

ANEXA I
REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Efient 5 mg comprimate filmate.

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare comprimat conține prasugrel 5 mg (sub formă de clorhidrat).

Excipient: Fiecare comprimat conține 2,7 mg lactoză.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat filmat (comprimat).

Comprimate hexagonale, de culoare galbenă, imprimate cu „5 MG” pe o față și cu „4760” pe cealaltă față.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Efient, în asociere cu acidul acetilsalicilic (AAS), este indicat pentru prevenirea evenimentelor aterotrombotice la pacienți cu sindrom coronarian acut (adică, angină instabilă, infarct miocardic fără supradenivelare de segment ST [UA/NSTEMI] sau infarct miocardic cu supradenivelare de segment ST [STEMI]) ce suferă o intervenție coronariană percutanată (PTCA) primară sau amânată.

Pentru mai multe informații consultați pct. 5.1.

4.2 Doze și mod de administrare

Dozaj

Adulți

Tratamentul cu Efient trebuie inițiat cu o doză unică de încărcare de 60 mg și apoi continuat cu 10 mg o dată pe zi. Pacienții care iau Efient trebuie să ia zilnic și AAS (75 mg până la 325 mg).

La pacienții cu sindrom coronarian acut (SCA) care suferă o intervenție PTCA, întreruperea prematură a administrării oricărui medicament antiplachetar, inclusiv Efient, poate determina un risc crescut de tromboză, infarct miocardic sau deces datorită bolii de fond a pacientului. Se recomandă ca tratamentul să fie continuat timp de până la 12 luni, cu excepția cazurilor în care întreruperea administrării Efient este indicată din punct de vedere clinic (vezi pct. 4.4 și 5.1).

Pacienți cu vârsta ≥ 75 ani

Utilizarea Efient la pacienți cu vârsta ≥ 75 ani nu este, în general, recomandată. Dacă, după o evaluare individuală atentă a raportului risc/beneficiu realizată de către medicul curant (vezi pct. 4.4), este considerat necesar tratamentul pacienților din grupa de vârstă ≥ 75 ani, după administrarea dozei de încărcare de 60 mg trebuie prescrisă o doză mai mică de întreținere, de 5 mg. Pacienții cu vârsta ≥ 75 ani au sensibilitate mai mare de sângerare și o expunere mai mare la metabolitul activ al prasugrel (vezi pct. 4.4, 4.8, 5.1 și 5.2). Recomandarea dozei de 5 mg se bazează doar pe analize ale datelor farmacodinamice/farmacocinetice și, în prezent, nu există date clinice referitoare la siguranța acestei doze la grupa de pacienți cu vârsta ≥ 75 ani.

Pacienți cu greutatea <60 kg

Efient trebuie administrat sub forma unei doze unice de încărcare și apoi continuat cu o doză zilnică unică de 5 mg. Doza de întreținere de 10 mg nu este recomandată. Acest fapt se datorează unei creșteri a expunerii la metabolitul activ al prasugrel și creșterii riscului de sângerare la pacienții cu greutate <60 kg atunci când se administrează o doză zilnică unică de 10 mg față de pacienții cu greutate ≥60 kg. Eficacitatea și siguranța dozei de 5 mg nu a fost evaluată în mod prospectiv (vezi pct. 4.4, 4.8 și 5.2).

Insuficiență renală

Nu este necesară ajustarea dozelor la pacienții cu insuficiență renală, inclusiv la cei cu boală renală în stadiu terminal (vezi pct. 5.2). La pacienții cu insuficiență renală există experiență terapeutică limitată (vezi pct. 4.4).

Insuficiență hepatică

Nu este necesară ajustarea dozelor la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară până la moderată (clasa A și B Child Pugh) (vezi pct. 5.2). La pacienții cu insuficiență hepatică ușoară sau moderată există experiență terapeutică limitată (vezi pct. 4.4).

Copii și adolescenți

Utilizarea Efient nu este recomandată la copii cu vârsta sub 18 ani datorită lipsei datelor privind siguranța și eficacitatea.

Mod de administrare

Pentru administrare orală. Efient poate fi administrat cu sau fără alimente. Administrarea dozei de încărcare de 60 mg în stare de repaus alimentar poate determina cel mai rapid efect (vezi pct. 5.2). A nu se sfărâma sau rupe comprimatul.

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți.

Sângerare patologică activă.

Istoric de accident vascular cerebral sau de atac ischemic tranzitor (AIT).

Insuficiență hepatică severă (clasa C Child Pugh).

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Riscul de sângerare

În studiul clinic de fază 3, criteriile de bază de excludere au inclus risc crescut de sângerare; anemie; trombocitopenie; antecedente de procese patologice intracraniene. Pacienții cu sindroame coronariene acute supuși intervenției PTCA și tratați cu Efient și AAS au avut un risc crescut de sângerări majore și minore definite conform sistemului de clasificare TIMI. Ca urmare, utilizarea Efient la pacienți cu risc crescut de sângerare va fi luată în considerare doar atunci când se consideră că beneficiile în sensul prevenirii evenimentelor ischemice depășesc riscul de sângerări grave. Acest aspect se aplică în special pacienților:

- cu vârsta ≥75 ani (vezi mai jos).
- cu tendință la sângerare (de exemplu, datorită unui traumatism recent, intervenție chirurgicală recentă, sângerare gastro-intestinală recentă sau recurentă sau ulcer peptic activ).
- cu greutate corporală <60 kg (vezi pct. 4.2 și 4.8). La acești pacienți doza de întreținere de 10 mg nu este recomandată. Trebuie utilizată o doză de întreținere de 5 mg.
- cu administrare concomitentă de medicamente care pot crește riscul de sângerare, incluzând anticoagulante orale, clopidogrel, antiinflamatoare nesteroidiene (AINS) și fibrinolitice.

În cazul pacienților cu sângerare activă la care este necesară stoparea efectelor farmacologice ale Efient, poate fi indicată transfuzia plachetară.

Utilizarea Efient la pacienți cu vârsta ≥75 ani nu este, în general, recomandată și trebuie făcută doar după o evaluare individuală atentă a raportului risc/beneficiu realizată de către medicul curant care va

stabili dacă beneficiile în sensul prevenirii evenimentelor ischemice depășesc riscul de sângerări grave. În studiul clinic de fază 3, acești pacienți au avut un risc mai mare de sângerare, inclusiv sângerări fatale, față de pacienții cu vârsta <75 ani. Dacă este prescris, va trebui utilizată doza de întreținere de 5 mg; doza de întreținere de 10 mg nu este recomandată (vezi pct. 4.2 și 4.8).

Experiența terapeutică cu prasugrel la pacienții cu insuficiență renală (incluzând boala renală în stadiu terminal - BRST) și cu insuficiență hepatică moderată este limitată. Acești pacienți pot avea un risc crescut de sângerare. Ca urmare, utilizarea prasugrel la acești pacienți va fi făcută cu prudență.

Pacienților trebuie să li se comunice că este posibil ca oprirea unei sângerări să dureze mai mult decât de obicei atunci când iau prasugrel (în asociere cu AAS) și că trebuie să raporteze medicului orice sângerare neobișnuită (ca loc sau durată).

Intervenții chirurgicale

Pacienții trebuie sfătuiți ca înaintea oricărei intervenții chirurgicale programate și înaintea administrării unui nou medicament să informeze medicii și stomatologii asupra faptului că iau prasugrel. Dacă pacientul urmează să aibă o intervenție chirurgicală programată și efectul antiplachetar este nedorit, tratamentul cu Efient trebuie întrerupt cu cel puțin 7 zile înaintea intervenției chirurgicale. La pacienții supuși intervențiilor chirurgicale de by-pass coronarian cu grefon (CABG) poate apare o creștere a frecvenței (de 3 ori) și severității sângerărilor pe parcursul primelor 7 zile de la întreruperea administrării prasugrel (vezi pct. 4.8). Beneficiile și riscurile prasugrel trebuie atent evaluate la pacienții la care nu a fost definită anatomia coronariană și la care o intervenție CABG de urgență este posibilă.

Hipersensibilitate care include angioedem

La pacienți care au primit prasugrel au fost raportate reacții de hipersensibilitate care includ angioedem, acestea includ pacienți cu reacții de hipersensibilitate la clopidogrel în antecedente. Se recomandă monitorizarea simptomelor de hipersensibilitate la pacienții cu alergii cunoscute la tienopiridine (vezi pct.4.8).

Purpura trombotică trombocitopenică (PTT)

PTT a fost raportată la utilizarea prasugrel. PTT este o afecțiune gravă și necesită tratament prompt.

Lactoză

Pacienții cu afecțiuni ereditare rare de intoleranță la galactoză, deficiență de lactază Lapp sau malabsorbție de glucoză-galactoză nu trebuie să utilizeze Efient.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Warfarina: Administrarea concomitentă a Efient cu derivați cumarinici alții decât warfarina nu a fost studiată. Datorită posibilității unui risc crescut de sângerare, warfarina (sau alți derivați cumarinici) și prasugrel trebuie asociate cu prudență (vezi pct. 4.4).

Medicamente antiinflamatoare nesteroidiene (AINS): Administrarea concomitentă cu AINS administrate cronic nu a fost studiată. Datorită posibilității unui risc crescut de sângerare, AINS cu administrare cronică (inclusiv inhibitorii COX-2) și Efient trebuie asociate cu prudență (vezi pct. 4.4).

Efient poate fi administrat concomitent cu medicamente metabolizate de enzimele citocromului P450 (inclusiv statine) sau cu medicamente care sunt inductori sau inhibitori ai enzimelor citocromului P450. De asemenea, Efient poate fi administrat concomitent cu AAS, heparină, digoxină și medicamente care determină un pH gastric crescut, inclusiv inhibitorii de pompă protonică și blocantele receptorilor H₂. Deși nu a fost evaluat în studii specifice de interacțiune, Efient a fost administrat în studiul clinic de fază 3 în asociere cu heparină cu masă moleculară mică, bivalirudin și inhibitori ai GP IIb/IIIa (nu există informații disponibile referitoare la tipul de inhibitor GP IIb/IIIa utilizat) fără a se evidenția interacțiuni nedorite semnificative clinic.

Efectele altor medicamente asupra Efient:

Acid acetilsalicilic: Efient trebuie administrat în asociere cu acidul acetilsalicilic (AAS). Deși este posibilă o interacțiune farmacodinamică cu AAS care să determine un risc crescut de sângerare, demonstrarea eficacității și siguranței prasugrel s-a făcut la pacienți tratați concomitent cu AAS.

Heparină: Administrarea unei doze unice în bolus de heparină nefracționată (100 U/kg) nu a alterat semnificativ inhibarea agregării plachetare mediate de prasugrel. Corespunzător, prasugrel nu a alterat semnificativ efectul heparinei asupra parametrilor coagulării. Ca urmare, ambele medicamente pot fi administrate concomitent. Un risc crescut de sângerare este posibil atunci când Efient este administrat în asociere cu heparina.

Statine: Atorvastatina (80 mg zilnic) nu a alterat farmacocinetica prasugrel și acțiunea sa de inhibare a agregării plachetare. Ca urmare, nu se anticipează ca statinele, care sunt substraturi ale CYP3A, să aibă un efect asupra farmacocineticii prasugrel sau asupra acțiunii sale de inhibare a agregării plachetare.

Medicamente care cresc pH-ul gastric: Administrarea zilnică în asociere a ranitidinei (un blocant al receptorilor H₂) sau a lansoprazolului (un inhibitor de pompă protonică) nu a modificat ASC și T_{max} al metabolitului activ al prasugrel, dar au scăzut C_{max} cu 14%, respectiv 29%. În studiul clinic de fază 3, Efient a fost administrat fără a se avea în vedere asocierea cu un inhibitor de pompă protonică sau cu un blocant al receptorilor H₂. Administrarea dozei de încărcare de 60 mg prasugrel fără administrarea concomitentă de inhibitori de pompă protonică poate determina instalarea cea mai rapidă a efectului.

Inhibitorii CYP3A: Ketoconazolul (400 mg zilnic), un inhibitor selectiv și potent al CYP3A4 și CYP3A5, nu a influențat inhibarea agregării plachetare mediată de prasugrel sau ASC și T_{max} ale metabolitului său activ, dar a scăzut C_{max} cu 34% până la 46%. Ca urmare, nu se anticipează ca inhibitorii CYP3A, cum sunt antifungice azolice, inhibitori ai proteazei HIV, claritromicină, telitromicină, verapamil, diltiazem, indinavir, ciprofloxacina și sucul de grapefruit, să aibă un efect semnificativ asupra farmacocineticii metabolitului activ.

Inductorii citocromului P450: Rifampicina (600 mg zilnic), un inductor potent al CYP3A și CYP2B6, și un inductor al al CYP2C9, CYP2C19 și CYP2C8, nu a modificat semnificativ farmacocinetica prasugrel. Ca urmare, pentru inductorii cunoscuți ai CYP3A, cum sunt rifampicina, carbamazepina, și pentru alți inductori ai citocromului P450 nu se anticipează să aibă un efect semnificativ asupra farmacocineticii metabolitului activ.

Efectul Efient asupra altor medicamente:

Digoxină: prasugrel nu are un efect semnificativ clinic asupra farmacocineticii digoxinei.

Medicamente metabolizate de CYP2C9: prasugrel nu a inhibat CYP2C9, așa cum nu a influențat farmacocinetica S-warfarinei. Datorită posibilității de creștere a riscului de sângerare, warfarina și Efient trebuie administrate cu prudență în asociere (vezi pct. 4.4).

Medicamente metabolizate de CYP2B6: prasugrel este un inhibitor slab al CYP2B6. La subiecții sănătoși, prasugrel a scăzut cu 23% expunerea la hidroxibupropion, un metabolit al bupropionei mediat pe calea CYP2B6. Este de așteptat ca acest efect să aibă semnificație clinică doar atunci când prasugrel este administrat în asociere cu medicamente cu cale unică de metabolizare prin intermediul CYP2B6 și care au indice terapeutic îngust (de exemplu ciclofosamidă, efavirenz).

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Nu s-a efectuat nici un studiu clinic la femeile gravide sau care alăptează.

Studiile la animale nu indică existența unor efecte dăunătoare directe asupra sarcinii, dezvoltării embrionare/fetale, nașterii sau a dezvoltării postnatale (vezi pct. 5.3). Deoarece studiile privind efectele asupra reproducerii la animale nu sunt întotdeauna predictive asupra răspunsului la om, Efient trebuie utilizat în cursul sarcinii doar dacă beneficiul potențial pentru mamă justifică riscul potențial pentru făt.

Nu se cunoaște dacă prasugrel se elimină în laptele uman. Studiile la animale au demonstrat excreția prasugrel în lapte. Nu se recomandă utilizarea prasugrel în timpul alăptării.

Prasugrel nu a avut efect asupra fertilității șobolanilor masculi și femele doze orale care determină o expunere de până la 240 ori mai mare decât doza zilnică de întreținere recomandată la om (calculată în mg/m²).

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Nu s-au efectuat studii privind efectele asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje. Se anticipează că prasugrel nu influențează sau influențează neglijabil capacitatea de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

4.8 Reacții adverse

a. Rezumatul profilului de siguranță

Siguranța la pacienții cu sindrom coronarian acut supuși PTCA a fost evaluată într-un studiu clinic controlat cu clopidogrel (TRITON) în care 6741 pacienți au fost tratați cu prasugrel (doză de încărcare de 60 mg și doză zilnică de întreținere de 10 mg) pentru o perioadă mediană de 14,5 luni (5802 pacienți au fost tratați mai mult de 6 luni, 4136 pacienți au fost tratați pentru mai mult de 1 an). Rata de întrerupere a medicamentului de studiu datorită evenimentelor adverse a fost de 7,2% pentru prasugrel și de 6,3% pentru clopidogrel. Dintre acestea, sângerarea a fost reacția adversă cea mai frecventă pentru ambele medicamente care a determinat întreruperea tratamentului medicamentos (2,5% pentru prasugrel și 1,4% pentru clopidogrel).

Sângerare

Sângerarea în legătură cu by-pass-ul necoronarian cu grefon (non-CABG)

Frecvența pacienților ce au avut sângerări în legătură cu non-CABG în studiul TRITON este prezentată în tabelul 1. Incidența sângerărilor majore TIMI determinate de non-CABG, inclusiv cele care pun viața în pericol și cele fatale, precum și incidența sângerărilor minore TIMI, a fost semnificativ statistic mai mare în rândul subiecților tratați cu prasugrel față de cei tratați cu clopidogrel în populația UA/NSTEMI și toate populațiile SCA. Nu s-a observat o diferență semnificativă în rândul populației STEMI. Cel mai frecvent loc de sângerare spontană a fost la nivelul tractului gastro-intestinal (1,7% cu prasugrel și 1,3% cu clopidogrel); locul cel mai frecvent de sângerare spontană provocată a fost locul puncției arteriale (1,3% cu prasugrel și 1,2% cu clopidogrel).

Tabelul 1: Incidența sângerărilor în legătură cu non-CABG^a (% pacienților)

| Eveniment | Toate SCA | | UA/NSTEMI | | STEMI | |
|---|--|--|--|--|--|--|
| | Prasugrel ^b +AAS (N = 6741) | Clopidogrel ^b +AAS (N = 6716) | Prasugrel ^b +AAS (N = 5001) | Clopidogrel ^b +AAS (N = 4980) | Prasugrel ^b +AAS (N = 1740) | Clopidogrel ^b +AAS (N = 1736) |
| Sângerare majoră TIMI ^c | 2,2 | 1,7 | 2,2 | 1,6 | 2,2 | 2,0 |
| Care pune viața în pericol ^d | | | | | | |
| Fatal | 0,3 | 0,1 | 0,3 | 0,1 | 0,4 | 0,1 |
| HIC | 0,3 | 0,3 | 0,3 | 0,3 | 0,2 | 0,2 |
| Simptomatic ^e | | | | | | |
| Necesită inotrope | 0,3 | 0,1 | 0,3 | 0,1 | 0,3 | 0,2 |
| Necesită intervenție chirurgicală | 0,3 | 0,3 | 0,3 | 0,3 | 0,1 | 0,2 |
| Necesită transfuzie (≥4 unități) | 0,7 | 0,5 | 0,6 | 0,3 | 0,8 | 0,8 |
| Sângerare minoră TIMI ^f | 2,4 | 1,9 | 2,3 | 1,6 | 2,7 | 2,6 |

^a Evenimente centrale definite de criteriile grupului de studiu Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI).

^b În funcție de necesități au fost utilizate alte tratamente standard.

^c Orice hemoragie intracraniană sau hemoragie evidentă clinic asociată cu o scădere a hemoglobinei de ≥ 5 g/dl.

^d Sângerarea care pune viața în pericol este un subset al sângerărilor TIMI majore și include tipurile prezentate. Pacienții pot fi numărați în mai mult de un rând.

^e HIC=hemoragie intracraniană.

^f Sângerare evidentă clinic asociată cu o scădere a hemoglobinei de ≥ 3 g/dl, dar < 5 g/dl.

Pacienți cu vârsta ≥ 75 ani

În studiul clinic de fază 3, frecvența sângerărilor majore sau minore TIMI în legătură cu non-CABG pentru pacienții din două grupe de vârstă a fost după cum urmează:

| Vârstă | Prasugrel | Clopidogrel |
|------------------------|--------------------|--------------------|
| ≥ 75 ani (N=1785) | 9,0% (1,0% fatale) | 6,9% (0,1% fatale) |
| < 75 ani (N=11672) | 3,8% (0,2% fatale) | 2,9% (0,1% fatale) |

Pacienți cu greutatea < 60 kg

În studiul clinic de fază 3, frecvența sângerărilor majore sau minore TIMI în legătură cu non-CABG pentru pacienții din două grupe de greutate corporală a fost după cum urmează:

| Greutate | Prasugrel | Clopidogrel |
|------------------------|--------------------|--------------------|
| < 60 kg (N=664) | 10,1% (0% fatale) | 6,5% (0,3% fatale) |
| ≥ 60 kg (N=12672) | 4,2% (0,3% fatale) | 3,3% (0,1% fatale) |

La pacienții cu greutatea ≥ 60 kg și vârsta < 75 ani, frecvențele sângerărilor majore TIMI în legătură cu non-CABG sau ale sângerărilor minore au fost de 3,6% pentru prasugrel și de 2,8% pentru clopidogrel; frecvența sângerărilor fatale a fost de 0,2% pentru prasugrel și de 0,1% pentru clopidogrel.

Sângerarea în legătură cu CABG

În studiul clinic de fază 3, 437 pacienți au fost supuși CABG pe parcursul studiului. În rândul acestor pacienți, frecvența sângerărilor majore sau minore TIMI în legătură cu CABG a fost de 14,1% pentru grupul tratat cu prasugrel și de 4,5% pentru grupul tratat cu clopidogrel. Riscul mai mare de sângerări în rândul subiecților tratați cu prasugrel a persistat timp de până la 7 zile după ultima doză de medicament de studiu. În cazul pacienților cărora li s-a administrat doza de tienopiridină în cursul celor 3 zile dinaintea CABG, frecvențele sângerărilor majore sau minore TIMI au fost de 26,7% (12 din 45 pacienți) în grupul prasugrel, față de 5,0% (3 din 60 pacienți) în grupul clopidogrel. În cazul pacienților cărora li s-a administrat ultima doză de tienopiridină cu 4 până la 7 zile înainte de CABG, frecvențele au scăzut la 11,3% (9 din 80 pacienți) în grupul prasugrel și 3,4% (3 din 89 pacienți) în grupul clopidogrel. După mai mult de 7 zile de la întreruperea medicamentului, frecvențele observate ale sângerărilor în legătură cu CABG au fost similare între grupele de tratament (vezi pct. 4.4).

b. Tabel recapitulativ al reacțiilor adverse

Tabelul 2 sumarizează reacțiile adverse hemoragice și ne-hemoragice din studiul TRITON, sau care au fost raportate spontan, clasificate în funcție de frecvență și aparate, sisteme și organe. Frecvențele sunt definite după cum urmează: foarte frecvente ($\geq 1/10$); frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$); mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$); rare ($\geq 1/10000$ și $< 1/1000$); foarte rare ($\leq 1/10000$); cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile).

Tabelul 2: Reacții adverse hemoragice și nehemoragice

| Clasificare pe aparate, sisteme și organe | Frecvente | Mai puțin frecvente | Rare | Necunoscute |
|---|--|--|-----------------|---|
| <i>Tulburări hematologice și limfatice</i> | Anemie | | Trombocitopenie | Purpură trombotică trombotocitopenică (PTT) –vezi pct.4.4 |
| <i>Tulburări ale sistemului imunitar</i> | | Hipersensibilitate care include angioedem | | |
| <i>Tulburări oculare</i> | | Hemoragie oculară | | |
| <i>Tulburări vasculare</i> | Hematom | | | |
| <i>Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale</i> | Epistaxis | Hemoptizie | | |
| <i>Tulburări gastro-intestinale</i> | Hemoragie gastro-intestinală | Hemoragie retroperitoneală Hemoragie rectală Hematochezie Sângerare gingivală | | |
| <i>Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat</i> | Erupție cutanată Echimoză | | | |
| <i>Tulburări renale și ale căilor urinare</i> | Hematurie | | | |
| <i>Tulburări generale și la nivelul locului de administrare</i> | Hematom la locul puncției vasculare Hemoragie la locul puncției | | | |

| | | | | |
|--|----------|--------------------------|--------------------|--|
| <i>Leziuni, intoxicații și complicații legate de procedurile utilizate</i> | Contuzie | Hemoragie post-procedură | Hematom subcutanat | |
|--|----------|--------------------------|--------------------|--|

La pacienții cu sau fără istoric de AIT sau accident vascular cerebral, incidența accidentelor vasculare cerebrale în cadrul studiului clinic de fază 3 a fost după cum urmează (vezi pct. 4.4):

| Istoric de AIT sau accident vascular cerebral | Prasugrel | Clopidogrel |
|---|------------------|------------------|
| Da (N=518) | 6,5% (2,3% HIC*) | 1,2% (0% HIC*) |
| Nu (N=13090) | 0,9% (0,2% HIC*) | 1,0% (0,3% HIC*) |

*HIC=hemoragie intracraniană.

4.9 Supradozaj

Supradozajul cu Efient poate determina prelungirea timpului de sângerare și, consecutiv, complicații ale sângerărilor. Nu există informații disponibile privind reversibilitatea efectelor farmacologice ale prasugrel; cu toate acestea, dacă este necesară corectarea promptă a timpului prelungit de sângerare, se poate lua în considerare transfuzia de masă plachetară și/sau alte produse din sânge.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: antiagregante plachetare, exclusiv heparina, codul ATC: B01AC22.

Farmacodinamie

Prasugrel este un inhibitor al activării și al agregării plachetare prin legarea ireversibilă a metabolitului său activ de clasa de receptori P2Y₁₂ a receptorilor ADP de la nivel plachetar. Deoarece trombocitele participă la inițierea și/sau evoluția complicațiilor trombotice din boala aterosclerotică, inhibarea funcției plachetare poate determina scăderea frecvenței evenimentelor cardiovasculare, cum sunt decesul, infarctul miocardic sau accidentul vascular cerebral.

După administrarea unei doze de încărcare de 60 mg prasugrel, inhibarea agregării plachetare induse de către ADP apare la 15 minute cu 5 μM ADP și la 30 minute cu 20 μM ADP. Inhibarea maximă a agregării plachetare dată de prasugrel, indusă pe calea ADP, este de 83% cu 5 μM ADP și de 79% cu 20 μM ADP; în ambele cazuri, 89% dintre voluntarii sănătoși și dintre pacienții cu ateroscleroză stabilă au atins cel puțin 50% inhibare a agregării plachetare în decurs de 1 oră. Inhibarea agregării plachetare mediată de prasugrel prezintă variabilitate mică atât între subiecți (9%) cât și la același subiect (12%), atât pentru 5 μM ADP cât și pentru 20 μM ADP. Inhibarea medie, la stare de echilibru, a agregării plachetare a fost de 74% și de 69% pentru 5 μM ADP, respectiv pentru 20 μM ADP, și a fost atinsă după 3 până la 5 zile de administrare a dozei de întreținere de 10 mg prasugrel, precedată de doza de încărcare de 60 mg prasugrel. Pe parcursul perioadei de tratament cu doze de întreținere, peste 98% dintre subiecți au avut o inhibare a agregării plachetare ≥20%.

Agregarea plachetară a revenit treptat la valorile inițiale dinaintea tratamentului în 7 până la 9 zile după administrarea unei doze unice de încărcare de 60 mg prasugrel sau în 5 zile de la întreruperea tratamentului cu doze de întreținere, la starea de echilibru.

Clopidogrel: După administrarea unei doze zilnice de 75 mg clopidogrel timp de 10 zile, 40 de voluntari sănătoși au fost transferați pe o doză zilnică unică de 10 mg prasugrel, cu sau fără doza de încărcare de 60 mg. S-a observat o inhibare a agregării plachetare similară sau mai mare în cazul

prasugrel. Trecerea directă la doza de încărcare de 60 mg prasugrel a determinat cea mai rapidă și puternică inhibare a agregării plachetare. După administrarea unei doze de încărcare de 900 mg clopidogrel (asociat cu AAS), 56 de subiecți cu SCA au fost tratați timp de 14 zile fie cu prasugrel 10 mg o dată pe zi sau cu clopidogrel 150 mg o dată pe zi și apoi au fost transferați pentru încă 14 zile fie pe 150 mg clopidogrel sau 10 mg prasugrel. În rândul pacienților ce au fost transferați pe 10 mg prasugrel s-a observat o inhibare a agregării plachetare mai mare decât în rândul celor tratați cu 150 mg clopidogrel. Nu există informații referitoare la schimbarea de pe o doză de încărcare de clopidogrel direct pe o doză de încărcare de prasugrel.

Eficacitatea și siguranța în sindromul coronarian acut (SCA)

Studiul clinic de fază 3 TRITON a comparat Efient (prasugrel) cu clopidogrel, ambele în asociere cu AAS și cu alt tratament standard. TRITON a fost un studiu multicentric internațional, randomizat, dublu orb, pe grupuri de populație paralele, însumând 13608 pacienți. Pacienții prezentau un SCA, UA, NSTEMI cu risc moderat până la mare sau STEMI și au fost tratați prin PTCA.

Pacienții cu UA/STEMI, în primele 72 ore de la apariția simptomatologiei, sau cei cu STEMI, în intervalul de 12 ore până la 14 zile de la apariția simptomatologiei, au fost randomizați după cunoașterea anatomiei coronariene. Pacienții cu STEMI aflați în primele 12 ore de la apariția simptomatologiei care au fost planificați pentru PTCA primară au putut fi randomizați fără a se cunoaște anatomia coronariană. În cazul tuturor pacienților, doza de încărcare a putut fi administrată în orice moment dintre randomizare și până la 1 oră după ce pacientul a părăsit laboratorul de cateterizare.

Pacienții randomizați să li se administreze prasugrel (doză de încărcare de 60 mg urmată de o doză zilnică de 10 mg) sau clopidogrel (doză de încărcare de 300 mg urmată de o doză zilnică de 75 mg) au fost tratați pentru o perioadă mediană de 14,5 luni (cu un maxim de 15 luni și cu o perioadă minimă de urmărire de 6 luni). Pacienților li s-a administrat, de asemenea, și AAS (75 mg până la 325 mg o dată pe zi). Utilizarea oricărei tienopiridine în cele 5 zile dinaintea înrolării a constituit un criteriu de excludere. Alte tratamente, de exemplu heparină și inhibitorii GPIIb/IIIa, au fost administrate la decizia medicului curant. Aproximativ 40% dintre pacienți (din fiecare grup de tratament) au fost tratați cu inhibitori GPIIb/IIIa ca tratament de susținere al PTCA (nu există informații referitoare la tipul de inhibitor GPIIb/IIIa utilizat). Aproximativ 98% dintre pacienți (din fiecare grup de tratament) au fost tratați cu antitrombotice (heparină, heparină cu greutate moleculară mică, bivalirudin sau alte antitrombotice) direct, ca tratament de susținere al PTCA.

Obiectivul primar al studiului a fost măsurarea timpului până la apariția decesului de origine cardiacă (CV), infarct miocardic (IM) non-fatal sau accident vascular cerebral non-fatal. Analiza criteriului final compus pe întreaga populație SCA (cohorte combinate UA/NSTEMI și STEMI) a evidențiat clar superioritatea statistică a prasugrel față de clopidogrel în cadrul cohortei UA/NSTEMI ($p < 0,05$).

Întreaga populație cu SCA: Efient a demonstrat eficacitate superioară față de clopidogrel în reducerea evenimentelor asociate obiectivului principal compus, precum și a evenimentelor secundare pre-specificate, incluzând tromboza de stent (vazi tabelul 3). Beneficiul prasugrel a apărut în primele 3 zile și s-a menținut până la încheierea studiului. Eficacitatea superioară a fost însoțită de o creștere a frecvenței sângerărilor majore (vezi pct. 4.4 și 4.8). Populația de pacienți a fost 92% de origine caucaziană, 26% fiind femei și 39% având vârsta ≥ 65 ani. Beneficiile asociate prasugrel au fost independente de utilizarea altor tratamente cardiovasculare acute sau de lungă durată, inclusiv heparina/heparina cu greutate moleculară mică, bivalirudin, inhibitori GPIIb/IIIa administrați intravenos, medicamente hipolipemiante, beta-blocante și inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei. Eficacitatea prasugrel a fost independentă de doza de AAS (75 mg până la 325 mg o dată pe zi). Utilizarea anticoagulantelor orale, a medicației antiplachetare neprevăzute în studiu, precum și administrarea cronică de AINS nu au fost permise în studiul TRITON. În cadrul întregii populații cu SCA, prasugrel a fost asociat cu o incidență mai mică a decesului de origine CV, IM non-fatal sau a accidentelor vasculare cerebrale non-fatale față de clopidogrel, indiferent de caracteristicile inițiale, de exemplu vârsta, sexul, greutatea corporală, regiunea geografică, utilizarea inhibitorilor GPIIb/IIIa și tipul de stent. Beneficiul a fost datorat în principal scăderii semnificative a IM non-fatale

(vezi Tabelul 3). Subiecții cu diabet zaharat au avut reduceri semnificative ale evenimentelor asociate criteriului final principal și a tuturor evenimentelor secundare compuse.

Beneficiul observat pentru prasugrel în cazul pacienților cu vârsta ≥ 75 ani a fost mai mic decât în cazul celor < 75 ani. Pacienții ≥ 75 ani au avut un risc crescut de sângerare, inclusiv sângerare fatală (vezi pct. 4.2, 4.4 și 4.8). În cazul pacienților ≥ 75 ani la care beneficiul tratamentului cu prasugrel a fost mai evident i-a inclus pe cei cu diabet zaharat, STEMI, cei cu risc mai mare de tromboză de stent sau de evenimente recurente.

Pacienții cu istoric de AIT sau de accident cerebral ischemic cu mai mult de 3 luni înaintea tratamentului cu prasugrel nu au avut nici o reducere a evenimentelor asociate criteriului final principal compus.

Tabelul 3: TRITON-Analiza primară, pacienți cu evenimente asociate

| Evenimente asociate | Prasugrel + AAS | Clopidogrel + AAS | Risc relativ (RR) (95% Î) | Valoarea p |
|---|-----------------|-------------------|---------------------------|------------|
| Toate SCA | (N = 6813) % | (N = 6795) % | | |
| Evenimente asociate obiectivului principal compus Deces de origine cardiovasculară (CV), IM non fatal, sau accident vascular cerebral non-fatal | 9,4 | 11,5 | 0,812 (0,732, 0,902) | <0,001 |
| Evenimente individuale asociate obiectivului principal | | | | |
| Deces de origine CV | 2,0 | 2,2 | 0,886 (0,701, 1,118) | 0,307 |
| IM non-fatal | 7,0 | 9,1 | 0,757 (0,672, 0,853) | <0,001 |
| Accident vascular cerebral non-fatal | 0,9 | 0,9 | 1,016 (0,712, 1,451) | 0,930 |
| UA/NSTEMI | (N = 5044) % | (N = 5030) % | | |
| Evenimente asociate obiectivului principal compus Deces de origine CV, IM non-fatal sau accident vascular cerebral non-fatal | 9,3 | 11,2 | 0,820 (0,726, 0,927) | 0,002 |
| Deces de origine CV | 1,8 | 1,8 | 0,979 (0,732, 1,309) | 0,885 |
| IM non-fatal | 7,1 | 9,2 | 0,761 (0,663, 0,873) | <0,001 |
| Accident vascular cerebral non-fatal | 0,8 | 0,8 | 0,979 (0,633, 1,513) | 0,922 |
| STEMI | (N = 1769) % | (N = 1765) % | | |
| Evenimente asociate obiectivului principal compus Deces de origine CV, IM non-fatal sau accident vascular cerebral non-fatal | 9,8 | 12,2 | 0,793 (0,649, 0,968) | 0,019 |
| Deces de origine CV | 2,4 | 3,3 | 0,738 (0,497, 1,094) | 0,129 |
| IM non-fatal | 6,7 | 8,8 | 0,746 (0,588, 0,948) | 0,016 |
| Accident vascular cerebral non-fatal | 1,2 | 1,1 | 1,097 (0,590, 2,040) | 0,770 |

În toată populația cu SCA, analiza fiecăruia dintre criteriile finale secundare a evidențiat un beneficiu semnificativ ($p < 0,001$) al prasugrel față de clopidogrel. Acestea au inclus tromboza sigură sau probabilă a stentului la finalul studiului (0,9% față de 1,8%; RR 0,498; ÎI 0,364, 0,683); decesul de origine cardiovasculară, IM non-fatal sau revascularizarea ținută de urgență de-a lungul a 30 zile (5,9% față de 7,4%; RR 0,784; ÎI 0,688, 0,894); decesul de orice cauză, IM non-fatal sau accidentele vasculare cerebrale non-fatale până la încheierea studiului (10,2% față de 12,1%; RR 0,831; ÎI 0,751, 0,919); decesul de origine CV, IM non-fatal, accident vascular cerebral non-fatal sau respitalizare pentru eveniment ischemic cardiac până la încheierea studiului (11,7% față de 13,8%; RR 0,838; ÎI 0,762, 0,921). Analiza tuturor cauzelor de deces nu a evidențiat diferențe semnificative între prasugrel și clopidogrel în cadrul întregii populații SCA (2,76% față de 2,90%), în cadrul populației UA/STEMI (2,58% față de 2,41%) și în cadrul populației STEMI (3,28% față de 4,31%).

De-a lungul perioadei de urmărire de 15 luni, prasugrel a fost asociat cu o reducere cu 50% a trombozelor de stent. Reducerea trombozelor de stent cu Efient a fost observată atât în primele momente cât și după 30 zile, atât pentru stenturile metalice, cât și pentru cele impregnate medicamentos.

Într-o analiză a pacienților ce au supraviețuit unui eveniment ischemic, prasugrel a fost asociat cu o reducere a incidenței evenimentelor asociate criteriului final principal (7,8% pentru prasugrel față de 11,9% pentru clopidogrel).

Deși cu prasugrel frecvența sângerărilor a fost crescută, o analiză a criteriului final compus - decesul de orice cauză, infarctul miocardic non-fatal, accidentul vascular cerebral non-fatal și hemoragia majoră TIMI non-CABG - a favorizat Efient față de clopidogrel (Risc relativ 0,87%; ÎI 0,79 până la 0,95; $p = 0,004$). În studiul TRITON, la fiecare 1000 pacienți tratați cu Efient au existat mai puțin cu 22 pacienți cu infarct miocardic și mai mult cu 5 pacienți cu hemoragii majore TIMI în legătură cu non-CABG, față de pacienții tratați cu clopidogrel.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Prasugrel este un precursor de medicament (promedicament) și este metabolizat rapid *in vivo* în metaboliți activi și metaboliți inactivi. Expunerea la metabolitul activ (ASC) are variabilitate moderată până la mică între subiecți (27%) sau la același subiect (19%). Farmacocinetica prasugrel este similară la subiecții sănătoși, la pacienții cu ateroscleroză stabilă și la pacienții supuși intervenției coronariene percutanate.

Absorbție

Absorbția și metabolizarea prasugrel sunt rapide, concentrația plasmatică maximă (C_{max}) a metabolitului activ atingându-se în aproximativ 30 minute. Expunerea la metabolitul activ (ASC) crește proporțional cu dozele terapeutice. Într-un studiu la subiecți sănătoși, ASC a metabolitului activ nu a fost influențată de mesele bogate în grăsimi, hipercalorice, dar C_{max} a scăzut cu 49% și timpul până la atingerea C_{max} (T_{max}) a crescut de la 0,5 la 1 oră. Administrarea Efient în studiul TRITON s-a făcut indiferent de orarul meselor. Ca urmare, Efient poate fi administrat indiferent de orarul meselor; totuși, administrarea dozei de încărcare de prasugrel în stare de repaus alimentar poate determina debutul cel mai rapid al acțiunii (vezi pct. 4.2).

Distribuție

Legarea metabolitului activ de albumina serică umană (soluție tamponată 4%) a fost 98%.

Metabolizare

Prasugrel nu este detectat în plasmă după administrarea orală. El este hidrolizat rapid la nivel intestinal într-o tiolactonă care este apoi convertită în metabolitul activ prin metabolizare într-o singură etapă pe calea citocromului P450, preponderent de către CYP3A4 și CYP2B6 și într-o mai mică măsură de către CYP2C9 și CYP2C19. Metabolitul activ este metabolizat în continuare și transformat prin S-metilare sau conjugare cu cisteină în doi compuși inactivi.

În cazul subiecților sănătoși, al pacienților cu ateroscleroză stabilă și al pacienților cu SCA tratați cu Efient nu a existat un efect relevant al variațiilor genetice ale CYP3A5, CYP2B6, CYP2C9 sau CYP2C19 asupra farmacocineticii prasugrel sau asupra efectului său de inhibare a agregării plachetare.

Eliminare

Aproximativ 68% din doza de prasugrel este excretată în urină și 27% în fecale sub forma metabolizilor inactivi. Metabolitul activ are un timp mediu de înjumătățire prin eliminare de aproximativ 7,4 ore (interval 2 până la 5 ore).

Grupuri speciale de pacienți:

Vârșnici: Într-un studiu la subiecți sănătoși cu vârste cuprinse între 20 și 80 ani, vârsta nu a avut un efect semnificativ asupra farmacocineticii prasugrel sau asupra acțiunii sale de inhibare a agregării plachetare. În studiul clinic de mari dimensiuni de fază 3, expunera medie estimată (ASC) la metabolitul activ a fost cu 19% mai mare la pacienții vârstnici (≥ 75 ani) comparativ cu subiecții cu vârsta < 75 ani. Prasugrel trebuie utilizat cu precauție la pacienții cu vârsta ≥ 75 ani, datorită riscului potențial de sângerare la această populație (vezi pct. 4.2 și 4.4).

Insuficiență hepatică: Nu sunt necesare ajustări ale dozelor la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară până la moderată (clasa A și B Child Pugh). Farmacocinetica prasugrel și acțiunea sa de inhibare a agregării plachetare au fost similare la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară până la moderată comparativ cu subiecții sănătoși. Nu au fost studiate farmacocinetica și farmacodinamia prasugrel la pacienții cu insuficiență hepatică severă. Prasugrel nu trebuie utilizat la pacienții cu insuficiență hepatică severă (vezi pct. 4.3).

Insuficiență renală: Nu sunt necesare ajustări ale dozelor la pacienții cu insuficiență renală, inclusiv la pacienții cu boală renală în stadiu terminal (BRST). Farmacocinetica prasugrel și acțiunea sa de inhibare a agregării plachetare au fost similare la pacienții cu insuficiență renală moderată (RFG 30 - < 50 ml/min/1,73 m²) comparativ cu subiecții sănătoși. Inhibarea agregării plachetare mediată de prasugrel a fost, de asemenea, similară la pacienții cu BRST care necesitau hemodializă comparativ cu subiecții sănătoși, chiar dacă C_{max} și ASC ale metabolitului activ au scăzut cu 51%, respectiv 42% la pacienții cu BRST.

Greutate corporală: Expunerea medie (ASC) la metabolitul activ al prasugrel este cu aproximativ 30 până la 40% mai mare la subiecții sănătoși și la pacienții cu greutatea < 60 kg comparativ cu cei cu greutatea ≥ 60 kg. Prasugrel va fi utilizat cu precauție la pacienții cu greutatea < 60 kg, datorită riscului potențial de sângerare al acestei populații (vezi pct. 4.4).

Origine etnică: În studiile de farmacologie clinică, după ajustarea pentru greutatea corporală, ASC a metabolitului activ a fost cu aproximativ 19% mai mare la subiecții de origine chineză, japoneză și coreeană față de cei de origine caucaziană, fiind legată predominant de expunerea mai mare în rândul populației asiatice < 60 kg. Nu există diferențe de expunere între subiecții de origine chineză, japoneză sau coreeană. Expunerea în rândul subiecților de origine africană sau hispanică este similară celei de la subiecții de origine caucaziană. Nu se recomandă ajustări ale dozelor în funcție doar de originea etnică.

Sex: La subiecții sănătoși și la pacienți, farmacocinetica prasugrel este similară la bărbați și femei.

Copii și adolescenți: Farmacocinetica și farmacodinamia prasugrel nu au fost evaluate la copii și adolescenți (vezi pct. 4.2).

5.3 Date preclinice de siguranță

Datele non-clinice nu au evidențiat nici un risc special pentru om pe baza studiilor convenționale farmacologice privind evaluarea siguranței, toxicitatea după doze repetate, genotoxicitatea, carcinogenitatea, toxicitatea asupra funcției de reproducere. În studiile non-clinice au fost observate

efecte numai la expuneri considerate suficient de mari față de expunerea maximă la om, fapt ce indică o relevanță mică pentru uzul clinic.

Studiile toxicologice asupra dezvoltării embrio-fetale la șobolan și iepure nu au evidențiat existența unor malformații datorate prasugrel. La o doză foarte mare (>240 ori mai mare decât doza zilnică de întreținere recomandată la om, calculată în mg/m²) ce a determinat efecte asupra greutatei materne și/sau asupra consumului de alimente, a existat o ușoară scădere a greutatei puilor (față de lotul de control). În studii pre- și post-natale la șobolan, tratamentul matern cu doze ce au determinat o expunere de până la 240 ori mai mare decât doza zilnică de întreținere recomandată la om (calculată în mg/m²), nu a avut efect asupra dezvoltării generale și reproductive a puilor.

Într-un studiu de expunere la prasugrel cu durata de 2 ani, efectuat la șobolan, cu doze variind de la mai mult de 75 ori expunerea terapeutică recomandată la oameni (pe baza expunerii plasmatice la metabolizii umani activi și principali) nu s-au observat tumori determinate de compusul activ. A existat o incidență crescută a tumorilor (adenoame hepatocelulare) la șoarecii expuși timp de 2 ani la doze mari (>75 ori expunerea umană), dar aceasta a fost considerată secundară inducției enzimatică determinată de prasugrel. Asocierea specifică dintre tumorile hepatice și inducția enzimatică indusă medicamentos la rozatoare este bine documentată în literatură. Creșterea frecvenței tumorilor hepatice la administrarea prasugrel la șoarece nu este considerată un risc relevant la om.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Nucleul comprimatului:
Celuloză microcristalină
Manitol (E421)
Croscarmeloză sodică
Hipromeloză (E464)
Stearat de magneziu

Film:
Lactoză monohidrat
Hipromeloză (E464)
Dioxid de titan (E171)
Triacetină (E1518)
Oxid galben de fer (E172)
Talc

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

2 ani

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

Acest medicament nu necesită condiții speciale de temperatură de păstrare. A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de aer și umiditate.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Blistere din aluminiu în cutii a 14, 28, 30, 30 (x1), 56, 84, 90 (x1) și 98 comprimate.
Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Fără cerințe speciale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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 PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

25 Februarie 2009

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

{LL/AAAA}

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Efient 10 mg comprimate filmate.

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare comprimat conține prasugrel 10 mg (sub formă de clorhidrat).

Excipient: Fiecare comprimat conține 2,1 mg lactoză.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat filmat (comprimat).

Comprimate hexagonale, de culoare bej, imprimate cu „10 MG” pe o față și cu „4759” pe cealaltă față.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Efient, în asociere cu acidul acetilsalicilic (AAS), este indicat pentru prevenirea evenimentelor aterotrombotice la pacienți cu sindrom coronarian acut (adică, angină instabilă, infarct miocardic fără supradenivelare de segment ST [UA/NSTEMI] sau infarct miocardic cu supradenivelare de segment ST [STEMI]) ce suferă o intervenție coronariană percutanată (PTCA) primară sau amânată.

Pentru mai multe informații consultați pct. 5.1.

4.2 Doze și mod de administrare

Dozaj

Adulți

Tratamentul cu Efient trebuie inițiat cu o doză unică de încărcare de 60 mg și apoi continuat cu 10 mg o dată pe zi. Pacienții care iau Efient trebuie să ia zilnic și AAS (75 mg până la 325 mg).

La pacienții cu sindrom coronarian acut (SCA) care suferă o intervenție PTCA, întreruperea prematură a administrării oricărui medicament antiplachetar, inclusiv Efient, poate determina un risc crescut de tromboză, infarct miocardic sau deces datorită bolii de fond a pacientului. Se recomandă ca tratamentul să fie continuat timp de până la 12 luni, cu excepția cazurilor în care întreruperea administrării Efient este indicată din punct de vedere clinic (vezi pct. 4.4 și 5.1).

Pacienți cu vârsta ≥ 75 ani

Utilizarea Efient la pacienți cu vârsta ≥ 75 ani nu este, în general, recomandată. Dacă, după o evaluare individuală atentă a raportului risc/beneficiu realizată de către medicul curant (vezi pct. 4.4), este considerat necesar tratamentul pacienților din grupa de vârstă ≥ 75 ani, după administrarea dozei de încărcare de 60 mg trebuie prescrisă o doză mai mică de întreținere, de 5 mg. Pacienții cu vârsta ≥ 75 ani au sensibilitate mai mare de sângerare și o expunere mai mare la metabolitul activ al prasugrel (vezi pct. 4.4, 4.8, 5.1 și 5.2). Recomandarea dozei de 5 mg se bazează doar pe analize ale datelor farmacodinamice/farmacocinetice și, în prezent, nu există date clinice referitoare la siguranța acestei doze la grupa de pacienți cu vârsta ≥ 75 ani.

Pacienți cu greutatea <60 kg

Efient trebuie administrat sub forma unei doze unice de încărcare și apoi continuat cu o doză zilnică unică de 5 mg. Doza de întreținere de 10 mg nu este recomandată. Acest fapt se datorează unei creșteri a expunerii la metabolitul activ al prasugrel și creșterii riscului de sângerare la pacienții cu greutate <60 kg atunci când se administrează o doză zilnică unică de 10 mg față de pacienții cu greutate ≥60 kg. Eficacitatea și siguranța dozei de 5 mg nu a fost evaluată în mod prospectiv (vezi pct. 4.4, 4.8 și 5.2).

Insuficiență renală

Nu este necesară ajustarea dozelor la pacienții cu insuficiență renală, inclusiv la cei cu boală renală în stadiu terminal (vezi pct. 5.2). La pacienții cu insuficiență renală există experiență terapeutică limitată (vezi pct. 4.4).

Insuficiență hepatică

Nu este necesară ajustarea dozelor la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară până la moderată (clasa A și B Child Pugh) (vezi pct. 5.2). La pacienții cu insuficiență hepatică ușoară sau moderată există experiență terapeutică limitată (vezi pct. 4.4).

Copii și adolescenți

Utilizarea Efient nu este recomandată la copii cu vârsta sub 18 ani datorită lipsei datelor privind siguranța și eficacitatea.

Mod de administrare

Pentru administrare orală. Efient poate fi administrat cu sau fără alimente. Administrarea dozei de încărcare de 60 mg în stare de repaus alimentar poate determina cel mai rapid efect (vezi pct. 5.2). A nu se sfărâma sau rupe comprimatul.

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți.

Sângerare patologică activă.

Istoric de accident vascular cerebral sau de atac ischemic tranzitor (AIT).

Insuficiență hepatică severă (clasa C Child Pugh).

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Riscul de sângerare

În studiul clinic de fază 3, criteriile de bază de excludere au inclus risc crescut de sângerare; anemie; trombocitopenie; antecedente de procese patologice intracraniene. Pacienții cu sindroame coronariene acute supuși intervenției PTCA și tratați cu Efient și AAS au avut un risc crescut de sângerări majore și minore definite conform sistemului de clasificare TIMI. Ca urmare, utilizarea Efient la pacienți cu risc crescut de sângerare va fi luată în considerare doar atunci când se consideră că beneficiile în sensul prevenirii evenimentelor ischemice depășesc riscul de sângerări grave. Acest aspect se aplică în special pacienților:

- cu vârsta ≥75 ani (vezi mai jos).
- cu tendință la sângerare (de exemplu, datorită unui traumatism recent, intervenție chirurgicală recentă, sângerare gastro-intestinală recentă sau recurentă sau ulcer peptic activ).
- cu greutate corporală <60 kg (vezi pct. 4.2 și 4.8). La acești pacienți doza de întreținere de 10 mg nu este recomandată. Trebuie utilizată o doză de întreținere de 5 mg.
- cu administrare concomitentă de medicamente care pot crește riscul de sângerare, incluzând anticoagulante orale, clopidogrel, antiinflamatoare nesteroidiene (AINS) și fibrinolitice.

În cazul pacienților cu sângerare activă la care este necesară stoparea efectelor farmacologice ale Efient, poate fi indicată transfuzia plachetară.

Utilizarea Efient la pacienți cu vârsta ≥75 ani nu este, în general, recomandată și trebuie făcută doar după o evaluare individuală atentă a raportului risc/beneficiu realizată de către medicul curant care va

stabili dacă beneficiile în sensul prevenirii evenimentelor ischemice depășesc riscul de sângerări grave. În studiul clinic de fază 3, acești pacienți au avut un risc mai mare de sângerare, inclusiv sângerări fatale, față de pacienții cu vârsta <75 ani. Dacă este prescris, va trebui utilizată doza de întreținere de 5 mg; doza de întreținere de 10 mg nu este recomandată (vezi pct. 4.2 și 4.8).

Experiența terapeutică cu prasugrel la pacienții cu insuficiență renală (incluzând boala renală în stadiu terminal - BRST) și cu insuficiență hepatică moderată este limitată. Acești pacienți pot avea un risc crescut de sângerare. Ca urmare, utilizarea prasugrel la acești pacienți va fi făcută cu prudență.

Pacienților trebuie să li se comunice că este posibil ca oprirea unei sângerări să dureze mai mult decât de obicei atunci când iau prasugrel (în asociere cu AAS) și că trebuie să raporteze medicului orice sângerare neobișnuită (ca loc sau durată).

Intervenții chirurgicale

Pacienții trebuie sfătuiți ca înaintea oricărei intervenții chirurgicale programate și înaintea administrării unui nou medicament să informeze medicii și stomatologii asupra faptului că iau prasugrel. Dacă pacientul urmează să aibă o intervenție chirurgicală programată și efectul antiplachetar este nedorit, tratamentul cu Efient trebuie întrerupt cu cel puțin 7 zile înaintea intervenției chirurgicale. La pacienții supuși intervențiilor chirurgicale de by-pass coronarian cu grefon (CABG) poate apare o creștere a frecvenței (de 3 ori) și severității sângerărilor pe parcursul primelor 7 zile de la întreruperea administrării prasugrel (vezi pct. 4.8). Beneficiile și riscurile prasugrel trebuie atent evaluate la pacienții la care nu a fost definită anatomia coronariană și la care o intervenție CABG de urgență este posibilă.

Hipersensibilitate care include angioedem

La pacienți care au primit prasugrel au fost raportate reacții de hipersensibilitate care includ angioedem, acestea includ pacienți cu reacții de hipersensibilitate la clopidogrel în antecedente. Se recomandă monitorizarea simptomelor de hipersensibilitate la pacienții cu alergii cunoscute la tienopiridine (vezi pct.4.8).

Purpura trombotică trombocitopenică (PTT)

PTT a fost raportată la utilizarea prasugrel. PTT este o afecțiune gravă și necesită tratament prompt.

Lactoză

Pacienții cu afecțiuni ereditare rare de intoleranță la galactoză, deficiență de lactază Lapp sau malabsorbție de glucoză-galactoză nu trebuie să utilizeze Efient.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Warfarina: Administrarea concomitentă a Efient cu derivați cumarinici alții decât warfarina nu a fost studiată. Datorită posibilității unui risc crescut de sângerare, warfarina (sau alți derivați cumarinici) și prasugrel trebuie asociate cu prudență (vezi pct. 4.4).

Medicamente antiinflamatoare nesteroidiene (AINS): Administrarea concomitentă cu AINS administrate cronic nu a fost studiată. Datorită posibilității unui risc crescut de sângerare, AINS cu administrare cronică (inclusiv inhibitorii COX-2) și Efient trebuie asociate cu prudență (vezi pct. 4.4).

Efient poate fi administrat concomitent cu medicamente metabolizate de enzimele citocromului P450 (inclusiv statine) sau cu medicamente care sunt inductori sau inhibitori ai enzimelor citocromului P450. De asemenea, Efient poate fi administrat concomitent cu AAS, heparină, digoxină și medicamente care determină un pH gastric crescut, inclusiv inhibitorii de pompă protonică și blocantele receptorilor H₂. Deși nu a fost evaluat în studii specifice de interacțiune, Efient a fost administrat în studiul clinic de fază 3 în asociere cu heparină cu masă moleculară mică, bivalirudin și inhibitori ai GP IIb/IIIa (nu există informații disponibile referitoare la tipul de inhibitor GP IIb/IIIa utilizat) fără a se evidenția interacțiuni nedorite semnificative clinic.

Efectele altor medicamente asupra Efient:

Acid acetilsalicilic: Efient trebuie administrat în asociere cu acidul acetilsalicilic (AAS). Deși este posibilă o interacțiune farmacodinamică cu AAS care să determine un risc crescut de sângerare, demonstrarea eficacității și siguranței prasugrel s-a făcut la pacienți tratați concomitent cu AAS.

Heparină: Administrarea unei doze unice în bolus de heparină nefracționată (100 U/kg) nu a alterat semnificativ inhibarea agregării plachetare mediate de prasugrel. Corespunzător, prasugrel nu a alterat semnificativ efectul heparinei asupra parametrilor coagulării. Ca urmare, ambele medicamente pot fi administrate concomitent. Un risc crescut de sângerare este posibil atunci când Efient este administrat în asociere cu heparina.

Statine: Atorvastatina (80 mg zilnic) nu a alterat farmacocinetica prasugrel și acțiunea sa de inhibare a agregării plachetare. Ca urmare, nu se anticipează ca statinele, care sunt substraturi ale CYP3A, să aibă un efect asupra farmacocineticii prasugrel sau asupra acțiunii sale de inhibare a agregării plachetare.

Medicamente care cresc pH-ul gastric: Administrarea zilnică în asociere a ranitidinei (un blocant al receptorilor H₂) sau a lansoprazolului (un inhibitor de pompă protonică) nu a modificat ASC și T_{max} al metabolitului activ al prasugrel, dar au scăzut C_{max} cu 14%, respectiv 29%. În studiul clinic de fază 3, Efient a fost administrat fără a se avea în vedere asocierea cu un inhibitor de pompă protonică sau cu un blocant al receptorilor H₂. Administrarea dozei de încărcare de 60 mg prasugrel fără administrarea concomitentă de inhibitori de pompă protonică poate determina instalarea cea mai rapidă a efectului.

Inhibitorii CYP3A: Ketoconazolul (400 mg zilnic), un inhibitor selectiv și potent al CYP3A4 și CYP3A5, nu a influențat inhibarea agregării plachetare mediată de prasugrel sau ASC și T_{max} ale metabolitului său activ, dar a scăzut C_{max} cu 34% până la 46%. Ca urmare, nu se anticipează ca inhibitorii CYP3A, cum sunt antifungice azolice, inhibitori ai proteazei HIV, claritromicină, telitromicină, verapamil, diltiazem, indinavir, ciprofloxacina și sucul de grapefruit, să aibă un efect semnificativ asupra farmacocineticii metabolitului activ.

Inductorii citocromului P450: Rifampicina (600 mg zilnic), un inductor potent al CYP3A și CYP2B6, și un inductor al al CYP2C9, CYP2C19 și CYP2C8, nu a modificat semnificativ farmacocinetica prasugrel. Ca urmare, pentru inductorii cunoscuți ai CYP3A, cum sunt rifampicina, carbamazepina, și pentru alți inductori ai citocromului P450 nu se anticipează să aibă un efect semnificativ asupra farmacocineticii metabolitului activ.

Efectul Efient asupra altor medicamente:

Digoxină: prasugrel nu are un efect semnificativ clinic asupra farmacocineticii digoxinei.

Medicamente metabolizate de CYP2C9: prasugrel nu a inhibat CYP2C9, așa cum nu a influențat farmacocinetica S-warfarinei. Datorită posibilității de creștere a riscului de sângerare, warfarina și Efient trebuie administrate cu prudență în asociere (vezi pct. 4.4).

Medicamente metabolizate de CYP2B6: prasugrel este un inhibitor slab al CYP2B6. La subiecții sănătoși, prasugrel a scăzut cu 23% expunerea la hidroxibupropion, un metabolit al bupropionei mediat pe calea CYP2B6. Este de așteptat ca acest efect să aibă semnificație clinică doar atunci când prasugrel este administrat în asociere cu medicamente cu cale unică de metabolizare prin intermediul CYP2B6 și care au indice terapeutic îngust (de exemplu ciclofosamidă, efavirenz).

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Nu s-a efectuat nici un studiu clinic la femeile gravide sau care alăptează.

Studiile la animale nu indică existența unor efecte dăunătoare directe asupra sarcinii, dezvoltării embrionare/fetale, nașterii sau a dezvoltării postnatale (vezi pct. 5.3). Deoarece studiile privind

efectele asupra reproducerii la animale nu sunt întotdeauna predictive asupra răspunsului la om, Efient trebuie utilizat în cursul sarcinii doar dacă beneficiul potențial pentru mamă justifică riscul potențial pentru făt.

Nu se cunoaște dacă prasugrel se elimină în laptele uman. Studiile la animale au demonstrat excreția prasugrel în lapte. Nu se recomandă utilizarea prasugrel în timpul alăptării.

Prasugrel nu a avut efect asupra fertilității șobolanilor masculi și femele doze orale care determină o expunere de până la 240 ori mai mare decât doza zilnică de întreținere recomandată la om (calculată în mg/m²).

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Nu s-au efectuat studii privind efectele asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje. Se anticipează că prasugrel nu influențează sau influențează neglijabil capacitatea de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

4.8 Reacții adverse

a.Rezumatul profilului de siguranță

Siguranța la pacienții cu sindrom coronarian acut supuși PTCA a fost evaluată într-un studiu clinic controlat cu clopidogrel (TRITON) în care 6741 pacienți au fost tratați cu prasugrel (doză de încărcare de 60 mg și doză zilnică de întreținere de 10 mg) pentru o perioadă mediană de 14,5 luni (5802 pacienți au fost tratați mai mult de 6 luni, 4136 pacienți au fost tratați pentru mai mult de 1 an). Rata de întrerupere a medicamentului de studiu datorită evenimentelor adverse a fost de 7,2% pentru prasugrel și de 6,3% pentru clopidogrel. Dintre acestea, sângerarea a fost reacția adversă cea mai frecventă pentru ambele medicamente care a determinat întreruperea tratamentului medicamentos (2,5% pentru prasugrel și 1,4% pentru clopidogrel).

Sângerare

Sângerarea în legătură cu by-pass-ul necoronarian cu grefon (non-CABG)

Frecvența pacienților ce au avut sângerări în legătură cu non-CABG în studiul TRITON este prezentată în tabelul 1. Incidența sângerărilor majore TIMI determinate de non-CABG, inclusiv cele care pun viața în pericol și cele fatale, precum și incidența sângerărilor minore TIMI, a fost semnificativ statistic mai mare în rândul subiecților tratați cu prasugrel față de cei tratați cu clopidogrel în populația UA/NSTEMI și toate populațiile SCA. Nu s-a observat o diferență semnificativă în rândul populației STEMI. Cel mai frecvent loc de sângerare spontană a fost la nivelul tractului gastro-intestinal (1,7% cu prasugrel și 1,3% cu clopidogrel); locul cel mai frecvent de sângerare spontană provocată a fost locul puncției arteriale (1,3% cu prasugrel și 1,2% cu clopidogrel).

Tabelul 1: Incidența sângerărilor în legătură cu non-CABG^a (% pacienților)

| Eveniment | Toate SCA | | UA/NSTEMI | | STEMI | |
|---|--|--|--|--|--|--|
| | Prasugrel ^b +AAS (N = 6741) | Clopidogrel ^b +AAS (N = 6716) | Prasugrel ^b +AAS (N = 5001) | Clopidogrel ^b +AAS (N = 4980) | Prasugrel ^b +AAS (N = 1740) | Clopidogrel ^b +AAS (N = 1736) |
| Sângerare majoră TIMI ^c | 2,2 | 1,7 | 2,2 | 1,6 | 2,2 | 2,0 |
| Care pune viața în pericol ^d | | | | | | |
| Fatal | 0,3 | 0,1 | 0,3 | 0,1 | 0,4 | 0,1 |
| HIC | 0,3 | 0,3 | 0,3 | 0,3 | 0,2 | 0,2 |
| Simptomatic ^e | | | | | | |
| Necesită inotrope | 0,3 | 0,1 | 0,3 | 0,1 | 0,3 | 0,2 |
| Necesită intervenție chirurgicală | 0,3 | 0,3 | 0,3 | 0,3 | 0,1 | 0,2 |
| Necesită transfuzie (≥4 unități) | 0,7 | 0,5 | 0,6 | 0,3 | 0,8 | 0,8 |
| Sângerare minoră TIMI ^f | 2,4 | 1,9 | 2,3 | 1,6 | 2,7 | 2,6 |

^a Evenimente centrale definite de criteriile grupului de studiu Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI).

^b În funcție de necesități au fost utilizate alte tratamente standard.

^c Orice hemoragie intracraniană sau hemoragie evidentă clinic asociată cu o scădere a hemoglobinei de ≥5 g/dl.

^d Sângerarea care pune viața în pericol este un subset al sângerărilor TIMI majore și include tipurile prezentate. Pacienții pot fi numărați în mai mult de un rând.

^e HIC=hemoragie intracraniană.

^f Sângerare evidentă clinic asociată cu o scădere a hemoglobinei de ≥3 g/dl, dar <5 g/dl.

Pacienți cu vârsta ≥75 ani

În studiul clinic de fază 3, frecvența sângerărilor majore sau minore TIMI în legătură cu non-CABG pentru pacienții din două grupe de vârstă a fost după cum urmează:

| Vârstă | Prasugrel | Clopidogrel |
|-------------------|--------------------|--------------------|
| ≥75 ani (N=1785) | 9,0% (1,0% fatale) | 6,9% (0,1% fatale) |
| <75 ani (N=11672) | 3,8% (0,2% fatale) | 2,9% (0,1% fatale) |

Pacienți cu greutatea <60 kg

În studiul clinic de fază 3, frecvența sângerărilor majore sau minore TIMI în legătură cu non-CABG pentru pacienții din două grupe de greutate corporală a fost după cum urmează:

| Greutate | Prasugrel | Clopidogrel |
|------------------|--------------------|--------------------|
| <60 kg (N=664) | 10,1% (0% fatale) | 6,5% (0,3% fatale) |
| ≥60 kg (N=12672) | 4,2% (0,3% fatale) | 3,3% (0,1% fatale) |

La pacienții cu greutatea ≥60 kg și vârsta <75 ani, frecvențele sângerărilor majore TIMI în legătură cu non-CABG sau ale sângerărilor minore au fost de 3,6% pentru prasugrel și de 2,8% pentru clopidogrel; frecvența sângerărilor fatale a fost de 0,2% pentru prasugrel și de 0,1% pentru clopidogrel.

Sângerarea în legătură cu CABG

În studiul clinic de fază 3, 437 pacienți au fost supuși CABG pe parcursul studiului. În rândul acestor pacienți, frecvența sângerărilor majore sau minore TIMI în legătură cu CABG a fost de 14,1% pentru grupul tratat cu prasugrel și de 4,5% pentru grupul tratat cu clopidogrel. Riscul mai mare de sângerări în rândul subiecților tratați cu prasugrel a persistat timp de până la 7 zile după ultima doză de medicament de studiu. În cazul pacienților cărora li s-a administrat doza de tienopiridină în cursul celor 3 zile dinaintea CABG, frecvențele sângerărilor majore sau minore TIMI au fost de 26,7% (12 din 45 pacienți) în grupul prasugrel, față de 5,0% (3 din 60 pacienți) în grupul clopidogrel. În cazul pacienților cărora li s-a administrat ultima doză de tienopiridină cu 4 până la 7 zile înainte de CABG, frecvențele au scăzut la 11,3% (9 din 80 pacienți) în grupul prasugrel și 3,4% (3 din 89 pacienți) în grupul clopidogrel. După mai mult de 7 zile de la întreruperea medicamentului, frecvențele observate ale sângerărilor în legătură cu CABG au fost similare între grupele de tratament (vezi pct. 4.4).

b. Tabel recapitulativ al reacțiilor adverse

Tabelul 2 sumarizează reacțiile adverse hemoragice și ne-hemoragice din studiul TRITON, sau care au fost raportate spontan, clasificate în funcție de frecvență și aparate, sisteme și organe. Frecvențele sunt definite după cum urmează: foarte frecvente ($\geq 1/10$); frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$); mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$); rare ($\geq 1/10000$ și $< 1/1000$); foarte rare ($\leq 1/10000$); cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile).

Tabelul 2: Reacții adverse hemoragice și nehemoragice

| Clasificare pe aparate, sisteme și organe | Frecvente | Mai puțin frecvente | Rare | Necunoscute |
|---|--------------------------------|--|-----------------|--|
| <i>Tulburări hematologice și limfatice</i> | Anemie | | Trombocitopenie | Purpură trombocitopenică (PTT) –vezi pct.4.4 |
| <i>Tulburări ale sistemului imunitar</i> | | Hipersensibilitate care include angioedem | | |
| <i>Tulburări oculare</i> | | Hemoragie oculară | | |
| <i>Tulburări vasculare</i> | Hematom | | | |
| <i>Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale</i> | Epistaxis | Hemoptizie | | |
| <i>Tulburări gastro-intestinale</i> | Hemoragie gastro-intestinală | Hemoragie retroperitoneală Hemoragie rectală Hematochezie Sângerare gingivală | | |
| <i>Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat</i> | Erupecție cutanată Echimoză | | | |
| <i>Tulburări renale și ale căilor urinare</i> | Hematurie | | | |

| | | | | |
|--|--|--------------------------|--------------------|--|
| <i>Tulburări generale și la nivelul locului de administrare</i> | Hematom la locul puncției vasculare Hemoragie la locul puncției | | | |
| <i>Leziuni, intoxicații și complicații legate de procedurile utilizate</i> | Contuzie | Hemoragie post-procedură | Hematom subcutanat | |

La pacienții cu sau fără istoric de AIT sau accident vascular cerebral, incidența accidentelor vasculare cerebrale în cadrul studiului clinic de fază 3 a fost după cum urmează (vezi pct. 4.4):

| Istoric de AIT sau accident vascular cerebral | Prasugrel | Clopidogrel |
|---|------------------|------------------|
| Da (N=518) | 6,5% (2,3% HIC*) | 1,2% (0% HIC*) |
| Nu (N=13090) | 0,9% (0,2% HIC*) | 1,0% (0,3% HIC*) |

*HIC=hemoragie intracraniană.

4.9 Supradozaj

Supradozajul cu Efiend poate determina prelungirea timpului de sângerare și, consecutiv, complicații ale sângerărilor. Nu există informații disponibile privind reversibilitatea efectelor farmacologice ale prasugrel; cu toate acestea, dacă este necesară corectarea promptă a timpului prelungit de sângerare, se poate lua în considerare transfuzia de masă plachetară și/sau alte produse din sânge.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: antiagregante plachetare, exclusiv heparina, codul ATC: B01AC22.

Farmacodinamie

Prasugrel este un inhibitor al activării și al agregării plachetare prin legarea ireversibilă a metabolitului său activ de clasa de receptori P2Y₁₂ a receptorilor ADP de la nivel plachetar. Deoarece trombocitele participă la inițierea și/sau evoluția complicațiilor trombotice din boala aterosclerotică, inhibarea funcției plachetare poate determina scăderea frecvenței evenimentelor cardiovasculare, cum sunt decesul, infarctul miocardic sau accidentul vascular cerebral.

După administrarea unei doze de încărcare de 60 mg prasugrel, inhibarea agregării plachetare induse de către ADP apare la 15 minute cu 5 μM ADP și la 30 minute cu 20 μM ADP. Inhibarea maximă a agregării plachetare dată de prasugrel, indusă pe calea ADP, este de 83% cu 5 μM ADP și de 79% cu 20 μM ADP; în ambele cazuri, 89% dintre voluntarii sănătoși și dintre pacienții cu ateroscleroză stabilă au atins cel puțin 50% inhibare a agregării plachetare în decurs de 1 oră. Inhibarea agregării plachetare mediată de prasugrel prezintă variabilitate mică atât între subiecți (9%) cât și la același subiect (12%), atât pentru 5 μM ADP cât și pentru 20 μM ADP. Inhibarea medie, la stare de echilibru, a agregării plachetare a fost de 74% și de 69% pentru 5 μM ADP, respectiv pentru 20 μM ADP, și a fost atinsă după 3 până la 5 zile de administrare a dozei de întreținere de 10 mg prasugrel, precedată de doza de încărcare de 60 mg prasugrel. Pe parcursul perioadei de tratament cu doze de întreținere, peste 98% dintre subiecți au avut o inhibare a agregării plachetare ≥20%.

Agregarea plachetară a revenit treptat la valorile inițiale dinaintea tratamentului în 7 până la 9 zile după administrarea unei doze unice de încărcare de 60 mg prasugrel sau în 5 zile de la întreruperea tratamentului cu doze de întreținere, la starea de echilibru.

Clopidogrel: După administrarea unei doze zilnice de 75 mg clopidogrel timp de 10 zile, 40 de voluntari sănătoși au fost transferați pe o doză zilnică unică de 10 mg prasugrel, cu sau fără doza de încărcare de 60 mg. S-a observat o inhibare a agregării plachetare similară sau mai mare în cazul prasugrel. Trecerea directă la doza de încărcare de 60 mg prasugrel a determinat cea mai rapidă și puternică inhibare a agregării plachetare. După administrarea unei doze de încărcare de 900 mg clopidogrel (asociat cu AAS), 56 de subiecți cu SCA au fost tratați timp de 14 zile fie cu prasugrel 10 mg o dată pe zi sau cu clopidogrel 150 mg o dată pe zi și apoi au fost transferați pentru încă 14 zile fie pe 150 mg clopidogrel sau 10 mg prasugrel. În rândul pacienților ce au fost transferați pe 10 mg prasugrel s-a observat o inhibare a agregării plachetare mai mare decât în rândul celor tratați cu 150 mg clopidogrel. Nu există informații referitoare la schimbarea de pe o doză de încărcare de clopidogrel direct pe o doză de încărcare de prasugrel.

Eficacitatea și siguranța în sindromul coronarian acut (SCA)

Studiul clinic de fază 3 TRITON a comparat Efient (prasugrel) cu clopidogrel, ambele în asociere cu AAS și cu alt tratament standard. TRITON a fost un studiu multicentric internațional, randomizat, dublu orb, pe grupuri de populație paralele, însumând 13608 pacienți. Pacienții prezentau un SCA, UA, NSTEMI cu risc moderat până la mare sau STEMI și au fost tratați prin PTCA.

Pacienții cu UA/STEMI, în primele 72 ore de la apariția simptomatologiei, sau cei cu STEMI, în intervalul de 12 ore până la 14 zile de la apariția simptomatologiei, au fost randomizați după cunoașterea anatomiei coronariene. Pacienții cu STEMI aflați în primele 12 ore de la apariția simptomatologiei care au fost planificați pentru PTCA primară au putut fi randomizați fără a se cunoaște anatomia coronariană. În cazul tuturor pacienților, doza de încărcare a putut fi administrată în orice moment dintre randomizare și până la 1 oră după ce pacientul a părăsit laboratorul de cateterizare.

Pacienții randomizați să li se administreze prasugrel (doză de încărcare de 60 mg urmată de o doză zilnică de 10 mg) sau clopidogrel (doză de încărcare de 300 mg urmată de o doză zilnică de 75 mg) au fost tratați pentru o perioadă mediană de 14,5 luni (cu un maxim de 15 luni și cu o perioadă minimă de urmărire de 6 luni). Pacienților li s-a administrat, de asemenea, și AAS (75 mg până la 325 mg o dată pe zi). Utilizarea oricărei tienopiridine în cele 5 zile dinaintea înrolării a constituit un criteriu de excludere. Alte tratamente, de exemplu heparină și inhibitorii GPIIb/IIIa, au fost administrate la decizia medicului curant. Aproximativ 40% dintre pacienți (din fiecare grup de tratament) au fost tratați cu inhibitori GPIIb/IIIa ca tratament de susținere al PTCA (nu există informații referitoare la tipul de inhibitor GPIIb/IIIa utilizat). Aproximativ 98% dintre pacienți (din fiecare grup de tratament) au fost tratați cu antitrombotice (heparină, heparină cu greutate moleculară mică, bivalirudin sau alte antitrombotice) direct, ca tratament de susținere al PTCA.

Obiectivul primar al studiului a fost măsurarea timpului până la apariția decesului de origine cardiacă (CV), infarct miocardic (IM) non-fatal sau accident vascular cerebral non-fatal. Analiza criteriului final compus pe întreaga populație SCA (cohorte combinate UA/NSTEMI și STEMI) a evidențiat clar superioritatea statistică a prasugrel față de clopidogrel în cadrul cohortei UA/NSTEMI ($p < 0,05$).

Întreaga populație cu SCA: Efient a demonstrat eficacitate superioară față de clopidogrel în reducerea evenimentelor asociate obiectivului principal compus, precum și a evenimentelor secundare pre-specificate, incluzând tromboza de stent (vezi tabelul 3). Beneficiul prasugrel a apărut în primele 3 zile și s-a menținut până la încheierea studiului. Eficacitatea superioară a fost însoțită de o creștere a frecvenței sângerărilor majore (vezi pct. 4.4 și 4.8). Populația de pacienți a fost 92% de origine caucaziană, 26% fiind femei și 39% având vârsta ≥ 65 ani. Beneficiile asociate prasugrel au fost independente de utilizarea altor tratamente cardiovasculare acute sau de lungă durată, inclusiv heparina/heparina cu greutate moleculară mică, bivalirudin, inhibitori GPIIb/IIIa administrați intravenos, medicamente hipolipemiente, beta-blocante și inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei. Eficacitatea prasugrel a fost independentă de doza de AAS (75 mg până la 325 mg o dată pe zi). Utilizarea anticoagulantelor orale, a medicației antiplachetare neprevăzute în studiu, precum și administrarea cronică de AINS nu au fost permise în studiul TRITON. În cadrul întregii populații cu SCA, prasugrel a fost asociat cu o incidență mai mică a decesului de origine CV, IM non-

fatal sau a accidentelor vasculare cerebrale non-fatale față de clopidogrel, indiferent de caracteristicile inițiale, de exemplu vârsta, sexul, greutatea corporală, regiunea geografică, utilizarea inhibitorilor GPIIb/IIIa și tipul de stent. Beneficiul a fost datorat în principal scăderii semnificative a IM non-fatale (vezi Tabelul 3). Subiecții cu diabet zaharat au avut reduceri semnificative ale evenimentelor asociate criteriului final principal și a tuturor evenimentelor secundare compuse.

Beneficiul observat pentru prasugrel în cazul pacienților cu vârsta ≥ 75 ani a fost mai mic decât în cazul celor < 75 ani. Pacienții ≥ 75 ani au avut un risc crescut de sângerare, inclusiv sângerare fatală (vezi pct. 4.2, 4.4 și 4.8). În cazul pacienților ≥ 75 ani la care beneficiul tratamentului cu prasugrel a fost mai evident i-a inclus pe cei cu diabet zaharat, STEMI, cei cu risc mai mare de tromboză de stent sau de evenimente recurente.

Pacienții cu istoric de AIT sau de accident cerebral ischemic cu mai mult de 3 luni înaintea tratamentului cu prasugrel nu au avut nici o reducere a evenimentelor asociate criteriului final principal compus.

Tabelul 3: TRITON-Analiza primară, pacienți cu evenimente asociate

| Evenimente asociate | Prasugrel + AAS | Clopidogrel +AAS | Risc relativ (RR) (95% ÎÎ) | Valoarea p |
|---|-----------------|------------------|----------------------------|------------|
| Toate SCA | (N = 6813) % | (N = 6795) % | | |
| Evenimente asociate obiectivului principal compus Deces de origine cardiovasculară (CV), IM non fatal, sau accident vascular cerebral non-fatal | 9,4 | 11,5 | 0,812 (0,732, 0,902) | <0,001 |
| Evenimente individuale asociate obiectivului principal | | | | |
| Deces de origine CV | 2,0 | 2,2 | 0,886 (0,701, 1,118) | 0,307 |
| IM non-fatal | 7,0 | 9,1 | 0,757 (0,672, 0,853) | <0,001 |
| Accident vascular cerebral non-fatal | 0,9 | 0,9 | 1,016 (0,712, 1,451) | 0,930 |
| UA/NSTEMI | (N = 5044) % | (N = 5030) % | | |
| Evenimente asociate obiectivului principal compus Deces de origine CV, IM non-fatal sau accident vascular cerebral non-fatal | 9,3 | 11,2 | 0,820 (0,726, 0,927) | 0,002 |
| Deces de origine CV | 1,8 | 1,8 | 0,979 (0,732, 1,309) | 0,885 |
| IM non-fatal | 7,1 | 9,2 | 0,761 (0,663, 0,873) | <0,001 |
| Accident vascular cerebral non-fatal | 0,8 | 0,8 | 0,979 (0,633, 1,513) | 0,922 |
| STEMI | (N = 1769) % | (N = 1765) % | | |
| Evenimente asociate obiectivului principal compus Deces de origine CV, IM non-fatal sau accident vascular cerebral non-fatal | 9,8 | 12,2 | 0,793 (0,649, 0,968) | 0,019 |
| Deces de origine CV | 2,4 | 3,3 | 0,738 (0,497, 1,094) | 0,129 |
| IM non-fatal | 6,7 | 8,8 | 0,746 (0,588, 0,968) | 0,016 |

| | | | | |
|--------------------------------------|-----|-----|----------------------|-------|
| | | | 0,948) | |
| Accident vascular cerebral non-fatal | 1.2 | 1.1 | 1,097 (0,590, 2,040) | 0,770 |

În toată populația cu SCA, analiza fiecăruia dintre criteriile finale secundare a evidențiat un beneficiu semnificativ ($p < 0,001$) al prasugrel față de clopidogrel. Acestea au inclus tromboza sigură sau probabilă a stentului la finalul studiului (0,9% față de 1,8%; RR 0,498; ÎI 0,364, 0,683); decesul de origine cardiovasculară, IM non-fatal sau revascularizarea țintită de urgență de-a lungul a 30 zile (5,9% față de 7,4%; RR 0,784; ÎI 0,688, 0,894); decesul de orice cauză, IM non-fatal sau accidentele vasculare cerebrale non-fatale până la încheierea studiului (10,2% față de 12,1%; RR 0,831; ÎI 0,751, 0,919); decesul de origine CV, IM non-fatal, accident vascular cerebral non-fatal sau respitalizare pentru eveniment ischemic cardiac până la încheierea studiului (11,7% față de 13,8%; RR 0,838; ÎI 0,762, 0,921). Analiza tuturor cauzelor de deces nu a evidențiat diferențe semnificative între prasugrel și clopidogrel în cadrul întregii populații SCA (2,76% față de 2,90%), în cadrul populației UA/STEMI (2,58% față de 2,41%) și în cadrul populației STEMI (3,28% față de 4,31%).

De-a lungul perioadei de urmărire de 15 luni, prasugrel a fost asociat cu o reducere cu 50% a trombozelor de stent. Reducerea trombozelor de stent cu Efient a fost observată atât în primele momente cât și după 30 zile, atât pentru stenturile metalice, cât și pentru cele impregnate medicamentos.

Într-o analiză a pacienților ce au supraviețuit unui eveniment ischemic, prasugrel a fost asociat cu o reducere a incidenței evenimentelor asociate criteriului final principal (7,8% pentru prasugrel față de 11,9% pentru clopidogrel).

Deși cu prasugrel frecvența sângerărilor a fost crescută, o analiză a criteriului final compus - decesul de orice cauză, infarctul miocardic non-fatal, accidentul vascular cerebral non-fatal și hemoragia majoră TIMI non-CABG - a favorizat Efient față de clopidogrel (Risc relativ 0,87%; ÎI 0,79 până la 0,95; $p = 0,004$). În studiul TRITON, la fiecare 1000 pacienți tratați cu Efient au existat mai puțin cu 22 pacienți cu infarct miocardic și mai mult cu 5 pacienți cu hemoragii majore TIMI în legătură cu non-CABG, față de pacienții tratați cu clopidogrel.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Prasugrel este un precursor de medicament (promedicament) și este metabolizat rapid *in vivo* în metaboliți activi și metaboliți inactivi. Expunerea la metabolitul activ (ASC) are variabilitate moderată până la mică între subiecți (27%) sau la același subiect (19%). Farmacocinetica prasugrel este similară la subiecții sănătoși, la pacienții cu ateroscleroză stabilă și la pacienții supuși intervenției coronariene percutanate.

Absorbție

Absorbția și metabolizarea prasugrel sunt rapide, concentrația plasmatică maximă (C_{max}) a metabolitului activ atingându-se în aproximativ 30 minute. Expunerea la metabolitul activ (ASC) crește proporțional cu dozele terapeutice. Într-un studiu la subiecți sănătoși, ASC a metabolitului activ nu a fost influențată de mesele bogate în grăsimi, hipercalorice, dar C_{max} a scăzut cu 49% și timpul până la atingerea C_{max} (T_{max}) a crescut de la 0,5 la 1 oră. Administrarea Efient în studiul TRITON s-a făcut indiferent de orarul meselor. Ca urmare, Efient poate fi administrat indiferent de orarul meselor; totuși, administrarea dozei de încărcare de prasugrel în stare de repaus alimentar poate determina debutul cel mai rapid al acțiunii (vezi pct. 4.2).

Distribuție

Legarea metabolitului activ de albumina serică umană (soluție tamponată 4%) a fost 98%.

Metabolizare

Prasugrel nu este detectat în plasmă după administrarea orală. El este hidrolizat rapid la nivel intestinal într-o tiolactonă care este apoi convertită în metabolitul activ prin metabolizare într-o singură etapă pe calea citocromului P450, preponderent de către CYP3A4 și CYP2B6 și într-o mai mică măsură de

către CYP2C9 și CYP2C19. Metabolitul activ este metabolizat în continuare și transformat prin S-metilare sau conjugare cu cisteină în doi compuși inactivi.

În cazul subiecților sănătoși, al pacienților cu ateroscleroză stabilă și al pacienților cu SCA tratați cu Efient nu a existat un efect relevant al variațiilor genetice ale CYP3A5, CYP2B6, CYP2C9 sau CYP2C19 asupra farmacocineticii prasugrel sau asupra efectului său de inhibare a agregării plachetare.

Eliminare

Aproximativ 68% din doza de prasugrel este excretată în urină și 27% în fecale sub forma metabolizilor inactivi. Metabolitul activ are un timp mediu de înjumătățire prin eliminare de aproximativ 7,4 ore (interval 2 până la 5 ore).

Grupuri speciale de pacienți:

Vârstnici: Într-un studiu la subiecți sănătoși cu vârste cuprinse între 20 și 80 ani, vârsta nu a avut un efect semnificativ asupra farmacocineticii prasugrel sau asupra acțiunii sale de inhibare a agregării plachetare. În studiul clinic de mari dimensiuni de fază 3, expunera medie estimată (ASC) la metabolitul activ a fost cu 19% mai mare la pacienții vârstnici (≥ 75 ani) comparativ cu subiecții cu vârsta < 75 ani. Prasugrel trebuie utilizat cu precauție la pacienții cu vârsta ≥ 75 ani, datorită riscului potențial de sângerare la această populație (vezi pct. 4.2 și 4.4).

Insuficiență hepatică: Nu sunt necesare ajustări ale dozelor la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară până la moderată (clasa A și B Child Pugh). Farmacocinetica prasugrel și acțiunea sa de inhibare a agregării plachetare au fost similare la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară până la moderată comparativ cu subiecții sănătoși. Nu au fost studiate farmacocinetica și farmacodinamia prasugrel la pacienții cu insuficiență hepatică severă. Prasugrel nu trebuie utilizat la pacienții cu insuficiență hepatică severă (vezi pct. 4.3).

Insuficiență renală: Nu sunt necesare ajustări ale dozelor la pacienții cu insuficiență renală, inclusiv la pacienții cu boală renală în stadiu terminal (BRST). Farmacocinetica prasugrel și acțiunea sa de inhibare a agregării plachetare au fost similare la pacienții cu insuficiență renală moderată (RFG 30 - < 50 ml/min/1,73 m²) comparativ cu subiecții sănătoși. Inhibarea agregării plachetare mediată de prasugrel a fost, de asemenea, similară la pacienții cu BRST care necesitau hemodializă comparativ cu subiecții sănătoși, chiar dacă C_{max} și ASC ale metabolitului activ au scăzut cu 51%, respectiv 42% la pacienții cu BRST.

Greutate corporală: Expunerea medie (ASC) la metabolitul activ al prasugrel este cu aproximativ 30 până la 40% mai mare la subiecții sănătoși și la pacienții cu greutatea < 60 kg comparativ cu cei cu greutatea ≥ 60 kg. Prasugrel va fi utilizat cu precauție la pacienții cu greutatea < 60 kg, datorită riscului potențial de sângerare al acestei populații (vezi pct. 4.4).

Origine etnică: În studiile de farmacologie clinică, după ajustarea pentru greutatea corporală, ASC a metabolitului activ a fost cu aproximativ 19% mai mare la subiecții de origine chineză, japoneză și coreeană față de cei de origine caucaziană, fiind legată predominant de expunerea mai mare în rândul populației asiatice < 60 kg. Nu există diferențe de expunere între subiecții de origine chineză, japoneză sau coreeană. Expunerea în rândul subiecților de origine africană sau hispanică este similară celei de la subiecții de origine caucaziană. Nu se recomandă ajustări ale dozelor în funcție doar de originea etnică.

Sex: La subiecții sănătoși și la pacienți, farmacocinetica prasugrel este similară la bărbați și femei.

Copii și adolescenți: Farmacocinetica și farmacodinamia prasugrel nu au fost evaluate la copii și adolescenți (vezi pct. 4.2).

5.3 Date preclinice de siguranță

Datele non-clinice nu au evidențiat nici un risc special pentru om pe baza studiilor convenționale farmacologice privind evaluarea siguranței, toxicitatea după doze repetate, genotoxicitatea, carcinogenitatea, toxicitatea asupra funcției de reproducere. În studiile non-clinice au fost observate efecte numai la expuneri considerate suficient de mari față de expunerea maximă la om, fapt ce indică o relevanță mică pentru uzul clinic.

Studiile toxicologice asupra dezvoltării embrio-fetale la șobolan și iepure nu au evidențiat existența unor malformații datorate prasugrel. La o doză foarte mare (>240 ori mai mare decât doza zilnică de întreținere recomandată la om, calculată în mg/m²) ce a determinat efecte asupra greutatei materne și/sau asupra consumului de alimente, a existat o ușoară scădere a greutatei puilor (față de lotul de control). În studii pre- și post-natale la șobolan, tratamentul matern cu doze ce au determinat o expunere de până la 240 ori mai mare decât doza zilnică de întreținere recomandată la om (calculată în mg/m²), nu a avut efect asupra dezvoltării generale și reproductive a puilor.

Într-un studiu de expunere la prasugrel cu durata de 2 ani, efectuat la șobolan, cu doze variind de la mai mult de 75 ori expunerea terapeutică recomandată la oameni (pe baza expunerii plasmatice la metaboliții umani activi și principali) nu s-au observat tumori determinate de compusul activ. A existat o incidență crescută a tumorilor (adenoame hepatocelulare) la șoarecii expuși timp de 2 ani la doze mari (>75 ori expunerea umană), dar aceasta a fost considerată secundară inducției enzimatică determinată de prasugrel. Asocierea specifică dintre tumorile hepatice și inducția enzimatică indusă medicamentos la rozatoare este bine documentată în literatură. Creșterea frecvenței tumorilor hepatice la administrarea prasugrel la șoarece nu este considerată un risc relevant la om.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Nucleul comprimatului:
Celuloză microcristalină
Manitol (E421)
Croscarmeloză sodică
Hipromeloză (E464)
Stearat de magneziu

Film:
Lactoză monohidrat
Hipromeloză (E464)
Dioxid de titan (E171)
Triacetină (E1518)
Oxid roșu de fier (E172)
Oxid galben de fier (E172)
Talc

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

2 ani

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

Acest medicament nu necesită condiții speciale de temperatură de păstrare. A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de aer și umiditate.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Blistere din aluminiu în cutii a 14, 28, 30, 30 (x1), 56, 84, 90 (x1) și 98 comprimate.
Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Fără cerințe speciale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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 PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

25 Februarie 2009

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

{LL/AAAA}

ANEXA II

- A. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE FABRICAȚIE RESPONSABIL
PENTRU ELIBERAREA SERIEI**
- B. CONDIȚIILE EMITERII AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

A. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE FABRICAȚIE RESPONSABIL PENTRU ELIBERAREA SERIEI

Numele și adresa producătorului responsabil pentru eliberarea seriei

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

B. CONDIȚIILE EMITERII AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

• **CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA IMPUSE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

Medicament cu eliberare pe bază de prescripție medicală.

• **CONDIȚII SAU RESTRICȚII CU PRIVIRE LA SIGURANȚA ȘI EFICACITATEA UTILIZĂRII MEDICAMENTULUI**

DAPP va distribui un material educativ tuturor medicilor care pot fi implicați în tratarea cu prasugrel a pacienților. Formatul și căile de distribuție ale acestui material trebuie discutate cu asociațiile profesionale corespunzătoare. Rezultatele discuțiilor și, acolo unde este cazul, materialul corespunzător trebuie să fie aprobat de către autoritatea națională competentă și să fie disponibil înainte de lansare în fiecare dintre statele membre.

Materialul educațional trebuie să includă:

- O copie a Rezumatului Caracteristicilor Produsului
- Evidențierea faptului că:
 - Evenimentele hemoragice severe sunt mai frecvente la pacienții cu vârsta ≥ 75 ani (inclusiv cele fatale) sau la cei cu greutatea corporală < 60 kg.
 - Tratamentul cu prasugrel nu este, în general, recomandat pacienților cu vârsta ≥ 75 ani.
 - Dacă, după o atentă evaluare individuală a raportului risc/beneficiu efectuată de către medicul curant, tratamentul este considerat necesar la grupa de vârstă ≥ 75 ani, atunci, după doza de încărcare de 60 mg, trebuie prescrisă o doză mai mică de întreținere, de 5 mg.
 - Pacienții cu greutatea corporală < 60 kg trebuie să fie tratați cu o doză redusă de întreținere, de 5 mg.
 - Recomandarea dozei de 5 mg se bazează doar pe analize ale datelor farmacodinamice/farmacocinetice și nu există date clinice referitoare la siguranța acestei doze la subgrupele de pacienți cu risc.
- **ALTE CONDIȚII**

Sistemul de farmacovigilență

DAPP trebuie să se asigure că există un sistem de farmacovigilență, așa cum este prezentat în Modulul 1.8.1. al Cererii de autorizare de punere pe piață, care va fi funcțional înainte ca medicamentul să fie lansat pe piață, precum și pe toată perioada în care acesta este comercializat.

Plan de management al riscului

DAPP se angajează să efectueze studiile și activitățile suplimentare de farmacovigilență detaliate în Planul de farmacovigilență, așa cum s-a convenit în versiunea 1.4 a Planului de management al riscului (PMR) prezentat în Modulul 1.8.2. al Cererii de autorizare de punere pe piață și în orice actualizări ulterioare ale PMR aprobate de către CHMP.

În conformitate cu recomandările CHMP cu privire la Sistemele de management al riscului pentru medicamentele de uz uman, un PMR actualizat trebuie depus la același moment cu următorul Raport periodic actualizat referitor la siguranță (RPAS).

Suplimentar, va fi depus un PMR actualizat

- Când se primesc noi informații ce pot avea impact asupra specificației de siguranță actuale , planului de farmacovigilență sau al activităților de reducere la minimum riscului
- În decurs de 60 zile de la atingerea unui reper important (farmacovigilență sau reducere la minimum a riscului)
- La cererea EMEA

ANEXA III
ETICHETAREA ȘI PROSPECTUL

A. ETICHETAREA

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR

Cutie conținând comprimate filmate de 5 mg

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Efient 5 mg comprimate filmate
prasugrel

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI ACTIVE

Fiecare comprimat conține prasugrel 5 mg (sub formă de clorhidrat)

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Conține lactoză. Vezi prospectul pentru informații suplimentare.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

14 comprimate filmate
28 comprimate filmate
30x1 comprimat filmate
56 comprimate filmate
84 comprimate filmate
90x1 comprimat filmate
98 comprimate filmate
30 comprimate filmate

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.
Administrare orală

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA ÎNDEMÂNA ȘI VEDEREA COPIILOR

A nu se lăsa la îndemâna și vederea copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de aer și umiditate.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

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

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/08/503/001 14 comprimate filmate
EU/1/08/503/002 28 comprimate filmate
EU/1/08/503/003 30x1 comprimat filmate
EU/1/08/503/004 56 comprimate filmate
EU/1/08/503/005 84 comprimate filmate
EU/1/08/503/006 90x1 comprimat filmate
EU/1/08/503/007 98 comprimate filmate
EU/1/08/503/015 30 comprimate filmate

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală.

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE**16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Efient 5 mg

**MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE BLISTER SAU PE FOLIE
TERMOSUDATĂ**

Blister conținând comprimate filmate de 5 mg

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Efient 5 mg comprimate filmate
prasugrel

2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Lilly

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. ALTE INFORMAȚII

<LU, MA, MI, JO, VI, SB, DU>

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR

Cutie conținând comprimate filmate de 10 mg

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Efient 10 mg comprimate filmate
prasugrel

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI ACTIVE

Fiecare comprimat conține prasugrel 10 mg (sub formă de clorhidrat)

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Conține lactoză. Vezi prospectul pentru informații suplimentare.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

14 comprimate filmate
28 comprimate filmate
30x1 comprimat filmate
56 comprimate filmate
84 comprimate filmate
90x1 comprimat filmate
98 comprimate filmate
30 comprimate filmate

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.
Administrare orală

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA ÎNDEMÂNA ȘI VEDEREA COPIILOR

A nu se lăsa la îndemâna și vederea copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de aer și umiditate.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

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

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/08/503/008 14 comprimate filmate
EU/1/08/503/009 28 comprimate filmate
EU/1/08/503/010 30x1 comprimat filmate
EU/1/08/503/011 56 comprimate filmate
EU/1/08/503/012 84 comprimate filmate
EU/1/08/503/013 90x1 comprimat filmate
EU/1/08/503/014 98 comprimate filmate
EU/1/08/503/016 30 comprimate filmate

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală.

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE**16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Efient 10 mg

**MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE BLISTER SAU PE FOLIE
TERMOSUDATĂ**

Blister conținând comprimate filmate de 10 mg

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Efient 10 mg comprimate filmate
prasugrel

2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Lilly

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. ALTE INFORMAȚII

<LU, MA, MI, JO, VI, SB, DU>

B. PROSPECTUL

PROSPECT: INFORMAȚII PENTRU UTILIZATOR

Efient 10 mg comprimate filmate

Efient 5 mg comprimate filmate

Prasugrel

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să luați acest medicament.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.
- Acest medicament a fost prescris pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleași simptome cu ale dumneavoastră.
- Dacă vreuna dintre reacțiile adverse devine gravă sau dacă observați orice reacție adversă nemenționată în acest prospect, vă rugăm să-i spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului.

În acest prospect găsiți:

1. Ce este Efient și pentru ce se utilizează
2. Înainte să luați Efient
3. Cum să luați Efient
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Efient
6. Informații suplimentare

1. CE ESTE EFIENT ȘI PENTRU CE SE UTILIZEAZĂ

Efient aparține unui grup de medicamente denumite antiplachetare. Trombocitele (plachetele sanguine) sunt elemente celulare foarte mici care circulă în sânge. Atunci când un vas de sânge este afectat, de exemplu atunci când este tăiat, trombocitele (plachetele sanguine) se alipesc (se agregă) pentru a forma un cheag de sânge (tromb). Ca urmare, trombocitele (plachetele sanguine) sunt esențiale pentru a ajuta la oprirea sângerării. Dacă trombi se formează în interiorul unui vas de sânge rigidizat, de exemplu o arteră, ei pot deveni foarte periculoși deoarece pot întrerupe circulația sângelui, putând determina un atac de cord (infarct miocardic), un accident vascular cerebral sau decesul. Trombi din arterele care aduc sângele la inimă pot determina scăderea cantității de sânge, aceasta determinând angină instabilă (o durere severă în piept).

Efient împiedică agregarea plachetară și, ca urmare, reduce șansele de formare a cheagurilor de sânge.

Vi s-a prescris Efient deoarece ați avut deja un atac de cord sau angină instabilă și ați suferit o intervenție prin care vi s-au redeschis vasele de sânge blocate ale inimii. Este, de asemenea, posibil să vi se fi introdus unul sau mai multe stenturi pentru a menține deschisă o arteră blocată sau îngustată care aduce sânge la inimă. Efient vă reduce șansele de a mai avea un atac de cord sau un accident vascular cerebral sau de a muri din cauza unuia dintre aceste evenimente aterotrombotice. Medicul dumneavoastră vă va da, de asemenea, acid acetilsalicilic, un alt medicament antiplachetar.

2. ÎNAINTE SĂ LUAȚI EFIENT

Nu luați Efient

- dacă sunteți alergic (hipersensibil) la prasugrel sau la oricare dintre celelalte componente ale Efient. O reacție alergică poate fi recunoscută ca o erupție trecătoare pe piele, mâncărimi, față umflată, buze umflate sau scurtarea respirației. Dacă vi se întâmplă acest lucru, spuneți-i **imediat** medicului dumneavoastră.
- dacă aveți o condiție medicală care determină în prezent sângerare, de exemplu sângerare de la nivelul stomacului sau intestinului.
- dacă ați avut vreodată un accident vascular cerebral sau un atac ischemic tranzitor (AIT).
- dacă aveți o boală hepatică severă.

Aveți grijă deosebită când utilizați Efient

Înainte de a lua Efient trebuie să-i spuneți medicului dumneavoastră dacă vă aflați în una dintre situațiile de mai jos:

- Dacă aveți un risc crescut de sângerare, de exemplu:
 - vârsta de 75 ani sau mai mult. Medicul dumneavoastră trebuie să prescrie o doză zilnică de 5 mg, deoarece există un risc mai mare de sângerare la pacienții cu vârsta peste 75 ani
 - un accident grav recent
 - o intervenție chirurgicală recentă (inclusiv unele proceduri stomatologice)
 - sângerare recentă sau recidivantă de la nivelul stomacului sau intestinului (de exemplu un ulcer gastric, polipi la nivelul colonului)
 - greutatea corporală mai mică de 60 kg. Medicul dumneavoastră trebuie să prescrie o doză zilnică de 5 mg Efient dacă aveți mai puțin de 60 kg.
 - boală de rinichi sau probleme moderate cu ficatul
 - administrarea anumitor medicamente (vezi mai jos „Utilizarea altor medicamente”)
 - o intervenție chirurgicală programată (inclusiv unele proceduri stomatologice) în următoarele șapte zile. S-ar putea ca medicul dumneavoastră să dorească să opriți temporar administrarea Efient datorită riscului crescut de sângerare.
- Dacă ați avut o reacție alergică (hipersensibilitate) la clopidogrel sau alte medicamente antiplachetare, vă rugăm spuneți medicului dumneavoastră înainte de a începe tratamentul cu Efient. Dacă după aceea luați Efient și manifestați reacții alergice ce pot fi, erupții trecătoare pe piele, mâncărime, față umflată, buze umflate sau scurtarea respirației trebuie să spuneți **imediat** medicului dumneavoastră.

În timp ce luați Efient:

Trebuie să spuneți imediat medicului dumneavoastră dacă aveți o afecțiune medicală numită purpură trombocitară trombocitopenică care este asociată cu febră, vânătăi sub piele care pot apare ca vânătăi roșii punctiforme, cu sau fără oboseală extremă inexplicabilă, confuzie, colorația galbenă a ochilor (icter) (vezi pct.4 “REAȚII ADVERSE POSIBILE”).

Utilizarea altor medicamente

Vă rugăm să spuneți medicului dumneavoastră dacă luați sau ați luat recent orice alte medicamente, inclusiv dintre cele eliberate fără prescripție medicală, suplimente nutritive și preparate pe bază de plante. Este important în mod special să-i spuneți medicului dumneavoastră dacă urmați tratament cu clopidogrel (un medicament antiplachetar), warfarină (un anticoagulant) sau cu „medicamente antiinflamatoare nesteroidiene” utilizate pentru combaterea durerii și a febrei (de exemplu, ibuprofen, naproxen, etoricoxib). Dacă sunt administrate împreună cu EFIENT, aceste medicamente pot crește riscul de sângerare.

Luati împreună cu Efient doar acele medicamente pe care vi le indică medicul dumneavoastră.

Utilizarea Efient cu alimente și băuturi

Efient poate fi administrat cu sau fără alimente.

Sarcina și alăptarea

Spuneți medicului dumneavoastră dacă rămâneți gravidă sau doriți să rămâneți gravidă în timp ce luați Efient. Trebuie să luați Efient doar după ce ați discutat cu medicul dumneavoastră beneficiile potențiale și riscurile potențiale pentru copilul dumneavoastră încă nenăscut.

Dacă alăptați, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului pentru recomandări înainte de a lua orice medicament.

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

Nu s-au efectuat studii privind efectele Efient asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje. Este puțin probabil ca Efient să afecteze capacitatea dumneavoastră de a conduce vehicule și de a folosi utilaje.

Informații importante privind unele componente ale Efient

Efient conține lactoză. Dacă medicul dumneavoastră v-a spus că aveți intoleranță la anumite categorii de glucide, luați legătura cu medicul dumneavoastră înainte de a lua acest medicament.

3. CUM SĂ LUAȚI EFIENT

Luați întotdeauna Efient exact așa cum v-a spus medicul dumneavoastră. Trebuie să discutați cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul dacă nu sunteți sigur.

Medicul dumneavoastră vă va spune câte comprimate de Efient trebuie să luați. Doza uzuală de Efient este de 10 mg pe zi. Veți începe tratamentul cu o doză unică de 60 mg.

Dacă aveți greutatea corporală mai mică de 60 kg și vârsta peste 75 ani, doza de Efient este de 5 mg pe zi.

Medicul dumneavoastră vă va spune să luați, de asemenea, acid acetilsalicilic; medicul vă va indica exact ce doză trebuie să luați (de obicei între 75 mg și 325 mg zilnic).

Puteți lua Efient cu sau fără alimente. Luați-vă doza de medicament la aproximativ același moment al zilei. Nu rupeți sau sfărâmați comprimatul.

Este important să-i spuneți medicului dumneavoastră, dentistului sau farmacistului că luați Efient. Efient nu trebuie utilizat de către copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani.

Dacă luați mai mult decât trebuie din Efient

Luați imediat legătura cu medicul dumneavoastră sau cu spitalul, deoarece poate exista risc crescut de sângerare. Trebuie să-i arătați medicului cutia dumneavoastră de Efient.

Dacă uitați să luați Efient

Dacă uitați să vă luați doza dumneavoastră zilnică la ora obișnuită, luați Efient atunci când vă amintiți. Dacă uitați să vă luați doza de-a lungul întregii zile, este suficient să reluați administrarea Efient a doua zi, la ora obișnuită. Nu luați două doze în aceeași zi. În cazul cutiilor de 14, 28, 56, 84 sau 96 comprimate, puteți verifica ziua în care ați luat un comprimat de Efient prin verificarea calendarului tipărit pe blister.

Dacă încetați să luați Efient

Nu întrerupeți tratamentul cu Efient fără a discuta cu medicul dumneavoastră. Este deosebit de important să discutați cu medicul dumneavoastră înainte de a opri Efient deoarece atât riscurile cât și beneficiile depind de administrarea regulată.

Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la acest medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.

4. REACȚII ADVERSE POSIBILE

Ca toate medicamentele, Efient poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

Luați **imediat** legătura cu medicul dumneavoastră dacă observați oricare dintre următoarele:

- Pierderea bruscă a sensibilității sau slăbiciunea brațului, piciorului sau feței, în special dacă se manifestă doar pe o parte a corpului,
- Stare bruscă de confuzie, dificultăți de vorbire sau de a-i înțelege pe cei din jur,
- Dificultăți ale mersului apărute brusc, sau pierderea echilibrului, sau tulburări de coordonare,
- Stare bruscă de amețală sau dureri de cap apărute brusc, fără o cauză cunoscută.

Toate cele de mai sus pot fi semnele unui accident vascular cerebral. Accidentul vascular cerebral este o reacție adversă mai puțin frecventă a Efient la pacienții care nu au avut niciodată un accident vascular cerebral sau un accident ischemic tranzitor (AIT).

De asemeni, contactați **imediat** medicul dumneavoastră dacă observați oricare dintre următoarele:

- Febră, vânătăi sub piele care pot apare ca vânătăi roșii punctiforme, cu sau fără oboseală extremă inexplicabilă, confuzie, colorația galbenă a ochilor (icter) (vezi pct. 2 “ÎNAINTE SĂ LUAȚI EFIENT”).
- Erupție trecătoare pe piele, mâncărime, față umflată, buze/limbă umflate, sau scurtarea respirației. Acestea pot fi semne ale unei reacții alergice (vezi pct. 2 “ÎNAINTE SĂ LUAȚI EFIENT”).

Anunțați **cât mai repede** medicul dumneavoastră dacă observați oricare dintre următoarele:

- Sânge în urină,
- Sângerări de la nivelul rectului, sânge în fecale sau fecale de culoare neagră,
- Sângerare ce nu poate fi oprită, de exemplu în urma unei tăieturi.

Toate cele de mai sus pot fi semne de sângerare, cea mai frecventă reacție adversă a Efient. Deși mai puțin frecventă, sângerarea severă poate pune viața în pericol.

Reacții adverse frecvente (afectează 1 până la 10 utilizatori din 100)

- Sângerări la nivelul stomacului sau intestinelor
- Sângerări la locul injecției
- Sângerări nazale
- Erupție trecătoare pe piele
- Vânătăi mici și roșii la nivelul pielii (echimoze)
- Sânge în urină
- Hematom (sângerare sub piele la locul injecției sau într-un mușchi, ce determină umflături)
- Scăderea hemoglobinei sau scăderea numărului de celule roșii (anemie)
- Vânătăi

Reacții adverse mai puțin frecvente (afectează 1 până la 10 utilizatori din 1000)

- Reacții alergice (erupție trecătoare pe piele, mâncărime, buze/limbă umflate, sau scurtarea respirației)
- Sângerări oculare spontane, sângerări rectale, ale gingiilor sau în abdomen în jurul organelor interne
- Sângerare după intervenții chirurgicale
- Tuse cu eliminare de sânge
- Sânge în fecale

Reacții adverse rare (afectează 1 până la 10 utilizatori din 10000)

- Număr scăzut de trombocite în sânge
- Hematoame subcutanate (sângerare sub piele care provoacă umflături)

Dacă vreuna dintre reacțiile adverse devine gravă sau dacă observați orice reacție adversă nemenționată în acest prospect, vă rugăm să spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului.

5. CUM SE PĂSTREAZĂ EFIENT

A nu se lăsa la îndemâna și vederea copiilor.

Nu utilizați Efient după data de expirare înscrisă pe blister și cutie după EXP. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de aer și umiditate.

Medicamentele nu trebuie aruncate pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Întrebați farmacistul cum să eliminați medicamentele care nu vă mai sunt necesare. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

6. INFORMAȚII SUPLIMENTARE

Ce conține Efient

- Substanța activă este prasugrel.
Efient 10 mg: fiecare comprimat conține prasugrel 10 mg (sub formă de clorhidrat)
Efient 5 mg: fiecare comprimat conține prasugrel 5 mg (sub formă de clorhidrat)
- Celelalte componente sunt celuloză microcristalină, manitol (E421), croscarmeloză sodică, hipromeloză (E464), stearat de magneziu, lactoză monohidrat, dioxid de titan (E171), triacetină (E1518), oxid roșu de fer (doar pentru comprimatele de 10 mg) (E172), oxid galben de fer (E172) și talc.

Cum arată Efient și conținutul ambalajului

Efient 10 mg: comprimatele sunt de culoare bej, de formă hexagonală, imprimate cu „10 MG” pe o față și cu „4759” pe cealaltă față.

Efient 5 mg: comprimatele sunt de culoare galbenă, de formă hexagonală, imprimate cu „5 MG” pe o față și cu „4760” pe cealaltă față.

Efient este disponibil în cutii care conțin 14, 28, 30, 56, 84, 90 și 98 comprimate.
Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

Deținătorul autorizației de punere pe piață

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

Producătorul

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

Pentru orice informații despre acest medicament, vă rugăm să contactați reprezentanții locali ai deținătorului autorizației de punere pe piață:

Belgique/België/Belgien

Daiichi Sankyo Belgium N.V.-S.A

Tél/Tel: +32 (0) 10 48 95 95

България

ТП "Ели Лили Недерланд" Б.В. - България

тел. +359 2 491 41 40

Česká republika

ELI LILLY ČR, s.r.o.

Tel: +420 234 664 111

Danmark

Eli Lilly Danmark A/S

Tlf: +45 45 26 60 00

Deutschland

Daiichi Sankyo Deutschland GmbH

Tel. +49 (0) 69 50 98 53 41

Eesti

Eli Lilly Holdings Limited Eesti filiaal

Tel: +372 6817 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

Acest prospect a fost aprobat în {LL/AAAA}.

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe website-ul Agenției Europene a Medicamentului <http://www.ema.europa.eu/>.