

1. NOME DO MEDICAMENTO

Efient 10 mg comprimidos revestidos por película

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada comprimido contém 10 mg de prasugrel (sob a forma de cloridrato).
Excipientes com efeito conhecido: cada comprimido contém 2,1 mg de lactose

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1

3. FORMA FARMACÊUTICA

Comprimido revestido por película.

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

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

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

Para mais informações consulte por favor a secção 5.1

4.2 Posologia e modo de administração

Posologia

Adultos

Efient deve ser iniciado com uma dose de carga de 60 mg em toma única, seguida de uma dose de 10 mg uma vez por dia. Em doentes com AI/ EAMSEST, aos quais é efetuada uma angiografia coronária nas 48 horas após o internamento, a dose de carga só deverá ser administrada na altura da ICP (ver secções 4.4, 4.8 e 5.1). Os doentes que tomam Efient devem tomar também AAS diariamente (75 mg a 325 mg por dia).

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

Doentes ≥ 75 anos

De um modo geral, não se recomenda a utilização de Efient em doentes com idade ≥ 75 anos. Se, após uma cuidadosa avaliação individual do risco/ benefício pelo médico prescritor (ver secção 4.4), o tratamento for considerado necessário no grupo de doentes com idade ≥ 75 anos, então, após uma dose de carga de 60 mg, deve ser prescrita uma dose de manutenção mais baixa de 5 mg. Os doentes

com idade ≥ 75 anos são mais suscetíveis a hemorragias e a uma exposição mais elevada ao metabolito ativo de prasugrel (ver secções 4.4, 4.8, 5.1 e 5.2).

Doentes com peso < 60 kg

Efient deve ser administrado numa dose de carga de 60 mg em toma única e continuado numa dose de 5 mg uma vez por dia. Não se recomenda a dose de manutenção de 10 mg. Isto deve-se a um aumento da exposição ao metabolito de prasugrel e ao risco aumentado de hemorragia quando administrada uma dose de 10 mg uma vez por dia em doentes com peso corporal < 60kg comparando com doentes com peso corporal ≥ 60 kg. (ver secções 4.4, 4.8 e 5.2) listados na secção 6.1.

Compromisso renal

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

Afeção hepática

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

População pediátrica A segurança e eficácia de Efient em crianças com idade inferior a 18 anos não foram estabelecidas. Não existem dados disponíveis.

Modo de administração

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

4.3 Contraindicações

Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes.

Hemorragia patológica ativa.

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

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

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Risco de Hemorragia

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

- ≥ 75 anos de idade (ver abaixo).
- Suscetibilidade a hemorragia (ex: devido a trauma recente, cirurgia recente, hemorragia gastrointestinal recente ou recorrente ou úlcera péptica ativa).
- Peso corporal < 60kg (ver secções 4.2 e 4.8). Nestes doentes não se recomenda a dose de manutenção de 10 mg. Deve ser utilizada uma dose de manutenção de 5 mg.

- Administração concomitante de medicamentos que possam fazer aumentar o risco de hemorragia, incluindo anticoagulantes orais, clopidogrel, anti-inflamatórios não-esteroides (AINEs) e fibrinolíticos.

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

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

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

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

Risco de Hemorragia associado ao momento de administração da dose de carga em EAMSEST
Num estudo clínico em doentes com EAMSEST (estudo ACCOAST), em que os doentes foram programados para angiografia coronária 2 a 48 horas após a randomização, uma dose de carga de prasugrel administrada em média, 4 horas antes da angiografia coronária, aumentou o risco de hemorragia major e minor durante o procedimento, em comparação com uma dose de carga de prasugrel na altura da ICP. Por isso, em doentes com AI/ EAMSEST, aos quais é efetuada uma angiografia coronária nas 48 horas após o internamento, a dose de carga só deverá ser administrada na altura da ICP (ver secções 4.2, 4.8 e 5.1).

Cirurgia

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

Hipersensibilidade incluindo angioedema

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

Púrpura trombocitopenica trombótica (PTT)

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

Lactose

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

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

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

Anti-inflamatórios não esteroides (AINEs): A administração concomitante com o uso crónico de AINEs não foi estudada. Devido ao potencial risco acrescido de hemorragia, a administração de Efient concomitantemente com o uso crónico de AINEs (incluindo inibidores da COX-2) deve ser encarada com precaução (ver secção 4.4).

Efient pode ser administrado concomitantemente com medicamentos metabolizados pelas enzimas do citocromo P450 (incluindo estatinas), ou com medicamentos indutores ou inibidores das enzimas do citocromo P450. Efient pode também ser administrado concomitantemente com AAS, heparina, digoxina e medicamentos que aumentam o pH gástrico, incluindo inibidores da bomba de protões e bloqueadores H₂. Embora não tenha sido avaliado em estudos específicos de interação, no estudo clínico de fase 3, Efient foi coadministrado com heparina de baixo peso molecular, bivalirudina e inibidores da GP IIb/IIIa (não há informação disponível sobre o tipo de inibidores GP IIb/IIIa utilizados) sem evidência de interações adversas de relevância clínica.

Efeitos de outros medicamentos sobre Efient:

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

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

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

Medicamentos que aumentam o pH gástrico: A coadministração de ranitidina (um bloqueador H₂) ou lansoprazol (um inibidor da bomba de protões) não alterou a AUC nem o T_{max} do metabolito ativo do prasugrel, mas diminuiu a C_{max} em cerca de 14% e 29%, respetivamente. No estudo clínico de fase 3, Efient foi administrado independentemente da coadministração de um inibidor da bomba de protões ou de um bloqueador H₂. A administração da dose de carga de 60 mg de prasugrel sem a utilização concomitante de inibidores da bomba de protões, pode proporcionar um início de ação mais rápido.

Inibidores do CYP3A: O cetoconazol (400 mg por dia), um potente inibidor seletivo do CYP3A4 e CYP3A5, não afetou o efeito inibitório do prasugrel sobre a agregação plaquetária nem a AUC e o T_{max} do metabolito ativo de prasugrel, mas diminuiu a C_{max} em cerca de 34% a 46%. Assim, não se espera que os inibidores do CYP3A tais como os antifúngicos azólicos, inibidores da protease do

VIH, claritromicina, telitromicina, verapamilo, diltiazem, indinavir, ciprofloxacina e sumo de toranja, tenham um efeito significativo na farmacocinética do metabolito ativo.

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

Efeitos do Efient sobre outros medicamentos:

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

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

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

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

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

Gravidez

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

Amamentação

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

Fertilidade

Em doses orais até uma exposição 240 vezes a dose diária de manutenção recomendada na espécie humana (baseada em mg/m²), o prasugrel não teve qualquer efeito na fertilidade dos ratos machos e fêmeas.

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Espera-se que prasugrel tenha efeitos nulos ou desprezíveis sobre a capacidade de conduzir ou utilizar máquinas.

4.8 Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança

A segurança de prasugrel em doentes com síndrome coronária aguda submetidos a intervenção coronária percutânea (ICP), foi avaliada num estudo clínico controlado com clopidogrel (TRITON) no qual 6 741 doentes foram tratados com prasugrel (60 mg de dose de carga e 10 mg de dose diária

de manutenção) numa mediana de 14,5 meses (5 802 doentes foram tratados durante mais de 6 meses, 4 136 doentes foram tratados durante mais de 1 ano). A taxa de interrupção do fármaco do estudo devido a acontecimentos adversos foi 7,2% para prasugrel e 6,3% para clopidogrel. Para ambos os fármacos, a hemorragia foi o acontecimento adverso mais frequente, conduzindo à interrupção do fármaco do estudo (2,5% para prasugrel e 1,4 % para clopidogrel).

Hemorragia

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

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

A incidência de hemorragia TIMI *major* não relacionada com CABG, incluindo a hemorragia fatal ou potencialmente fatal, bem como de hemorragia TIMI *minor* foi significativamente maior em indivíduos tratados com prasugrel comparando com clopidogrel, tanto nas populações com AI/EAMSEST como no conjunto de todas as síndromes coronárias agudas (SCA). Não se verificou uma diferença significativa na população de doentes com EAMCEST. O local onde se verificaram hemorragias espontâneas com mais frequência, foi o trato gastrointestinal (taxa de 1,7% com prasugrel e 1,3% com clopidogrel); o local onde se verificaram hemorragias provocadas mais frequentes foi o local de punção arterial (taxa de 1,3% com prasugrel e 1,2% com clopidogrel).

Quadro 1: Incidência de hemorragias não relacionadas com CABG^a (% de Doentes)

Acontecimento	Todas as SCA		AI/EAMSEST		EAMCEST	
	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)
Hemorragia <i>major</i> TIMI ^c	2,2	1,7	2,2	1,6	2,2	2,0
Risco de vida ^d	1,3	0,8	1,3	0,8	1,2	1,0
Fatal	0,3	0,1	0,3	0,1	0,4	0,1
HIC ^e sintomática	0,3	0,3	0,3	0,3	0,2	0,2
Necessidade de Inotrópicos	0,3	0,1	0,3	0,1	0,3	0,2
Necessidade de Intervenção cirúrgica	0,3	0,3	0,3	0,3	0,1	0,2
Necessidade de transfusão (≥ 4 unidades)	0,7	0,5	0,6	0,3	0,8	0,8
Hemorragia <i>minor</i> TIMI ^f	2,4	1,9	2,3	1,6	2,7	2,6

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

b Foram utilizadas outras terapêuticas padrão quando apropriado.

c Qualquer hemorragia intracraniana ou qualquer hemorragia clinicamente evidente associada com uma queda na hemoglobina ≥ 5 g/dl.

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

e HIC = Hemorragia intracraniana

f Hemorragia clinicamente evidente associada com uma queda na hemoglobina de ≥ 3 g/dl mas < 5 g/dl.

Doentes com idade ≥ 75 anos

Taxas de hemorragias TIMI *major* e *minor*, não relacionadas com CABG:

Idade	Prasugrel 10 mg	Clopidogrel 75 mg
≥ 75 anos (N=1785)*	9,0% (1,0% fatal)	6,9% (0,1% fatal)
< 75 anos (N= 11672)*	3,8% (0,2% fatal)	2,9% (0,1% fatal)
< 75 anos (N= 7180)**	2,0% (0,1% fatal) ^a	1,3% (0,1% fatal)
	Prasugrel 5 mg	Clopidogrel 75 mg
≥ 75 anos (N= 2.060)**	2,6% (0,3% fatal)	3,0% (0,5% fatal)

*Estudo TRITON em doentes com SCA submetidos a ICP

**TRYLOGY-SCA estudo em doentes não submetidos a ICP (ver seção 5.1)

^a10 mg de prasugrel; 5 mg de prasugrel se <60 kg

Doentes com < 60 kg

Taxas de hemorragias TIMI *major* e *minor*, não relacionadas com CABG:

Peso	Prasugrel 10 mg	Clopidogrel 75 mg
< 60 kg (N= 664)*	10,1% (0% fatal)	6,5% (0,3% fatal)
≥ 60 kg (N=12672)*	4,2% (0,3% fatal)	3,3% (0,1% fatal)
> 60kg (N= 7845)**	2,2% (0,2% fatal) ^a	1,6% (0,2% fatal)
	Prasugrel 5 mg	Clopidogrel 75 mg
≤ 60 kg (N= 1.391)**	1,4% (0,1% fatal)	2,2% (0,3% fatal)

*Estudo TRITON em doentes com SCA submetidos a ICP

**TRYLOGY-SCA estudo em doentes não submetidos a ICP (ver seção 5.1)

^a10 mg de prasugrel; 5 mg de prasugrel se ≥ 75 anos de idade

Doentes com ≥ 60 kg e idade <75 anos

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

Hemorragia relacionada com CABG

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

Risco de Hemorragia associado ao momento de administração da dose de carga em EAMSEST

Num estudo clínico em doentes com EAMSEST (estudo ACCOAST), em que os doentes foram programados para angiografia coronária nas 2 a 48 horas após a randomização, os doentes aos quais foi administrada uma dose de carga de 30 mg, em média, 4 horas antes da angiografia coronária, seguida de uma dose de carga de 30 mg na altura da ICP, tiveram um risco aumentado de hemorragia, não relacionadas com CABG, durante o procedimento e nenhum benefício adicional

comparando com doentes aos quais foi administrada uma dose de carga de 60 mg no momento da ICP (ver seções 4.2 e 4.4).

As taxas de hemorragias TIMI não relacionadas com CABG durante 7 dias foram as seguintes:

Reação adversa	Prasugrel antes da Angiografia Coronária ^a (N=2037) %	Prasugrel no momento da ICP ^a (N=1996) %
Hemorragia <i>major</i> TIMI ^b	1,3	0,5
Risco de vida ^c	0,8	0,2
Fatal	0,1	0,0
HIC sintomática ^d	0,0	0,0
Necessidade de inotrópicos	0,3	0,2
Necessidade de intervenção cirúrgica	0,4	0,1
Necessidade de transfusão (≥ 4 unidades)	0,3	0,1
Hemorragia <i>minor</i> TIMI ^e	1,7	0,6

^a Foram utilizadas outras terapêuticas padrão quando apropriado. O protocolo do estudo providenciou que todos os doentes recebessem aspirina e uma dose diária de manutenção de prasugrel.

^b Qualquer hemorragia intracraniana ou qualquer hemorragia clinicamente evidente associada com uma queda na hemoglobina ≥ 5 g/dl.

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

^d HIC = Hemorragia intracraniana

^e Hemorragia clinicamente evidente associada com uma queda na hemoglobina de ≥ 3 g/dl mas < 5 g/dl

Tabela resumo das reações adversas

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

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

Quadro 2: Reações adversas hemorrágicas e não-hemorrágicas

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

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

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

* HIC = hemorragia intracraniana

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através de: INFARMED, I.P.

Direção de Gestão do Risco de Medicamentos

Parque da Saúde de Lisboa, Av. Brasil 53

1749-004 Lisboa

Tel: +351 21 798 73 73

Linha do Medicamento: 800222444 (gratuita)

Fax: + 351 21 798 73 97

Sítio da internet: <http://extranet.infarmed.pt/page.seram.frontoffice.seramhomepage>

E-mail: farmacovigilancia@infarmed.pt

4.9 Sobredosagem

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

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

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

Farmacodinâmica

Prasugrel é um inibidor da ativação e agregação plaquetárias através da ligação irreversível do seu metabolito aos recetores plaquetários do difosfato de adenosina (ADP) de classe P2Y₁₂. Dado que as plaquetas participam na génese e na evolução das complicações trombóticas da doença aterosclerótica, a inibição da função plaquetária pode resultar na redução da taxa de acontecimentos cardiovasculares, tais como morte, enfarte do miocárdio ou acidente vascular cerebral.

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

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

Dados de mudança de dose: Após a administração de 75 mg de clopidogrel uma vez por dia durante 10 dias, 40 indivíduos saudáveis mudaram para prasugrel 10 mg uma vez por dia com ou sem dose

de carga de 60 mg. Observou-se uma inibição da agregação plaquetária similar ou superior com prasugrel. A mudança direta para uma dose de carga de 60 mg de prasugrel determinou o mais rápido início de uma maior inibição plaquetária. Após a administração de uma dose de carga de 900 mg de clopidogrel (com AAS), 56 indivíduos com SCA foram tratados durante 14 dias quer com 10 mg de prasugrel uma vez por dia ou 150 mg de clopidogrel uma vez por dia, e depois o tratamento foi trocado para clopidogrel 150 mg ou prasugrel 10 mg durante mais 14 dias. Nos doentes que mudaram para prasugrel 10 mg, observou-se uma maior inibição da agregação plaquetária comparando com clopidogrel 150 mg. Num estudo de 276 doentes com SCA submetidos a ICP, que mudaram duma dose de carga inicial de 600 mg de clopidogrel ou de placebo administrada quando entraram no Hospital antes da angiografia coronária, para uma dose de carga de prasugrel de 60 mg administrada na altura da intervenção coronária percutânea, verificou-se um aumento similar da inibição da agregação das plaquetas durante as 72 horas de duração do estudo.

Eficácia e Segurança na Síndrome Coronária Aguda (SCA)

O estudo clínico TRITON, de fase 3 comparou Efient (prasugrel) com clopidogrel, ambos em coadministração com AAS e outras terapêuticas padrão. TRITON foi um estudo multicêntrico, internacional, aleatorizado, com dupla ocultação, em grupos paralelos com 13 608 doentes. Os doentes apresentavam SCA, nomeadamente angina instável (AI), com risco moderado a elevado, EAMSEST ou EAMCEST e foram submetidos a ICP.

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

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

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

População de todas as Síndromes coronárias agudas (SCA): Efient mostrou maior eficácia em comparação com clopidogrel na redução do parâmetro combinado de avaliação primária assim como na redução de parâmetros de avaliação secundária pré-especificados, incluindo trombose de stent (ver Quadro 3). O benefício de prasugrel foi aparente nos 3 primeiros dias e manteve-se até ao final do estudo. A maior eficácia foi acompanhada por um aumento da hemorragia *major* (ver secções 4.4 e 4.8). A população de doentes estudada foi, 92% de caucasianos, 26% mulheres e 39% doentes com ≥ 65 anos de idade. Os benefícios associados ao prasugrel foram independentes da utilização de outras terapêuticas cardiovasculares agudas ou a longo prazo, incluindo heparina/heparina de baixo peso molecular, bivalirudina, inibidores intravenosos da GPIIb/IIIa, hipolipemiantes, bloqueadores-beta e inibidores da enzima de conversão da angiotensina. A eficácia do prasugrel foi observada independentemente da dose de AAS (75 mg a 325 mg uma vez por dia). No estudo TRITON não foi

permitida a utilização de anticoagulantes orais, medicamentos antiplaquetários fora do estudo ou AINEs crônicos. Na população de todas as SCA, prasugrel esteve associado a uma menor incidência de morte cardiovascular (CV), EM não fatal ou acidente vascular cerebral não fatal, em comparação com clopidogrel, independentemente das características de base tais como idade, género, peso corporal, região geográfica, utilização de inibidores da GPIIb/IIIa e tipo de stent. O benefício foi principalmente devido a uma diminuição significativa do EM não fatal (ver Quadro 3). Os diabéticos tiveram reduções significativas do parâmetro de avaliação primária e de todos os parâmetros de avaliação secundária.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Num estudo de 30 meses de duração (TRYLOGY-ACS) efetuado em 9.326 doentes com SCA AI/EAMSEST clinicamente controlado sem revascularização (indicação não autorizada), prasugrel não reduziu significativamente a frequência combinada de Morte CV, EM ou acidente vascular cerebral comparativamente a clopidogrel. Taxas de hemorragias TIMI *major* (incluindo risco de vida, fatais e HIC) foram similares em doentes tratados com prasugrel e clopidogrel. Doentes ≥ 75 anos de idade ou doentes com peso ≥ 60 kg (N=3.022), foram aleatorizados para 5mg de prasugrel. Tal como os doentes ≥ 75 anos de idade ou doentes com peso ≥ 60 kg tratados com 10 mg de prasugrel, não se verificou diferença entre 5 mg de prasugrel e 75mg de clopidogrel no que diz respeito aos acontecimentos cardiovasculares. Taxas de hemorragia major foram semelhantes em doentes tratados com 5 mg de prasugrel e os que foram tratados com 75 mg de clopidogrel. Prasugrel 5mg desencadeou um efeito antiplaquetário superior do que clopidogrel 75mg. Prasugrel deve ser usado com precaução em doentes com ≥ 75 anos de idade e em doentes com peso < 60 kg (ver secções 4.2, 4.4 e 4.8).

Num estudo de 30 dias de duração (ACCOAST) efetuado em 4.033 doentes com EAMSEST com troponina elevada, programados para angiografia coronária seguida de ICP, 2 a 48 horas após a randomização, os indivíduos que receberam uma dose de carga de 30 mg em média 4 horas antes da angiografia coronária seguida de uma dose de carga de 30 mg no momento da ICP (n=2037) tiveram um aumento do risco de hemorragia não relacionada com CABG durante o procedimento e não tiveram qualquer benefício adicional comparando com doentes que receberam uma dose de carga de 60 mg no momento da ICP (n=1.996). Prasugrel, especificamente, não reduziu significativamente a frequência do objetivo global de morte cardiovascular (CV), enfarte do miocárdio (EM), AVC, revascularização urgente (RU) ou inibidor da glicoproteína (GP) IIb/IIIa durante os 7 dias após a randomização em indivíduos a receberem prasugrel antes da angiografia coronária, comparando com doentes a receberem uma dose de carga completa de prasugrel no momento da ICP e, a taxa do importante objetivo de segurança de todas as hemorragias major TIMI (relacionadas e não relacionadas com acontecimentos CABG) durante os 7 dias após a randomização em todos os sujeitos tratados, foi significativamente superior nos sujeitos a receberem prasugrel antes da angiografia coronária versus os doentes a receberem a dose de carga completa de prasugrel no momento da ICP. Por isso, em doentes com AI/EAMSEST, em que a angiografia coronária é efetuada nas 48 horas após o internamento, a dose de carga deve ser administrada no momento da ICP (ver secções 4.2, 4.4 e 4.8).

5.2 Propriedades farmacocinéticas

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

Absorção

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

Distribuição

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

Metabolismo

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

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

Eliminação

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

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

Populações especiais

Idosos: Num estudo em indivíduos saudáveis com idades entre os 20 e os 80 anos, a idade não teve qualquer relevância na farmacocinética do prasugrel ou na sua inibição da agregação plaquetária. No grande estudo clínico de fase 3, a exposição média estimada (AUC) do metabolito ativo foi 19% maior em doentes muito idosos (≥ 75 anos de idade) comparando com indivíduos com idade < 75 anos. O prasugrel deve ser utilizado com precaução em doentes com idade ≥ 75 anos de idade devido ao potencial risco de hemorragia nesta população (ver secção 4.4). Num estudo com indivíduos com aterosclerose estável, a AUC média do metabolito ativo em doentes com idade ≥ 75 anos a tomarem 5 mg de prasugrel foi aproximadamente metade da AUC dos doentes com idade < 65 anos a tomarem 10 mg de prasugrel e o efeito antiplaquetário de prasugrel 5 mg quando comparado ao do prasugrel 10mg, foi reduzido, mas não foi inferior.

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

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

Compromisso renal: Não é necessário ajuste de dose em doentes com compromisso renal, incluindo doentes com doença renal em fase terminal (DREFT). A farmacocinética do prasugrel e a sua inibição da agregação plaquetária são semelhantes em doentes com compromisso renal moderado (TFG 30 a < 50 ml/min/1,73 m²) e indivíduos saudáveis. A inibição da agregação plaquetária mediada pelo prasugrel também foi semelhante em doentes com DREFT que necessitaram de hemodiálise comparando com indivíduos saudáveis, embora a C_{max} e AUC do metabolito ativo tenham diminuído 51% e 42%, respetivamente, nos doentes com DREFT.

Peso corporal: A exposição média (AUC) ao metabolito ativo de prasugrel é aproximadamente 30% a 40% mais elevada em indivíduos saudáveis e em doentes com um peso corporal < 60 kg comparando com os que pesam ≥ 60 kg. O prasugrel deve ser usado com precaução em doentes com um peso corporal < 60 kg devido ao potencial risco de hemorragia nesta população (ver secção 4.4). Num estudo com indivíduos com aterosclerose estável, a AUC média do metabolito ativo em doentes < 60 kg a tomarem 5 mg de prasugrel foi 38% inferior à dos doentes ≥ 60 kg a tomarem prasugrel 10 mg e o efeito antiplaquetário do prasugrel 5 mg foi semelhante ao do prasugrel 10 mg.

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

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

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

5.3 Dados de segurança pré-clínica

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

Em estudos toxicológicos de desenvolvimento embrio-fetal no rato e no coelho, não se evidenciaram malformações provocadas por prasugrel. Numa dose muito elevada (> 240 vezes a dose de manutenção diária recomendada em seres humanos expressa em mg/m²), que causou efeitos no peso corporal da mãe e/ou no consumo materno de alimentos, verificou-se uma ligeira diminuição no peso corporal da ninhada (comparando com os controlos). Em estudos pré e pós-natal no rato, o tratamento da mãe com doses até uma exposição 240 vezes a dose de manutenção diária recomendada em seres humanos (numa base de mg/m²) não teve efeito no comportamento ou no desenvolvimento reprodutivo da ninhada.

Num estudo de 2 anos no rato, com exposições ao prasugrel até mais de 75 vezes as exposições terapêuticas recomendadas no ser humano (com base em exposições plasmáticas aos metabolitos ativos e aos principais metabolitos humanos circulantes), não se observaram tumores relacionados com o composto. Verificou-se um acréscimo na incidência de tumores (adenomas hepatocelulares)

em ratinhos expostos durante 2 anos a doses elevadas (>75 vezes a exposição em seres humanos), mas este facto foi considerado secundário à indução enzimática mediada pelo prasugrel. A associação entre tumores hepáticos e a indução enzimática mediada por fármacos, observada especificamente em roedores, está bem documentada na literatura. O aumento de tumores hepáticos com a administração de prasugrel no ratinho, não é considerado um risco importante para o ser humano.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Núcleo do comprimido:

Celulose microcristalina

Manitol (E421)

Croscarmellose sódica

Hipromelose (E464)

Estearato de magnésio

Película de revestimento:

Lactose mono-hidratada

Hipromelose (E464)

Dióxido de titânio (E171)

Triacetina (E1518)

Óxido de ferro vermelho (E172)

Óxido de ferro amarelo (E172)

Talco

6.2 Incompatibilidades

Não aplicável.

6.3 Prazo de validade

2 anos.

6.4 Precauções especiais de conservação

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

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

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

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

6.6 Precauções especiais de eliminação

Não existem requisitos especiais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Daiichi Sankyo Europe GmbH

Zielstattstrasse 48

81379 Munich
Alemanha

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

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

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização: 25 fevereiro 2009
Data da última renovação: 13 novembro 2013

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

12/2015

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