromes coronárias agudas (SCA): Efient mostrou maior eficácia em comparação com clopidogrel na redução do parâmetro combinado de avaliação primária assim como na redução de parâmetros de avaliação secundária pré-especificados, incluindo trombose de stent (ver Quadro 3). O benefício de prasugrel foi aparente nos 3 primeiros dias e manteve-se até ao final do estudo. A maior eficácia foi acompanhada por um aumento da hemorragia *major* (ver secções 4.4 e 4.8). A população de doentes estudada foi 92% de caucasianos, 26% mulheres e 39% doentes com  $\geq 65$  anos de idade. Os benefícios associados ao prasugrel foram independentes da utilização de outras terapêuticas cardiovasculares agudas ou a longo prazo, incluindo heparina/heparina de baixo peso molecular, bivalirudina, inibidores intravenosos da GPIIb/IIIa, hipolipemiantes, bloqueadores-beta e inibidores da enzima de conversão da angiotensina. A eficácia do prasugrel foi observada independentemente da dose de AAS (75 mg a 325 mg uma vez por dia). No estudo TRITON não foi permitida a utilização de anticoagulantes orais, medicamentos antiplaquetários fora do estudo ou AINEs crónicos. Na população de todas as SCA, prasugrel esteve associado a uma menor incidência de morte cardiovascular (CV), EM não fatal ou acidente vascular cerebral não fatal, em comparação com clopidogrel, independentemente das características de base tais como idade, género, peso corporal, região geográfica, utilização de inibidores da GPIIb/IIIa e tipo de stent. O benefício foi principalmente devido a uma diminuição significativa do EM não fatal (ver Quadro 3). Os diabéticos tiveram reduções significativas do parâmetro de avaliação primária e de todos os parâmetros de avaliação secundária.

O benefício de prasugrel em doentes com idades  $\geq 75$  anos foi inferior ao observado em doentes com idade  $< 75$  anos. Doentes com idades  $\geq 75$  anos apresentaram maior risco de hemorragia, incluindo hemorragia fatal (ver secções 4.2, 4.4 e 4.8). Doentes com idades  $\geq 75$  anos nos quais o benefício de prasugrel foi mais evidente, incluíam doentes diabéticos, com EAMSEST, com maior risco de trombose de stent ou com acontecimentos recorrentes.

Não houve redução do parâmetro combinado de avaliação primária nos doentes com história de AIT ou de acidente vascular cerebral isquémico, há mais de três meses.

**Quadro 3: Doentes com acontecimentos na análise primária do estudo TRITON**

<b>Acontecimentos</b>	<b>Prasugrel + AAS</b>	<b>Clopidogrel + AAS</b>	<b>Taxa de Risco (HR) (IC 95%)</b>	<b>Valor de p</b>
<b>Todas as SCA</b>	<b>(N=6 813) %</b>	<b>(N=6 795) %</b>		
<b>Combinação de Acontecimentos Primários</b> Morte cardiovascular (CV), EM não fatal ou acidente vascular cerebral não fatal	9,4	11,5	0,812 (0,732 a 0,902)	< 0,001
<b>Acontecimentos Primários Individuais</b>				
Morte CV	2,0	2,2	0,886 (0,701 a 1,118)	0,307
EM não fatal	7,0	9,1	0,757 (0,672 a 0,853)	< 0,001
Acidente vascular cerebral não fatal	0,9	0,9	1,016 (0,712 a 1,451)	0,930
<b>AI/ EAMSEST</b>	<b>(N=5 044) %</b>	<b>N=5 030) %</b>		
<b>Combinação de Acontecimentos Primários</b>				
Morte CV, EM não fatal ou acidente vascular cerebral não fatal	9,3	11,2	0,820 (0,726 a 0,927)	0,002
Morte CV	1,8	1,8	0,979 (0,732 a 1,309)	0,885
EM não fatal	7,1	9,2	0,761 (0,663 a 0,873)	< 0,001
Acidente vascular cerebral não fatal	0,8	0,8	0,979 (0,633 a 1,513)	0,992
<b>EAMCEST</b>	<b>(N=1 769) %</b>	<b>(N=1 765) %</b>		
<b>Combinação de Acontecimentos Primários</b>				
Morte CV, EM não fatal ou acidente vascular cerebral não fatal	9,8	12,2	0,793 (0,649 a 0,968)	0,019
Morte CV	2,4	3,3	0,738 (0,497 a 1,094)	0,129
EM não fatal	6,7	8,8	0,746 (0,588 a 0,948)	0,016
Acidente vascular cerebral não fatal	1,2	1,1	1,097 (0,590 a 2,040)	0,770

Na população de todas as SCA, a análise de cada um dos parâmetros de avaliação secundária mostrou um benefício significativo ( $p < 0,001$ ) para prasugrel versus clopidogrel. Estes incluíam trombose de stent provável ou definitiva até ao fim do estudo (0,9% vs 1,8%; HR 0,498; IC 0,364, 0,683); morte CV, EM não fatal ou revascularização urgente de vaso alvo nos primeiros 30 dias (5,9% vs 7,4%; HR 0,784; IC 0,688 a 0,894); morte por qualquer causa, EM não fatal ou acidente vascular cerebral não fatal até ao fim do estudo (10,2% vs 12,1%; HR 0,831; IC 0,751 a 0,919); morte CV, EM não fatal, acidente vascular cerebral não fatal ou reinternamento por evento cardíaco isquémico até ao fim do estudo (11,7% vs 13,8%; HR 0,838; IC 0,762 a 0,921). A análise de todas as causas de morte não mostrou diferenças significativas entre prasugrel e clopidogrel na população de Todas as SCA (2,76% vs 2,90%) na população AI/ EAMSEST (2,58% vs 2,41%) e na população EAMCEST (3,28% vs 4,31%).

O prasugrel associou-se a uma redução de 50% na incidência de trombose de stent no seguimento de 15 meses. A redução na trombose de stent com Efient observou-se tanto precocemente como para além dos 30 dias e tanto para os stent eluidores de fármacos como para os stent não farmacocativos.

Numa análise dos doentes que sobreviveram a um evento isquémico, prasugrel associou-se a uma redução na incidência de recorrências dos parâmetros de avaliação primária (7,8% para prasugrel vs 11,9% para clopidogrel).

Embora tenha havido um acréscimo de hemorragias com prasugrel, a análise da incidência combinada de morte por qualquer causa, enfarte do miocárdio não fatal, acidente vascular cerebral não fatal e hemorragias TIMI *major* não relacionadas com CABG, favoreceu Efient comparativamente ao clopidogrel (Taxa de Risco, 0,87; IC 95%, 0,79 a 0,95;  $p=0,004$ ). No estudo TRITON, para cada 1.000 doentes tratados com Efient, houve menos 22 doentes com enfarte do miocárdio e mais 5 com hemorragias TIMI *major* não relacionadas com CABG, comparando com doentes tratados com clopidogrel.

Resultados de um estudo farmacodinâmico/farmacogenómico em 720 doentes asiáticos com SCA PCI mostraram que se atingem níveis de inibição plaquetária mais elevados com prasugrel comparando com clopidogrel e que a dose de carga de prasugrel 60 mg e de manutenção com 10 mg é um regime posológico apropriado em indivíduos asiáticos que pesam pelo menos 60 kg, e têm menos de 75 anos de idade (ver secção 4.2).

## 5.2 Propriedades farmacocinéticas

O prasugrel é um pró-fármaco e é rapidamente metabolizado in vivo num metabolito ativo e em metabolitos inativos. A exposição ao metabolito ativo (AUC) apresenta uma variabilidade ligeira a moderada tanto interindividual (27%) como intraindividual (19%). A farmacocinética do prasugrel é similar em indivíduos saudáveis, doentes com aterosclerose estável e doentes submetidos a intervenção coronária percutânea.

### Absorção

O prasugrel é rapidamente absorvido e metabolizado. O pico de concentração plasmática ( $C_{max}$ ) do metabolito ativo é atingido em aproximadamente 30 minutos. A exposição ao metabolito ativo (AUC) aumenta proporcionalmente à dose terapêutica administrada. Num estudo com indivíduos saudáveis, a AUC do metabolito ativo não foi afetada por refeições com elevado teor de gorduras ou com elevado teor calórico, mas a  $C_{max}$  diminuiu em cerca de 49% e o tempo para atingir a  $C_{max}$ , ( $T_{max}$ ) aumentou de 0,5 para 1,5 horas. No TRITON, Efient foi administrado independentemente das refeições. Portanto, Efient pode ser tomado independentemente da ingestão de alimentos; contudo, a administração de uma dose de carga de prasugrel em jejum pode proporcionar um início de ação mais rápido (ver secção 4.2).

### Distribuição

A ligação do metabolito ativo à albumina sérica humana (4% de solução-tampão) foi 98%.

### Metabolismo

O prasugrel não é detetado no plasma após administração oral. No intestino, é rapidamente hidrolisado numa tiolactona, que, por sua vez, numa única etapa metabólica ao nível do citocromo P450, principalmente o CYP3A4 e CYP2B6 e em menor extensão o CYP2C9 e CYP2C19 é convertido no metabolito ativo. Este é depois metabolizado em dois compostos inativos por S-metilação ou por conjugação com cisteína.

As variações genéticas do CYP3A5, CYP2B6, CYP2C9 ou CYP2C19 não tiveram efeito relevante na farmacocinética do prasugrel ou na sua inibição da agregação plaquetária, quer em indivíduos saudáveis, quer em doentes com aterosclerose estável e doentes com SCA

### Eliminação

Aproximadamente 68% da dose de prasugrel é excretada na urina e 27% nas fezes sob a forma de

metabolitos inativos.

O metabolito ativo tem uma semivida de eliminação de aproximadamente 7,4 horas (variação entre 2 a 15 horas).

### Populações especiais

Idosos: Num estudo em indivíduos saudáveis com idades entre os 20 e os 80 anos, a idade não teve qualquer relevância na farmacocinética do prasugrel ou na sua inibição da agregação plaquetária. No grande estudo clínico de fase 3, a exposição média estimada (AUC) do metabolito ativo foi 19% maior em doentes muito idosos ( $\geq 75$  anos de idade) comparando com indivíduos com idade  $< 75$  anos. O prasugrel deve ser utilizado com precaução em doentes com idade  $\geq 75$  anos de idade devido ao potencial risco de hemorragia nesta população (ver secção 4.4).

Afeção hepática: Não é necessário ajuste de dose em doentes com afeção hepática ligeira a moderada (classe A e B de Child Pugh). A farmacocinética do prasugrel e a sua inibição da agregação plaquetária foram similares em indivíduos com afeção hepática ligeira a moderada comparando com indivíduos saudáveis.

A farmacocinética e farmacodinâmica do prasugrel em doentes com afeção hepática grave não foram estudadas. O prasugrel não deve ser utilizado em doentes com afeção hepática grave (ver secção 4.3).

Compromisso renal: Não é necessário ajuste de dose em doentes com compromisso renal, incluindo doentes com doença renal em fase terminal (DREFT). A farmacocinética do prasugrel e a sua inibição da agregação plaquetária são semelhantes em doentes com compromisso renal moderado (TFG  $30 < a < 50$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) e indivíduos saudáveis. A inibição da agregação plaquetária mediada pelo prasugrel também foi semelhante em doentes com DREFT que necessitaram de hemodiálise comparando com indivíduos saudáveis, embora a C<sub>max</sub> e AUC do metabolito ativo tenham diminuído 51% e 42%, respetivamente, nos doentes com DREFT.

Peso corporal: A exposição média (AUC) ao metabolito ativo de prasugrel é aproximadamente 30% a 40% mais elevada em indivíduos saudáveis e em doentes com um peso corporal  $< 60$  kg comparando com os que pesam  $\geq 60$  kg. O prasugrel deve ser usado com precaução em doentes com um peso corporal  $< 60$  kg devido ao potencial risco de hemorragia nesta população (ver secção 4.4).

Etnia: Em estudos de farmacologia clínica, após o ajuste em função do peso corporal, a AUC do metabolito ativo foi aproximadamente 19% mais elevada nos indivíduos chineses, japoneses e coreanos comparativamente à dos caucasianos, o que se relaciona predominantemente com uma exposição mais elevada em indivíduos asiáticos com  $< 60$  kg. Não existe diferença na exposição entre indivíduos chineses, japoneses e coreanos. A exposição em indivíduos descendentes de africanos ou hispânicos é comparável à dos caucasianos. Não se recomenda ajuste de dose com base apenas na etnia.

Género: A farmacocinética do prasugrel é semelhante em homens e mulheres, quer em indivíduos saudáveis quer em doentes.

Crianças e adolescentes: A farmacocinética e farmacodinâmica do prasugrel não foram avaliadas na população pediátrica (ver secção 4.2).

### **5.3 Dados de segurança pré-clínica**

Dados não clínicos baseados em estudos convencionais de segurança farmacológica, toxicidade de dose repetida, genotoxicidade, potencial carcinogénico ou toxicidade reprodutiva, não revelaram qualquer perigo especial para o ser humano. Em estudos não clínicos observaram-se efeitos apenas com exposições consideradas suficientemente superiores à exposição máxima em seres humanos, indicando pouca relevância na utilização clínica.

Em estudos toxicológicos de desenvolvimento embrio-fetal no rato e no coelho, não se evidenciaram malformações provocadas por prasugrel. Numa dose muito elevada (> 240 vezes a dose de manutenção diária recomendada em seres expressa em mg/m<sup>2</sup>), que causou efeitos no peso corporal da mãe e/ou no consumo materno de alimentos, verificou-se uma ligeira diminuição no peso corporal da ninhada (comparando com os controlos). Em estudos pré e pós-natal no rato, o tratamento da mãe com doses até uma exposição 240 vezes a dose de manutenção diária recomendada em seres humanos (numa base de mg/m<sup>2</sup>) não teve efeito no comportamento ou no desenvolvimento reprodutivo da ninhada.

Num estudo de 2 anos no rato, com exposições ao prasugrel até mais de 75 vezes as exposições terapêuticas recomendadas no ser humano (com base em exposições plasmáticas aos metabolitos ativos e aos principais metabolitos humanos circulantes), não se observaram tumores relacionados com o composto. Verificou-se um acréscimo na incidência de tumores (adenomas hepatocelulares) em ratinhos expostos durante 2 anos a doses elevadas (>75 vezes a exposição em seres humanos), mas este facto foi considerado secundário à indução enzimática mediada pelo prasugrel. A associação entre tumores hepáticos e a indução enzimática mediada por fármacos, observada especificamente em roedores, está bem documentada na literatura. O aumento de tumores hepáticos com a administração de prasugrel no ratinho, não é considerado um risco importante para o ser humano.

## **6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS**

### **6.1 Lista dos excipientes**

Núcleo do comprimido:

Celulose microcristalina

Manitol (E421)

Croscarmellose sódica

Hipromelose (E464)

Estearato de magnésio

Película de revestimento:

Lactose mono-hidratada

Hipromelose (E464)

Dióxido de titânio (E171)

Triacetina (E1518)

Óxido de ferro vermelho (E172)

Óxido de ferro amarelo (E172)

Talco

### **6.2 Incompatibilidades**

Não aplicável.

### **6.3 Prazo de validade**

2 anos.

### **6.4 Precauções especiais de conservação**

O medicamento não necessita de quaisquer precauções especiais de conservação. Conservar na embalagem de origem para proteger do ar e da humidade.

#### **6.5 Natureza e conteúdo do recipiente**

Blisters de folha de alumínio em caixas de 14, 28, 30, 30 (x1), 56, 84, 90 (x1) e 98 comprimidos.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

#### **6.6 Precauções especiais de eliminação**

Não existem requisitos especiais.

#### **7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Eli Lilly Nederland BV, Grootslag 1-5, NL-3991, RA, Houten, Países Baixos.

#### **8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

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 DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

25 fevereiro 2009

#### **10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO**

{MM/YYYY }

## **ANEXO II**

- A. TITULAR(ES) DA AUTORIZAÇÃO DE FABRICO RESPONSÁVEL (VEIS) PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE**
- B. CONDIÇÕES DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

## **A. TITULAR(ES) DA AUTORIZAÇÃO DE FABRICO RESPONSÁVEL(VEIS) PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE**

Nome e endereço do(s) fabricante(s) responsável(veis) pela libertação do lote:

Lilly SA  
Avenida da la Industria 30  
E-28108 Alcobendas (Madrid)  
Espanha

## **B. CONDIÇÕES DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

### **CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO IMPOSTAS AO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Medicamento sujeito a receita médica

#### **• CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO**

O Titular da Autorização de Introdução no Mercado deve fornecer material educacional a todos os médicos que possam estar envolvidos no tratamento de doentes com prasugrel. O formato e o modo de distribuição deste material devem ser discutidos com as instituições envolvidas. Os resultados desta discussão e, sempre que adequado, do material educacional, devem ser acordados com a entidade reguladora nacional competente e estar disponível antes do lançamento em cada um dos estados membros.

O material educacional deve incluir:

- Uma cópia do RCM
- Enfatizar que:
  - Os acontecimentos hemorrágicos graves são mais frequentes em doentes com idade  $\geq 75$  anos (incluindo acontecimentos fatais) ou nos doentes que pesam  $< 60$  Kg
  - Geralmente, não se recomenda o tratamento com prasugrel a doentes com idade  $\geq 75$  anos
  - Se, após uma cuidadosa avaliação individual do risco/ benefício pelo médico prescriptor, o tratamento for considerado necessário no grupo de doentes com idade  $\geq 75$  anos, então, após uma dose de carga de 60 mg, deve ser prescrita uma dose de manutenção mais baixa de 5 mg
  - Aos doentes que pesam  $< 60$  Kg deve ser administrada uma dose de manutenção mais baixa de 5 mg
  - A evidência da dose de 5 mg, baseia-se apenas em análises farmacodinâmicas/ farmacocinéticas, e não existem atualmente dados clínicos sobre a segurança desta dose nos subgrupos de doentes em risco.

#### **▪ OUTRAS CONDIÇÕES**

##### *Sistema de farmacovigilância*

O Titular da Autorização de Introdução no Mercado deve assegurar que o sistema de farmacovigilância, apresentado no Módulo 1.8.1 da Autorização de Introdução no Mercado, está implementado e em funcionamento antes e enquanto o produto estiver no mercado.

##### *Plano de Gestão do Risco*

O Titular da Autorização de Introdução no Mercado compromete-se a efetuar os estudos e as atividades de farmacovigilância adicionais detalhadas no Plano de Farmacovigilância, tal como acordado na versão 1.4 do Plano de Gestão do Risco (PGR) apresentado no Módulo 1.8.2 do Pedido de Autorização de Introdução no Mercado, assim como todas as atualizações subsequentes do PGR

acordadas pelo CHMP.

De acordo com a Norma Orientadora do CHMP sobre Sistemas de Gestão do Risco para medicamentos de uso humano, o PGR atualizado deve ser submetido ao mesmo tempo que o Relatório Periódico de Segurança (RPS) seguinte.

Além disso, deve ser submetido um PGR atualizado:

- Quando for recebida nova informação que possa ter impacto nas atuais Especificações de Segurança, no Plano de Farmacovigilância ou nas atividades de minimização do risco
- No período de 60 dias após ter sido atingido um objetivo importante (farmacovigilância ou minimização do risco)
- A pedido da EMEA.

**ANEXO III**  
**ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO**

## **A. ROTULAGEM**

**INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**

**CARTONAGEM DOS COMPRIMIDOS REVESTIDOS POR PELÍCULA DE 5mg**

**1. NOME DO MEDICAMENTO**

Efient 5 mg, comprimidos revestidos por película  
prasugrel

**2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)**

Cada comprimido contém 5 mg de prasugrel (cloridrato).

**3. LISTA DOS EXCIPIENTES**

Contém lactose. Para mais informações ver folheto informativo.

**4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

14 comprimidos revestidos por película  
28 comprimidos revestidos por película  
30x1 comprimido revestido por película  
56 comprimidos revestidos por película  
84 comprimidos revestidos por película  
90x1 comprimido revestido por película  
98 comprimidos revestidos por película  
30 comprimidos revestidos por película

**5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

Consultar o folheto informativo antes de utilizar  
Via oral.

**6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE E DA VISTA DAS CRIANÇAS**

Manter fora do alcance e da vista das crianças.

**7. OUTRA(S) ADVERTÊNCIA(S) ESPECIAL(ES), SE NECESSÁRIO**

**8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

**9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO**

Conservar na embalagem de origem para proteger do ar e da humidade.

**10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL**

**11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Eli Lilly Nederland BV, Grootslag 1-5, NL-3991 RA, Houten, Holanda

**12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

EU/1/08/503/001 14 comprimidos revestidos por película  
EU/1/08/503/002 28 comprimidos revestidos por película  
EU/1/08/503/003 30x1 comprimido revestido por película  
EU/1/08/503/004 56 comprimidos revestidos por película  
EU/1/08/503/005 84 comprimidos revestidos por película  
EU/1/08/503/006 90x1 comprimido revestido por película  
EU/1/08/503/007 98 comprimidos revestidos por película  
EU/1/08/503/015 30 comprimidos revestidos por película

**13. NÚMERO DO LOTE**

Lote

**14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**

Medicamento sujeito a receita médica.

**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO**

**16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

Efient 5 mg

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR NAS EMBALAGENS “BLISTERS” OU FITAS  
CONTENTORAS**

**BLISTER DOS COMPRIMIDOS REVESTIDOS POR PELÍCULA DE 5 mg**

**1. NOME DO MEDICAMENTO**

Efient 5 mg, comprimidos revestidos por película  
prasugrel

**2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Lilly

**3. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

**4. NÚMERO DO LOTE**

Lot

**5. OUTRAS**

< SEG, TER, QUA, QUI, SEX, SÁB, DOM >

**INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**

**CARTONAGEM DOS COMPRIMIDOS REVESTIDOS POR PELÍCULA DE 10 mg**

**1. NOME DO MEDICAMENTO**

Efient 10 mg, comprimidos revestidos por película  
prasugrel

**2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)**

Cada comprimido contém 10 mg de prasugrel (cloridrato).

**3. LISTA DOS EXCIPIENTES**

Contém lactose. Para mais informações ver folheto informativo.

**4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

14 comprimidos revestidos por película  
28 comprimidos revestidos por película  
30x1 comprimido revestido por película  
56 comprimidos revestidos por película  
84 comprimidos revestidos por película  
90x1 comprimido revestido por película  
98 comprimidos revestidos por película  
30 comprimidos revestidos por película

**5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

Consultar o folheto informativo antes de utilizar  
Via oral.

**6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE E DA VISTA DAS CRIANÇAS**

Manter fora do alcance e da vista das crianças.

**7. OUTRA(S) ADVERTÊNCIA(S) ESPECIAI(S), SE NECESSÁRIO**

**8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

**9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO**

Conservar na embalagem de origem para proteger do ar e da humidade.

**10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL****11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Eli Lilly Nederland BV, Grootslag 1-5, NL-3991 RA, Houten, Holanda

**12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

EU/1/08/503/008 14 comprimidos revestidos por película  
EU/1/08/503/009 28 comprimidos revestidos por película  
EU/1/08/503/010 30x1 comprimido revestido por película  
EU/1/08/503/011 56 comprimidos revestidos por película  
EU/1/08/503/012 84 comprimidos revestidos por película  
EU/1/08/503/013 90x1 comprimido revestido por película  
EU/1/08/503/014 98 comprimidos revestidos por película  
EU/1/08/503/016 30 comprimidos revestidos por película

**13. NÚMERO DO LOTE**

Lote

**14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**

Medicamento sujeito a receita médica.

**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO****16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

Efient 10 mg

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR NAS EMBALAGENS “BLISTERS” OU FITAS  
CONTENTORAS**

**BLISTER DOS COMPRIMIDOS REVESTIDOS POR PELÍCULA DE 10 mg**

**1. NOME DO MEDICAMENTO**

Efient 10 mg, comprimidos revestidos por película  
prasugrel

**2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Lilly

**3. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

**4. NÚMERO DO LOTE**

Lot

**5. OUTRAS**

< SEG, TER, QUA, QUI, SEX, SÁB, DOM >

## **B. FOLHETO INFORMATIVO**

## FOLHETO INFORMATIVO: INFORMAÇÃO PARA O UTILIZADOR

**Efient 10 mg comprimidos revestidos por película**

**Efient 5 mg comprimidos revestidos por película**

Prasugrel

### **Leia atentamente este folheto antes de tomar este medicamento**

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o reler.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico ou farmacêutico.
- Este medicamento foi receitado para si. Não deve dá-lo a outros; o medicamento pode ser-lhes prejudicial mesmo que apresentem os mesmos sintomas.
- Se algum dos efeitos secundários se agravar ou se detectar quaisquer efeitos secundários não mencionados neste folheto, informe o seu médico ou farmacêutico.

Neste Folheto:

1. O que é Efient e para que é utilizado
2. Antes de tomar Efient
3. Como tomar Efient
4. Efeitos secundários possíveis
5. Como conservar Efient
6. Outras informações

### **1. O QUE É EFIENT E PARA QUE É UTILIZADO**

Efient pertence a um grupo de medicamentos chamados, agentes antiagregantes plaquetários. As plaquetas são partículas de células muito pequenas que circulam no sangue. Quando um vaso sanguíneo fica danificado, por exemplo, se é cortado, as plaquetas agrupam-se para ajudar a formar um coágulo sanguíneo (trombo). Por isso, as plaquetas são essenciais para ajudar a parar a hemorragia. Se os coágulos se formam dentro de um vaso sanguíneo endurecido, como uma artéria, podem ser muito perigosos pois podem parar o fornecimento de sangue, provocando um ataque cardíaco (enfarte do miocárdio), acidente vascular cerebral ou morte. A formação de coágulos nas artérias que fornecem sangue ao coração também pode reduzir o fornecimento de sangue, causando angina instável (uma dor no peito grave).

Efient inibe as plaquetas de se agruparem, reduzindo assim a hipótese de formação de coágulos.

Efient foi-lhe prescrito porque você já sofreu um ataque cardíaco ou angina instável e foi-lhe feita uma intervenção para abrir as artérias bloqueadas no coração. Pode também ter-lhe sido colocado um ou mais stents para manter aberta uma artéria bloqueada ou estreitada que fornece sangue ao coração. Efient reduz as hipóteses de ter outro ataque cardíaco ou acidente vascular cerebral ou de morrer de qualquer um destes acontecimentos aterotrombóticos. O seu médico dar-lhe-á também ácido acetilsalisílico (aspirina), outro agente antiagregante plaquetário.

## 2. ANTES DE TOMAR EFIENT

### **Não tome Efient:**

- Se tem alergia (hipersensibilidade) ao prasugrel ou a qualquer outro componente de Efient. Uma reação alérgica pode ser reconhecida como uma erupção cutânea, comichão, face ou lábios inchados ou falta de ar. Se isto lhe tiver acontecido, informe o seu médico **imediatamente**.
- Se tiver um problema médico que lhe está presentemente a causar hemorragia, como por exemplo hemorragia a partir do estômago ou intestinos.
- Se alguma vez tiver tido um acidente vascular cerebral ou um acidente isquémico transitório (AIT).
- Se sofrer de doença grave do fígado.

### **Tome especial cuidado com Efient:**

Deve falar com o seu médico antes de tomar Efient no caso de alguma das situações abaixo mencionadas se aplicarem a si:

- Se tiver um risco acrescido de hemorragia, como por exemplo:
  - Idade igual ou superior a 75 anos. O seu médico deverá prescrever-lhe uma dose diária de 5 mg pois existe um risco acrescido de hemorragia em doentes com mais de 75 anos de idade.
  - um traumatismo grave recente
  - uma cirurgia recente (incluindo certas intervenções dentárias)
  - hemorragia recente ou recorrente a partir do estômago ou intestinos (p.ex. úlcera de estômago ou pólipos no cólon)
  - peso corporal inferior a 60 kg. O seu médico deverá prescrever-lhe uma dose diária de 5 mg de Efient se o seu peso for inferior a 60 kg.
  - doença renal (rim) ou problemas de fígado moderados
  - se tomar certos tipos de medicamentos (ver “Ao tomar Efient com outros medicamentos”, abaixo)
  - uma cirurgia planeada (incluindo certas intervenções dentárias) para os próximos 7 dias. O seu médico pode querer que interrompa o Efient temporariamente devido ao risco acrescido de hemorragia.
  - Se tiver tido reações alérgicas (hipersensibilidade) ao clopidogrel ou a qualquer outro agente antiplaquetário, por favor informe o seu médico antes de começar o tratamento com Efient. Se tomar Efient e tiver reações alérgicas que podem ser reconhecidas como erupção cutânea, comichão, face ou lábios inchados ou falta de ar, deve informar o seu médico **imediatamente**.
- **Enquanto estiver a tomar Efient:**

Deve informar o seu médico de imediato se desenvolver uma doença chamada Púrpura Trombocitopenica Trombótica (PTT), que inclui febre e manchas escuras na pele, que podem ter o aspeto de pequenos pontos vermelhos, com ou sem inexplicável cansaço extremo, confusão, pele e olhos amarelos (icterícia) (ver secção 4. EFEITOS SECUNDÁRIOS POSSÍVEIS).

### **Ao tomar Efient com outros medicamentos**

Por favor informe o seu médico se estiver a tomar ou tiver tomado recentemente outros medicamentos, incluindo medicamentos obtidos sem receita médica, suplementos alimentares ou tratamentos à base de ervas. É particularmente importante que informe o seu médico se estiver a ser tratado com clopidogrel (um agente antiplaquetário), varfarina (um anticoagulante), ou fármacos “anti-inflamatórios não esteroides” para a dor e febre (como por exemplo o ibuprofeno, naproxeno ou etoricoxib). Se forem tomados em conjunto com Efient estes medicamentos podem aumentar o risco de hemorragia.

Tome outros medicamentos com Efient apenas se o seu médico lhe disser que o pode fazer.

### **Ao tomar Efient com alimentos e bebidas**

Efient pode ser tomado com ou sem alimentos.

### **Gravidez e aleitamento**

Informe o seu médico se ficar grávida ou se estiver a pensar engravidar, enquanto estiver a tomar Efient. Só deve tomar Efient depois de discutir com o seu médico os potenciais benefícios para si e quaisquer potenciais riscos para o bebé.

Se estiver a amamentar consulte o seu médico ou farmacêutico antes de tomar qualquer medicamento.

### **Condução de veículos e utilização de máquinas**

Não foram efetuados estudos com Efient sobre a capacidade de conduzir ou utilizar máquinas. A sua capacidade para conduzir ou para trabalhar com máquinas não deverá ser afetada pelo Efient.

### **Informações importantes sobre alguns componentes de Efient**

Efient contém lactose. Se o seu médico lhe tiver dito que você tem intolerância a alguns açúcares, contacte o seu médico antes de tomar este medicamento.

## **3. COMO TOMAR EFIENT**

Tome sempre Efient de acordo com as indicações do médico. Fale com o seu médico ou farmacêutico se tiver dúvidas.

O seu médico dir-lhe-á quantos comprimidos de Efient deve tomar. A dose habitual de Efient é 10 mg por dia. Começará o tratamento com uma dose única de 60 mg.

Se pesar menos de 60 kg ou tiver mais de 75 anos de idade, a dose é 5 mg por dia.

O seu médico também lhe dirá para tomar ácido acetilsalicílico e qual a dose exata que deve tomar (habitualmente entre 75 mg a 325 mg por dia).

Pode tomar Efient com ou sem alimentos. Tome a sua dose à mesma hora todos os dias. Não parta nem esmague o comprimido.

É importante que informe o seu médico, dentista e farmacêutico que está a tomar Efient. Efient não deve ser utilizado em crianças e adolescentes com menos de 18 anos de idade.

### **Se tomar mais Efient do que deveria**

Contacte o seu médico ou o serviço de urgência hospitalar imediatamente devido ao risco aumentado de hemorragias. Deve mostrar ao médico a sua embalagem de Efient.

### **Caso se tenha esquecido de tomar Efient**

Se se esqueceu de tomar a sua dose diária calendarizada, tome Efient assim que se lembrar. Se se esqueceu de tomar a sua dose durante um dia inteiro, tome Efient na dose habitual no dia seguinte. Não tome duas doses no mesmo dia. Nas embalagens de 14, 28, 56, 84 e 98 comprimidos, pode verificar o dia em que tomou o último comprimido de Efient referindo-se ao calendário impresso no blister.

### **Se parar de tomar Efient**

Não deixe de tomar Efient sem consultar o seu médico. É particularmente importante aconselhar-se com o seu médico antes de interromper Efient dado que tanto os benefícios como os riscos são baseados numa utilização regular.

Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização deste medicamento, fale com o seu médico ou farmacêutico.

## **4. EFEITOS SECUNDÁRIOS POSSÍVEIS**

Como todos os medicamentos, Efient pode causar efeitos secundários, no entanto estes não se

manifestam em todas as pessoas.

Contacte **imediatamente** o seu médico se tiver:

- Adormecimento súbito ou fraqueza súbita num braço, perna ou face, especialmente se se verificar apenas num dos lados do corpo
- Confusão, dificuldade em falar ou em compreender os outros, com início súbito
- Dificuldade em andar, perda de equilíbrio ou de coordenação, com início súbito
- Tonturas súbitas ou dor de cabeça grave súbita, sem razão aparente

Todos estes sintomas podem ser sinais de acidente vascular cerebral. O acidente vascular cerebral é um efeito secundário pouco frequente na maioria dos doentes que tomam Efient e ocorreu sobretudo nos doentes que nunca tinham tido um acidente vascular cerebral ou um acidente isquémico transitório (AIT).

Contacte **imediatamente** também o seu médico se notar o seguinte:

- Febre e ferimentos na pele que podem parecer pequenos pontos vermelhos, com ou sem inexplicável cansaço extremo, confusão, pele e olhos amarelos (icterícia). (ver secção 2. ANTES DE TOMAR EFIENT)
- Erupção cutânea, comichão, face inchada, lábios/língua inchada ou falta de ar. Estes podem ser sinais de reações alérgicas (ver secção 2. ANTES DE TOMAR EFIENT)

Informe **rapidamente** o seu médico se notar:

- Sangue na urina
- Hemorragia retal, sangue nas fezes ou fezes pretas
- Hemorragia incontrolável, por exemplo de um corte

Todos estes sintomas podem ser sinais de hemorragia, o efeito secundário mais frequente com Efient. Embora pouco frequente, uma hemorragia abundante pode pôr a vida em risco.

*Efeitos secundários frequentes (afetam 1 a 10 utilizadores em 100)*

- Hemorragia do estômago ou intestinos
- Hemorragia num local de uma injeção
- Hemorragia nasal
- Erupção cutânea
- Pequenas manchas vermelhas na pele (equimoses)
- Sangue na urina
- Hematoma (Hemorragia sob a pele no local de uma injeção ou num músculo, causando inchaço)
- Valores baixos da hemoglobina ou da contagem dos glóbulos vermelhos (anemia)
- Feridas

*Efeitos secundários pouco frequentes (afetam 1 a 10 utilizadores em .1.000)*

- Reações alérgicas (erupção cutânea, comichão, lábios/língua inchada ou falta de ar)
- Hemorragia espontânea do olho, reto, gengivas ou dentro do abdómen à volta dos órgãos internos
- Hemorragia após cirurgia
- Tosse com sangue
- Sangue nas fezes

*Efeitos secundários raros (afetam 1 a 10 utilizadores em 10.000)*

- Baixa contagem de plaquetas no sangue
- Hematoma subcutâneo (sangue sob a pele causando inchaço)

Se algum dos efeitos secundários se agravar ou se detetar quaisquer outros efeitos secundários não mencionados neste folheto, informe o seu médico ou farmacêutico.

## 5. COMO CONSERVAR EFIENT

Manter fora do alcance e da vista das crianças

Não utilize Efient após o prazo de validade impresso na embalagem exterior e no blister. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

Conservar na embalagem de origem para proteger do ar e da humidade.

Os medicamentos não devem ser eliminados na canalização ou no lixo doméstico. Pergunte ao seu farmacêutico como eliminar os medicamentos de que já não necessita. Estas medidas irão ajudar a proteger o ambiente.

## 6. OUTRAS INFORMAÇÕES

### Qual a composição de Efient

- A substância ativa é prasugrel.  
Efient 10 mg: cada comprimido contém 10 mg de prasugrel (cloridrato)  
Efient 5 mg: cada comprimido contém 5 mg de prasugrel (cloridrato)
- Os outros componentes são: celulose microcristalina, manitol (E421), croscarmelose sódica, hipromelose (E464), estearato de magnésio, lactose monohidratada, dióxido de titânio (E171), triacetina (E1518), óxido de ferro vermelho (apenas comprimidos de 10 mg) (E172), óxido de ferro amarelo (E172) e talco.

### Qual o aspeto de Efient e conteúdo da embalagem

Efient 10 mg: os comprimidos são de cor “beige” e em forma de seta de duas pontas, tendo gravado a baixo relevo “10 MG” num dos lados e “4759” no outro.

Efient 5 mg: os comprimidos são amarelos em forma de seta de duas pontas, tendo gravado a baixo relevo “5 MG” num dos lados e “4760” no outro.

Efient está disponível em embalagens de 14, 28, 30, 56, 84, 90 e 98 comprimidos.  
É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

### Titular da Autorização de Introdução

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

### Fabricante

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

Para quaisquer informações sobre este medicamento, queira contactar o representante local do Titular da Autorização de Introdução no Mercado.

**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: +3726 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

**Κύπρος**

Phadisco Ltd  
Τηλ: +357 22 715000

**Latvija**

Eli Lilly Holdings Limited pārstāvniecība Latvijā  
Tel: +371 67364000

**Lietuva**

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

**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

**Sverige**

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

**United Kingdom**

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

**Este folheto foi aprovado pela última vez em {MM/AAAA}**

Informação pormenorizada sobre este medicamento está disponível na Internet no site da Agência Europeia de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu/>