EFFIENT®

Daiichi Sankyo Brasil Farmacêutica LTDA

Comprimidos revestidos

5 mg e 10 mg

Daiichi-Sankyo

IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

EFFIENT®
cloridrato de prasugrel

APRESENTAÇÕES
EFFIENT® é apresentado na forma de comprimidos revestidos para administração oral, nas concentrações de 5 mg e 10 mg, em embalagens contendo 14 e 30 comprimidos.

USO ORAL
USO ADULTO

COMPOSIÇÃO
Cada comprimido revestido de EFFIENT® contém:

5 mg:
cloridrato de prasugrel ..... 5,49 mg, equivalente a 5 mg de prasugrel
q.s.p. .....1 comprimido revestido
Excipientes: celulose microcristalina, manitol, croscarmelose sódica, hipromelose, estearato de magnésio, lactose monoidratada, dióxido de titânio, triacetina e óxido de ferro amarelo.

10 mg:
cloridrato de prasugrel ..... 10,98 mg, equivalente a 10 mg de prasugrel
excipientes q.s.p. .....1 comprimido revestido
Excipientes: celulose microcristalina, manitol, croscarmelose sódica, hipromelose, estearato de magnésio, lactose monoidratada, dióxido de titânio, triacetina, óxido de ferro vermelho e óxido de ferro amarelo.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES
EFFIENT® (associado com ácido acetilsalicílico, salvo contraindicações) é indicado para a redução da taxa de eventos aterotrombóticos (morte cardiovascular, infarto do miocárdio e acidente vascular cerebral, incluindo trombose de *stent*) nas síndromes coronarianas agudas (SCA) a serem submetidas à intervenção coronariana percutânea (ICP), conforme segue:
- Pacientes com angina instável ou infarto do miocárdio sem elevação do segmento ST (IAM sem supra);
- Pacientes com infarto do miocárdio com elevação do segmento ST (IAM com supra), quando submetidos à ICP primária ou tardia.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA
Síndrome Coronariana Aguda (SCA)
O estudo Fase 3 TRITON comparou EFFIENT® com clopidogrel, ambos coadministrados com ácido acetilsalicílico (AAS) e outras terapias-padrão. TRITON foi um estudo de grupos paralelos, multicêntrico internacional, randomizado, duplo-cego, com 13.608 pacientes. Os pacientes tinham SCA com risco moderado ou elevado, angina instável (AI), infarto do miocárdio sem

elevação do segmento ST (IAM sem supra de ST) ou infarto do miocárdio com elevação do segmento ST (IAM com supra de ST) e submetidos à intervenção coronariana percutânea (ICP). Pacientes com AI/IAM sem supra de ST dentro de 72 horas dos sintomas ou com IAM com supra de ST de 12 horas a 14 dias dos sintomas foram randomizados após conhecimento da anatomia coronariana. Os pacientes com IAM com supra de ST dentro de 12 horas dos sintomas e com previsão de ICP primária puderam ser randomizados sem conhecimento da anatomia coronariana. Para todos os pacientes, a dose de ataque pôde ser administrada a qualquer tempo entre a randomização e 1 hora após o paciente ter deixado o laboratório de cateterismo. Os pacientes randomizados para receber EFFIENT® (dose de ataque de 60 mg, seguida de uma dose de 10 mg, uma vez por dia) ou clopidogrel (dose de ataque de 300 mg, seguida de uma dose de 75 mg, uma vez por dia) foram tratados durante uma mediana de 14,5 meses (máximo de 15 meses, com um mínimo de 6 meses de acompanhamento). Os pacientes também receberam AAS (dose de 75 mg a 325 mg, uma vez por dia). Uso de qualquer tienopiridino dentro de 5 dias antes da randomização foi um critério de exclusão. Outras terapias, como a heparina e inibidores GPIIb/IIIa, foram administradas a critério do médico. Aproximadamente 50% dos pacientes (em cada grupo de tratamento) receberam inibidores da GPIIb/IIIa em suporte à ICP (nenhuma informação avaliou relativamente o tipo de inibidor GPIIb/IIIa usado). Aproximadamente 98% dos pacientes (em cada grupo de tratamento) receberam antitrombina (heparina, heparina de baixo peso molecular, bivalirudina, ou outro agente) diretamente em suporte à ICP. O desfecho primário do estudo clínico foi o tempo até a primeira ocorrência de morte cardiovascular, infarto do miocárdio não fatal ou de acidente vascular cerebral não fatal. A análise do desfecho combinado em toda população com SCA (grupos com AI/IAM sem supra de ST e com IAM com supra de ST combinados) apresentou superioridade estatística de EFFIENT® versus clopidogrel ($p < 0,001$). O PRINCIPLE-TIMI 44 foi um estudo randomizado, duplo-cego, cruzado de duas fases de prasugrel comparado com altas doses de clopidogrel em pacientes sendo submetidos à ICP planejada. Na fase de dose de ataque do estudo, 201 pacientes foram randomizados para clopidogrel 600 mg ou prasugrel 60 mg cerca de uma hora antes do início esperado do cateterismo cardíaco para realização da ICP. O objetivo primário para esta etapa do estudo foi a inibição da agregação plaquetária com 20 µmol/L de ADP, mensurada após seis horas. Na fase de manutenção, 28 dias, uma comparação cruzada de prasugrel 10 mg/dia vs clopidogrel 150 mg/dia, cujo desfecho primário foi a inibição de agregação plaquetária de ambos os fármacos mensurada após 14 dias. Entre os pacientes submetidos à ICP planejada, dose de ataque com 60 mg de prasugrel resultou em maior inibição plaquetária que 600 mg de dose de ataque com clopidogrel. A terapia de manutenção com prasugrel 10 mg/dia resultou em um maior efeito antiplaquetário do que 150 mg/ dia de clopidogrel.

Toda população com SCA:
EFFIENT® demonstrou eficácia superior, comparado ao clopidogrel, na redução do desfecho primário combinado, bem como nos desfechos secundários pré-definidos, incluindo trombose de *stent* (vide Tabela 1). O benefício de prasugrel foi aparente dentro dos 3 primeiros dias e persistiu até o final do estudo. A eficácia superior foi acompanhada por um aumento dos sangramentos maiores (vide **ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES e REAÇÕES ADVERSAS**). A população de pacientes era formada por 92% de caucasianos, 26% do sexo feminino e 39% tinham 65 anos ou mais. Os benefícios associados ao EFFIENT® foram independentes da utilização de outras terapias cardiovasculares agudas e de longo prazo, incluindo heparina/heparina de baixo peso molecular, bivalirudina, inibidores GPIIb/IIIa intravenosos, drogas redutoras de lipídios, beta-

bloqueadores e inibidores da enzima de conversão da angiotensina. A eficácia do EFFIENT® foi independente da dose de AAS (75 mg a 325 mg, uma vez por dia). O uso de anticoagulantes orais, drogas antiplaquetárias fora do estudo e uso crônico de anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs) não foi permitido no estudo TRITON. Em toda a população com SCA, EFFIENT® foi associado a uma menor incidência de morte cardiovascular, infarto do miocárdio não fatal ou acidente vascular cerebral não fatal, comparado ao clopidogrel, independentemente de características de base como idade, sexo, peso corporal, região geográfica, uso de inibidores GPIIb/IIIa e tipo de *stent*. O benefício foi principalmente devido a uma diminuição significante no infarto do miocárdio não fatal. Indivíduos com diabetes apresentaram reduções significativas nos desfechos combinados primário e em todos os secundários.

O benefício observado de prasugrel em pacientes ≥ 75 anos foi menor do que o observado em pacientes < 75 anos. Pacientes ≥ 75 anos estavam em maior risco de sangramento, inclusive fatal. Pacientes ≥ 75 anos nos quais o benefício de prasugrel foi mais evidente incluem aqueles com diabetes, IAM com supra, maior risco de trombose de *stent*, ou eventos recorrentes.

Pacientes com histórico de ataque isquêmico transitório (AIT) ou um histórico de acidente vascular cerebral isquêmico por mais que 3 meses antes da terapia com EFFIENT® não tiveram redução nos desfechos combinados primários.

Tabela 1: Pacientes com Desfechos Clínicos na Análise Primária do Estudo TRITON

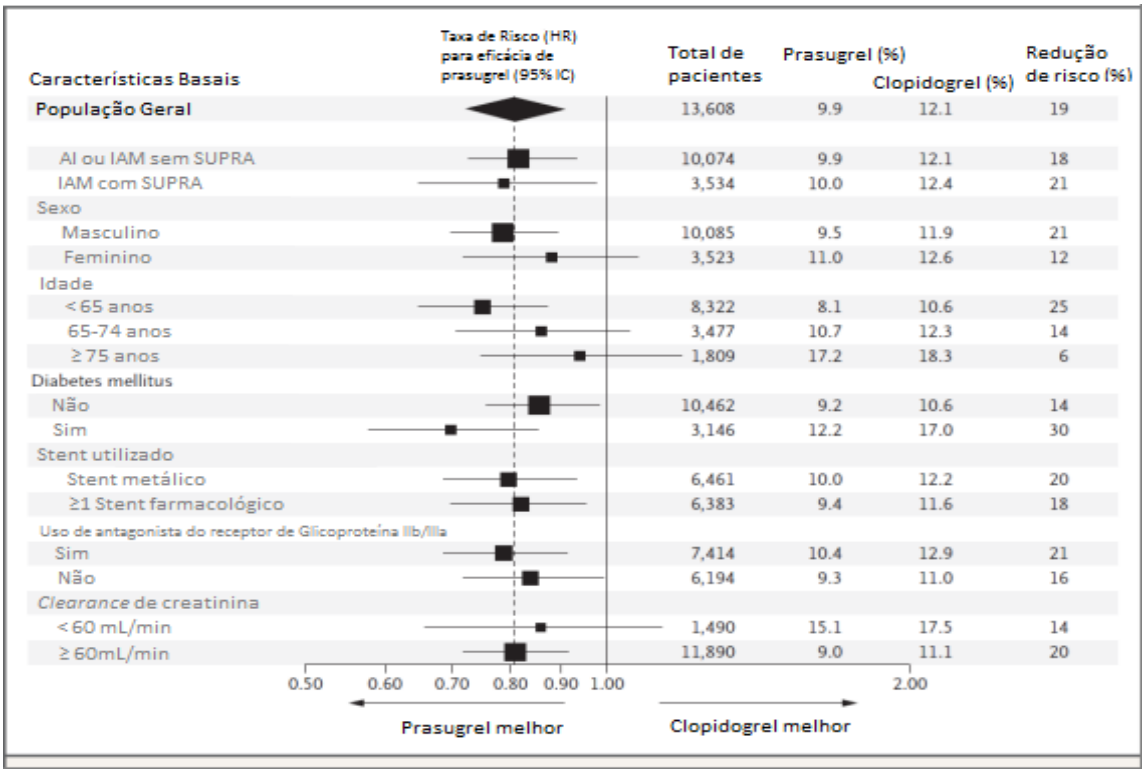
Desfechos ocorridos	**EFFIENT + AAS**	**Clopidogrel + AAS**	**Proporção de Risco (95% IC)**	**Valor de p**
Toda população com SCA	**(N = 6813) %**	**(N = 6795) %**		
Desfecho combinado primário Morte cardiovascular, infarto do miocárdio não fatal ou acidente vascular cerebral não fatal	9,9	12,1	0,812 (0,732; 0,902)	< 0,001
Desfecho primário – análise individual				
Morte cardiovascular	2,1	2,4	0,886 (0,701; 1,118)	0,307
Infarto do miocárdio não fatal	7,3	9,5	0,757 (0,672; 0,853)	< 0,001
Acidente vascular cerebral não fatal	1,0	1,0	1,016 (0,712; 1,451)	0,930
AI/IAM sem supra de ST **Desfecho primário – análise combinada**	**(N=5042) %**	**(N = 5028) %**		
Morte cardiovascular, infarto do miocárdio não fatal ou acidente vascular cerebral não fatal.	9,9	12,1	0,820 (0,726; 0,927)	0,002
Morte cardiovascular	1,8	1,8	0,979 (0,732; 1,309)	0,885
Infarto do miocárdio não fatal	7,1	9,2	0,761 (0,663; 0,873)	< 0,001
Acidente vascular cerebral não fatal	0,8	0,8	0,979 (0,633; 1,513)	0,922
IAM com supra de ST **Desfecho primário – análise combinada**	**(N=1771) %**	**(N = 1767) %**		

Morte cardiovascular, infarto do miocárdio não fatal ou acidente vascular cerebral não fatal	10,0	12,4	0,793 (0,649; 0,968)	0,019
Morte cardiovascular	2,4	3,4	0,738 (0,497; 1,094)	0,129
Infarto do miocárdio não fatal	6,8	9,0	0,746 (0,588; 0,948)	0,016
Acidente vascular cerebral não fatal	1,6	1,5	1,097 (0,590; 2,040)	0,911

Em toda a população com SCA, a análise de cada desfecho combinado secundário demonstrou um significante benefício ($p < 0,001$) de prasugrel versus clopidogrel. Estes incluíram definitiva ou provável trombose devido ao uso de *stent* até o final do estudo (1,1 % vs 2,4 %; PR 0,498; IC 0,364; 0,683), morte cardiovascular, infarto do miocárdio não fatal, ou necessidade de cirurgia de revascularização miocárdica (CRM) de urgência em até 30 dias (5,9% vs 7,4%; PR 0,784; IC 0,688; 0,894); todas as causas de morte, infarto do miocárdio não fatal ou acidente vascular cerebral não fatal até o final do estudo (10,2% vs 12,3 %; PR 0,831; IC 0,751; 0,919); morte cardiovascular, infarto do miocárdio não fatal, acidente vascular cerebral não fatal, ou evento de re-hospitalização por evento isquêmico cardíaco até o final do estudo (12,3 % vs 14,6 %; PR 0,838; IC 0,762; 0,921). A análise de todos os casos de morte não demonstrou nenhuma diferença significativa entre prasugrel e clopidogrel em toda população com SCA (3,0 % vs 3,2 %), na população com AI/IAM sem supra de ST (2,58% *vs* 2,41%) e em população com IAM com supra de ST (3,28% *vs* 4,31%).

EFFIENT® foi associado a uma redução de 52 % de trombose de *stent* nos 15 meses do período de acompanhamento. A redução de trombose de *stent* com o uso de EFFIENT® foi observada tanto antes como após 30 dias para os *stents* farmacológicos e *stents* metálicos.
Nos pacientes que sobreviveram a um acidente vascular cerebral ou infarto do miocárdio durante o estudo, EFFIENT® foi associado a uma redução na incidência de desfechos primários subsequentes (7,8% para EFFIENT® e 11,9% para clopidogrel). Pacientes em tratamento com EFFIENT® e que forem vítimas de AIT ou AVC devem ter o seu uso descontinuado.
Embora o sangramento tenha sido aumentado com prasugrel, uma análise do desfecho combinado de morte por qualquer causa, infarto do miocárdio não fatal, acidente vascular cerebral não fatal e grandes sangramentos classificados pelos critérios do grupo TIMI (TIMI, do inglês Trombolysis In Myocardial Infaction) não relacionadas à cirurgia de revascularização do miocárdio (CABG, do inglês Coronary Artery Bypass Graft), benefício clínico líquido, favoreceu EFFIENT® em comparação ao clopidogrel [Coeficiente de Risco (HR) de 0,87; Intervalo de Confiança (IC) de 95%, 0,79 a 0,95, $p = 0,004$]. No estudo TRITON, para cada 1.000 pacientes tratados com EFFIENT®, houve 23 pacientes a menos com infarto do miocárdio e 6 pacientes a mais com grandes sangramentos classificados pelos critérios do grupo TIMI e não relacionadas a CABG, em comparação aos pacientes tratados com clopidogrel.
Uma análise de um subgrupo post hoc identificou três subgrupos de interesse nos quais houve menor eficácia clínica e maiores níveis absolutos de sangramento do que a coorte geral, resultando em dano clínico ou menor benefício clínico líquido. Estes incluíam pacientes com histórico de AVC ou ataque isquêmico transitório antes da seleção; por estas razões, EFFIENT® é contraindicado para esta população.
Outros subgrupos estão entre os idosos e pacientes com peso corporal < 60 kg, nos quais não foram observados benefícios líquidos e nem danos líquidos; supôs-se que maiores níveis do metabólito ativo de prasugrel podem ter levado a um maior risco de sangramento devido à uma disponibilidade alterada do fármaco ou menor peso corporal.

Em contraste, a grande maioria dos pacientes sem nenhum destes fatores de risco tiveram significantes benefícios líquidos com o regime de prasugrel estudado, em comparação com o regime do clopidogrel (razão de risco, 0,80; IC 95%, 0,71 a 0,89; $p<0,001$).



Estudos de fase 2 avaliaram a atividade plaquetária em dois desenhos cruzados de 28 dias após o tratamento com prasugrel e clopidogrel, onde os indivíduos foram randomicamente designados a um dos grupos de tratamento e após 14 dias um crossover era realizado. As particularidades do estudo são descritas a seguir.

O estudo PRINCIPLE – TIMI 44 (Prasugrel in Comparison to Clopidogrel for Inhibition of Platelet Activation and Aggregation-Thrombolysis in Myocardial Infarction 44) consistiu de um estudo randomizado, duplo-cego, cruzado de duas fases de prasugrel comparado com altas doses de clopidogrel em pacientes sendo submetidos à ICP planejada. O objetivo primário da fase da dose de ataque (prasugrel 60 mg vs clopidogrel 600 mg) foi a inibição da agregação plaquetária com 20 µmol/L de ADP após 6 horas.

Neste estudo, 201 indivíduos foram randomizados. A inibição da agregação plaquetária em 6 horas foi significativamente maior em indivíduos recebendo prasugrel 60 mg (média do desvio padrão, 74,8 13,0%) comparado com clopidogrel 600 mg (31,8 21,1%; p<0,0001). Durante a fase da dose de manutenção, a inibição de agregação plaquetária com 20 µmol/L de ADP foi maior que em indivíduos recebendo prasugrel 10 mg (61,3 17,8%) comparado com clopidogrel 150 mg (46,1 21,3%; p<0,0001). Os resultados foram consis*tent*es por todos os desfechos secundários chave; diferenças significativas surgiram aos 30 minutos e persistiram por todos os pontos no período subsequente.

O SWAP (SWitching Anti Platelet) foi um estudo de fase 2, multicêntrico, randomizado, duplo-cego e controlado. Após run-in com terapia diária de clopidogrel 75 mg e aspirina por 10 a 14 dias, os pacientes foram randomizados para 1 dos 3 tratamentos a seguir: dose de ataque (DA) de placebo/dose de manutenção (DM) de clopidogrel 75 mg, DA de placebo/DM de prasugrel 10 mg, ou DA de prasugrel 60mg/ DM de 10 mg.

Do total de 139 pacientes randomizados, 100 foram elegíveis para análise. A agregação plaquetária em uma semana (desfecho primário) foi menor após DM de prasugrel comparada com DM de clopidogrel (41,1% vs 55,0%, p<0,0001), e também foi menor no grupo prasugrel DA+DM comparada com DM de clopidogrel (41,0% vs 55,0%, p<0,0001). Após 2 horas, a DA

de prasugrel resultou em maior inibição plaquetária quando comparada com outros regimes posológicos.

Na troca da terapia de clopidogrel para a de prasugrel após um evento de SCA, após a dose de ataque ou durante a fase de manutenção, os efeitos farmacodinâmicos não aumentaram o risco de sangramento.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Descrição – EFFIENT® (cloridrato de prasugrel) é um antagonista do receptor ADP das plaquetas e, portanto, inibe a ativação e a agregação plaquetária. O cloridrato de prasugrel tem fórmula empírica $C_{20}H_{20}FNO_3S \cdot HCl$, representando um peso molecular de 409,90. O nome químico é cloridrato de (±)-2-[2-Acetiloxi-6,7-dihidrotieno[3,2-*c*]piridino-5(*4*H)-il]-1-ciclopropil-2-(2-fluorofenil) etanona. É um sólido de coloração que varia do branco ao marrom claro.

Propriedades Farmacodinâmicas – EFFIENT® (cloridrato de prasugrel) é um inibidor da ativação e agregação plaquetária através da ligação irreversível de seu metabólito ativo aos receptores plaquetários ADP da classe $P2Y_{12}$. Uma vez que as plaquetas participam do início e/ou da evolução de complicações trombóticas de doença aterosclerótica, a inibição da função plaquetária pode resultar na redução da taxa de eventos cardiovasculares como mortes, infarto do miocárdio ou acidente vascular cerebral (AVC).

Após a dose de ataque de 60 mg de cloridrato de prasugrel, a inibição da agregação plaquetária induzida por ADP ocorre em 15 minutos para 5 mcM de ADP e, em 30 minutos, para 20 mcM de ADP. A inibição máxima da agregação plaquetária para 5mcM de ADP é de 83% e, para 20 mcM de ADP, é de 79%, com 89% de indivíduos sadios e pacientes com doença coronariana estável atingindo, pelo menos, 50% de inibição da agregação plaquetária até 1 hora para ambas concentrações de ADP. A inibição da agregação plaquetária mediada por prasugrel apresenta uma baixa variabilidade em cada indivíduo (9%) e entre diferentes indivíduos (12%) em ambas as concentrações de 5 mcM e 20 mcM de ADP.

O estado de equilíbrio médio da inibição da agregação plaquetária foi de 69% e 74%, respectivamente, para 20 mcM e 5 mcM de ADP e foi alcançado após 3 a 5 dias da dose de manutenção de 10 mg, precedida da dose de ataque de cloridrato de prasugrel. Mais de 98% de indivíduos apresentaram ≥ 20% de inibição da agregação plaquetária durante a dose de manutenção.

A agregação plaquetária retorna gradualmente aos valores basais após 7 a 9 dias da administração da dose de ataque de 60 mg de cloridrato de prasugrel e após 5 dias da interrupção da dose de manutenção no estado de equilíbrio.

Dados de troca: após a administração de clopidogrel 75 mg uma vez ao dia por 10 dias, 40 indivíduos saudáveis foram trocados para prasugrel 10 mg uma vez ao dia com ou sem dose de ataque de 60 mg. Inibição de agregação plaquetária similar ou maior foi observada com prasugrel. A troca direta para a dose de ataque de prasugrel 60 mg apresentou maior inibição da agregação plaquetária mais precocemente. Após a administração de uma dose de ataque de 900 mg de clopidogrel (com AAS), 56 indivíduos com SCA foram tratados por 14 dias com prasugrel 10 mg uma vez ao dia ou clopidogrel 150 mg uma vez ao dia, e depois trocados para clopidogrel 150 mg uma vez ao dia ou prasugrel 10 mg uma vez ao dia por outros 14 dias. Maior inibição de agregação plaquetária foi observada em pacientes trocados para prasugrel 10 mg comparado com os que foram tratados com clopidogrel 150 mg. Em um estudo de 276 pacientes com SCA tratados com ICP, a troca de uma dose de ataque inicial de 600 mg de clopidogrel ou placebo (administrada logo na apresentação ao hospital, previamente a uma angiografia coronariana) para uma dose de ataque de 60 mg de prasugrel (administrada no momento da ICP) resultou em um similar aumento de inibição e agregação plaquetária durante as 72 horas de duração do estudo.

Propriedades farmacocinéticas

Absorção: A absorção e o metabolismo do cloridrato de prasugrel são rápidos, com o pico de concentração plasmática do metabólito ativo ocorrendo em aproximadamente 30 minutos. A exposição do metabólito ativo aumenta proporcionalmente acima da faixa terapêutica.
Distribuição: A ligação do metabólito ativo à albumina humana sérica (solução tampão a 4%) foi de 98%. No estudo TAAD (Comparação Farmacocinética e Farmacodinâmica de prasugrel versus clopidogrel em Indivíduos com Doença Coronariana Estável) o volume de distribuição aparente foi estimado em 40,3 L, com uma variabilidade entre indivíduos de 29,2%. No estudo TABR (Comparação Farmacocinética e Farmacodinâmica de prasugrel versus clopidogrel em Indivíduos Tratados com Aspirina com Doença Coronariana Estável) o volume de distribuição aparente foi estimado em 67,8 L (a variabilidade entre indivíduos não foi estimada).
Metabolismo: O cloridrato de prasugrel é rapidamente metabolizado. Os metabólitos inativos são excretados principalmente pela urina.
Prasugrel não é detectado no plasma após administração oral. É rapidamente hidrolisado no intestino a uma tiolactona, que é, então, convertida no metabólito ativo através de uma única etapa do metabolismo do citocromo P450, principalmente pelo CYP3A4 e CYP2B6 e, em menor extensão, pelo CYP2C9 e CYP2C19. O metabólito ativo é ainda metabolizado a dois compostos inativos através da S-metilação ou da conjugação com cisteína.
Em indivíduos saudáveis, pacientes com doença coronariana estável e pacientes com SCA que receberam EFFIENT®, não houve efeitos relevantes de variação genética no CYP3A5, CYP2B6, CYP2C9 ou CYP2C19 sobre a farmacocinética de prasugrel ou na sua inibição da agregação plaquetária.
Eliminação: O metabólito ativo tem uma meia-vida de eliminação de aproximadamente 7,4 horas (variando de 2 a 15 horas).
Farmacocinética em populações especiais
Idade: Em um estudo com indivíduos sadios com idades entre 20 a 80 anos, o fator idade não apresentou efeitos farmacocinéticos significantes no cloridrato de prasugrel ou em sua inibição da agregação plaquetária. Em um grande estudo clínico de Fase 3, a concentração plasmática livre média (AUC) esperada do metabólito ativo foi 19% maior em pacientes idosos com idade mais avançada (≥ 75 anos de idade), comparado aos pacientes com menos de 75 anos de idade.

Em um estudo de indivíduos com doença coronariana estável (estudo GENERATIONS), inibição plaquetária e exposição ao metabólito ativo de prasugrel em 73 indivíduos ≥ 75 anos tomando uma dose de manutenção de 5 mg foram comparadas às de 82 indivíduos entre 45 e 64 anos de idade tomando uma dose de manutenção de 10 mg. A média de inibição plaquetária foi 28% em indivíduos ≥ 75 anos tomando 5 mg de prasugrel, e foi 40% em indivíduos entre 45 e 64 anos de idade tomando 10 mg de prasugrel. A AUC média para o metabólito ativo na população mais idosa tomando 5 mg de prasugrel foi aproximadamente metade daquela encontrada na coorte mais jovem tomando 10 mg de prasugrel.
Peso Corpóreo: A concentração plasmática livre média (AUC) do metabólito ativo do cloridrato de prasugrel é aproximadamente 30% a 40% maior em indivíduos sadios e pacientes com peso corpóreo < 60 kg, comparados àqueles com peso corpóreo ≥ 60 kg.
Em um estudo de indivíduos com doença coronariana estável (estudo FEATHER), inibição plaquetária e exposição ao metabólito ativo de prasugrel em 34 indivíduos < 60 kg tomando uma dose de manutenção de 5 mg foram comparadas às de 38 indivíduos ≥ 60 kg tomando uma dose de manutenção de 10 mg. A média de inibição plaquetária foi 36% em indivíduos < 60 kg tomando 5 mg de prasugrel, e foi 37% em indivíduos ≥ 60 kg tomando 10 mg de prasugrel. A AUC média para o metabólito ativo foi em média 38% menor nos indivíduos < 60 kg tomando 5 mg do que nos indivíduos ≥ 60 kg tomando 10 mg.
Sexo: Em indivíduos sadios e em pacientes, a farmacocinética do cloridrato de prasugrel é similar em homens e mulheres.
Etnias: Em estudos de farmacologia clínica, após o ajuste de peso corpóreo, a AUC do metabólito ativo foi aproximadamente 19% maior em indivíduos chineses, japoneses e coreanos, comparados a indivíduos caucasianos. Os dados de indivíduos chineses, japoneses e coreanos não

apresentaram diferenças de exposição. A concentração plasmática livre média (AUC) de indivíduos de descendência africana e hispânica é comparável à exposição dos caucasianos. O ajuste de dose não é recomendado somente com base na etnia.

Insuficiência Renal: O ajuste de dose não é necessário em pacientes com insuficiência renal, incluindo pacientes em fase terminal da doença renal. A farmacocinética do cloridrato de prasugrel e a inibição da agregação plaquetária são similares entre os pacientes com insuficiência renal moderada (CrCL = 30 a 50 mL/min) e os indivíduos sadios. A mediação da inibição da agregação plaquetária do cloridrato de prasugrel também foi similar entre pacientes com insuficiência renal em estágio final que necessitaram de hemodiálise, comparando-se aos indivíduos sadios. Entretanto, a $C_{máx}$ e a AUC do metabólito ativo diminuíram em 51% e 42%, respectivamente, nos pacientes com insuficiência renal em fase terminal.

Insuficiência Hepática: O ajuste de dose não é necessário em pacientes com insuficiência hepática leve a moderada (Child-Pugh Classes A e B). A farmacocinética do cloridrato de prasugrel e sua inibição da agregação plaquetária foram similares em indivíduos com insuficiência hepática moderada, comparadas aos indivíduos sadios.

A farmacocinética e a farmacodinâmica do cloridrato de prasugrel em pacientes com insuficiência hepática grave não foram estudadas. O cloridrato de prasugrel não deve ser utilizado em pacientes com insuficiência hepática grave.

Em um estudo de 30 meses (TRILOGY-ACS) com 9326 pacientes com AI/IAM sem supra de ST tratados com medicamentos e sem revascularização, pacientes ≥ 75 anos ou < 60 kg (N=3022) foram randomizados para 5 mg de prasugrel. Assim como os pacientes < 75 anos e ≥ 60 kg tratados com 10 mg de prasugrel, não houve diferença entre 5 mg de prasugrel e 75 mg de clopidogrel nos desfechos cardiovasculares. Prasugrel 5 mg obteve maior efeito antiplaquetário do que clopidogrel 75 mg. Taxas de sangramento maior TIMI (incluindo os de risco à vida, fatais e hemorragias intracranianas) foram similares nos pacientes tratados com prasugrel e clopidogrel. O prasugrel não reduziu significativamente a frequência do desfecho composto de morte cardiovascular, infarto do miocárdio ou AVC comparado com clopidogrel. O prasugrel deve ser utilizado com cautela em pacientes ≥ 75 anos de idade e em pacientes < 60 kg.

4. CONTRA-INDICAÇÕES

EFFIENT® é contraindicado em pacientes com:

- Sangramento patológico ativo;
- História conhecida de ataque isquêmico transitório ou acidente vascular cerebral;
- Insuficiência hepática grave (Child Pugh Classe C);
- Conhecida hipersensibilidade ao cloridrato de prasugrel ou a qualquer componente do comprimido.

Pacientes com problemas hereditários raros de intolerância à galactose, deficiência de lactase LAPP ou de má absorção de glicose e/ou galactose não devem tomar EFFIENT®.

Este medicamento não deve ser usado por pessoas com síndrome de má-absorção de glicose-galactose.

Em caso de suspeita de dengue, ou quando associado a outros medicamentos que aumentem o efeito hemorrágico, a prescrição deste medicamento ou a manutenção do tratamento com ele deve ser reavaliada, devido a seu potencial hemorrágico.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Risco de sangramento

No estudo clínico de fase 3, os critérios de exclusão incluíam maior risco de sangramento, anemia, trombocitopenia e histórico de achados patológicos intracranianos. Pacientes com síndromes coronarianas agudas sendo submetidos à ICP e tratados com EFFIENT® e AAS mostraram um maior risco de sangramento maior e menor de acordo com o sistema de classificação TIMI.

Portanto, o uso de EFFIENT® em pacientes em maior risco de sangramento somente deve ser considerado quando os benefícios em termos de prevenção de eventos isquêmicos forem considerados maiores do que os riscos de sangramentos sérios. Esta preocupação aplica-se especialmente a pacientes:

- ≥ 75 anos de idade (veja abaixo).
- Com propensão a sangramento (ex.: devido à trauma recente, cirurgia recente, sangramento gastrintestinal recente ou recorrente, ou úlcera péptica ativa) ou severa disfunção hepática; com disfunção renal moderada a severa.
- Com peso corporal <60 kg. Nestes pacientes uma dose de manutenção de 10 mg não é recomendada. Uma dose de manutenção de 5 mg deve ser utilizada.

Em dois estudos (FEATHER E GENERATIONS) com indivíduos com doença coronariana estável, inibição plaquetária e exposição ao metabólito ativo do prasugrel, em indivíduos < 60 kg e indivíduos ≥ 75 anos de idade, respectivamente, tomar uma dose de manutenção de 5 mg resultou em taxas de sangramento comparáveis às do clopidogrel 75 mg.

- A administração concomitante de medicamentos que possam aumentar o risco de sangramento, incluindo anticoagulantes orais, anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs) e fibrinolíticos.

Ataque isquêmico transitório (AIT) ou acidente vascular cerebral (AVC) – o tratamento com prasugrel deve ser realizado com cautela em pacientes com históricos conhecidos de AIT ou AVC. No estudo clínico fase 3 (TIMI-38), pacientes tratados com prasugrel com histórico de AIT ou AVC isquêmico ocorrido mais de 3 meses antes do início do tratamento tiveram uma taxa maior de AVC isquêmico ou hemorrágico e nenhuma redução no desfecho composto primário em comparação com pacientes tratados com clopidogrel. Foram excluídos do estudo pacientes com histórico de AVC isquêmico nos 3 meses anteriores ao início do tratamento ou AVC hemorrágico. Não foi estudado o tratamento com prasugrel sem aspirina em pacientes com histórico de AIT ou AVC.
Cirurgia – é recomendável que os pacientes informem seus médicos e dentistas que estão utilizando prasugrel antes de qualquer cirurgia ser marcada e antes de qualquer medicamento novo ser tomado. Se um paciente for passar por uma cirurgia eletiva e um efeito antiplaquetário não for desejado, EFFIENT® deve ser descontinuado pelo menos 7 dias antes da cirurgia. Maior frequência (3 vezes mais) e severidade de sangramento pode ocorrer em pacientes sendo submetidos a cirurgia CABG dentro de 7 dias da descontinuação de prasugrel.
Hipersensibilidade – Pacientes recebendo prasugrel e pacientes com histórico de reação de hipersensibilidade a outras tienopiridinas relataram hipersensibilidade incluindo angioedema.

Interrupção de EFFIENT® – Se o paciente for submetido à cirurgia eletiva, durante a qual um efeito antiplaquetário não é desejado, EFFIENT® deve ser descontinuado, pelo menos, 7 dias antes da cirurgia.
Risco de sangramento associado à administração da dose de 30 mg de prasugrel antes do estudo angiográfico em pacientes com IAM sem supra de ST – O estudo ACCOAST teve como objetivo avaliar se o uso de prasugrel 30 mg antes da realização de angiografia coronária poderia reduzir eventos cardiovasculares em pacientes com IAM sem supra de ST em comparação com o uso de prasugrel 60 mg no momento da intervenção coronária percutânea (ICP). Não houve diferença na incidência de desfecho primário (composto de morte cardiovascular, IAM, AVC, necessidade de CRM de urgência ou ICP urgente ou terapia de resgate com inibidores de glicoproteína IIb/IIIa) entre os dois grupos (p = 0,81). A incidência de desfecho de segurança primário (sangramento menor TIMI e sangramento maior TIMI relacionado ou não à cirurgia de revascularização do miocárdio (CRM) foi maior no grupo que recebeu pré-tratamento de prasugrel 30 mg em média 4 horas antes da angiografia (p = 0,006) quando comparado com prasugrel 60 mg no momento da ICP.

Incidência de sangramento TIMI não relacionado à CRM em 7 dias:

Reações Adversas	EFFIENT anterior à angiografia coronária[a] (N=2037) %	EFFIENT no momento da intervenção coronária percutânea (N=1996) %
Sangramento maior 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
Requer uso de inotrópicos	0,3	0,2
Requer intervenção cirúrgica	0,4	0,1
Requer transfusão (≥4 unidades)	0,3	0,1
Sangramento menor TIMI[e]	1,7	0,6

[a] Outras terapias padrão foram utilizadas conforme necessário. O protocolo de estudo clínico previa a administração de AAS e uma dose de manutenção diária de prasugrel para todos os pacientes.
[b] Qualquer hemorragia intracraniana ou hemorragia clinicamente evidente associada à queda na taxa de hemoglobina ≥ 5 g / dL.
[c] Risco de vida é uma subclassificação de sangramento maior TIMI e inclui os dados destacados abaixo. Os pacientes podem ser contados em mais de uma linha.
[d] HIC = hemorragia intracraniana.
[e] Hemorragia clinicamente evidente associada a redução na taxa de hemoglobina > 3 g / dL mas < 5 g / dL.

Morfina e outros opioides - Foi observada eficácia reduzida do prasugrel em pacientes que receberam prasugrel e morfina concomitantemente (vide item 6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS).

Púrpura trombocitopênica trombótica (PTT) – PTT foi relatada com a utilização do cloridrato de prasugrel. A PTT é uma condição grave e exige pronto tratamento.

Lactose – EFFIENT® não deve ser administrado a pacientes com problemas hereditários raros de intolerância à galactose, deficiência de lactase LAPP ou de má absorção de glicose ou galactose. **Este medicamento contém LACTOSE. Portanto, deve ser usado com cautela em pacientes que apresentem intolerância à lactose.**

Gravidez (Categoria B) – Nenhum estudo clínico foi realizado em grávidas ou lactantes. Estudos em animais não indicam efeitos nocivos diretos no que diz respeito à gravidez, ao desenvolvimento embrionário/fetal, parto ou desenvolvimento pós-natal. Uma vez que os estudos de reprodução animal nem sempre predizem a resposta humana, EFFIENT® deve ser utilizado durante a gravidez apenas se o potencial benefício para a mãe justificar o potencial risco para o feto.

Estudos de toxicologia no desenvolvimento embrio/fetal em ratos e coelhos não demonstraram evidência de malformação devido ao uso do prasugrel. Em doses muito altas (> 240 vezes a dose diária de manutenção recomendada para humanos com base em mg/m^2), que causaram efeitos sob o peso corpóreo ao nascer e/ou consumo de comida, houve um declínio no peso corpóreo da ninhada (relativo aos controles). Em estudos pré e pós-natal em ratos, o tratamento ao nascer não teve efeitos sobre o comportamento ou o desenvolvimento reprodutivo da ninhada para doses acima de 300 mg/kg/dia (240 vezes a dose diária de manutenção recomendada para humanos com base em mg/m^2).

Um estudo em ratas mostrou que os metabólitos de cloridrato de prasugrel são excretados no leite materno dos animais. Não se sabe se o cloridrato de prasugrel é excretado no leite materno humano. O risco para o lactente não pode ser excluído. A decisão sobre interrupção ou não da amamentação ou do tratamento com EFFIENT® deve ser feita levando-se em conta o benefício da amamentação para a criança e o benefício do tratamento com EFFIENT® para a mulher.

Carcinogênese, mutagênese e danos a fertilidade – Tumores não relacionados ao composto foram observados em um estudo com duração de 2 anos em ratos, com exposição ao cloridrato de prasugrel com valores 75 vezes maiores que a exposição terapêutica recomendada em seres humanos (baseado na exposição plasmática aos principais metabólitos circulantes e metabólitos ativos humanos). Houve um aumento da incidência de tumores (adenomas hepatocelulares) em ratos expostos durante 2 anos a doses elevadas (> 75 vezes a exposição humana), porém foi considerado secundário à indução enzimática causada pelo cloridrato de prasugrel. A associação de tumores hepáticos e indução enzimática induzida por drogas, específica para roedores, é bem documentada na literatura. O aumento dos tumores de fígado com a administração de cloridrato de prasugrel em camundongos não é considerado como um risco relevante em humanos.
O cloridrato de prasugrel não foi genotóxico em uma bateria de testes *in vitro* e *in vivo*.
O cloridrato de prasugrel não teve efeito sobre a fertilidade de ratos machos e fêmeas em doses orais até 300 mg/kg/dia (240 vezes a dose de manutenção diária recomendada para humanos em uma base mg/m^2).
Efeitos sobre a capacidade de dirigir e utilizar máquinas – Não foram realizados estudos sobre os efeitos de EFFIENT® na capacidade de dirigir e utilizar máquinas. Espera-se que o cloridrato de prasugrel não tenha qualquer influência ou tenha influência desprezível sobre a capacidade de dirigir e utilizar máquinas.
Insuficiência hepática – O cloridrato de prasugrel não deve ser utilizado em pacientes com insuficiência hepática grave.

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.
O uso deste medicamento no período da lactação depende da avaliação e acompanhamento do seu médico ou cirurgião-dentista. Uso criterioso no aleitamento ou na doação de leite humano.
Atenção: EFFIENT® 5 mg contém os corantes dióxido de titânio e óxido de ferro amarelo.
Atenção: EFFIENT® 10 mg contém os corantes dióxido de titânio, óxido de ferro amarelo óxido de ferro vermelho.
Atenção: Contém lactose (tipo de açúcar) abaixo de 0,25g/comprimido. Portanto, deve ser usado com cautela em pacientes que apresentem intolerância à lactose.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Varfarina – A administração concomitante de EFFIENT® com outros derivados cumarínicos diferentes da varfarina não foi estudada. Devido ao potencial de aumento do risco de sangramento, varfarina (ou outros derivados cumarínicos) e EFFIENT® devem ser coadministrados com cautela.

Anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs) – A administração concomitante de EFFIENT® com uso crônico de AINEs não foi estudada. Devido ao potencial de aumento do risco de sangramento, a coadministração de EFFIENT®e o uso crônico de AINEs devem ser feitos com cautela.
Morfina e outros opioides – Uma exposição tardia e diminuída a inibidores orais de P2Y12, incluindo prasugrel e seu metabólito ativo, foi observada em pacientes com síndrome coronariana

aguda tratados com morfina. Essa interação pode estar relacionada à motilidade gastrointestinal reduzida e se aplicar a outros opioides. A relevância clínica é desconhecida, mas os dados indicam o potencial para eficácia reduzida de prasugrel em pacientes coadministrados com prasugrel e morfina. Em pacientes com síndrome coronariana aguda, nos quais a morfina não pode ser restrita e a inibição rápida de P2Y12 é considerada crucial, o uso de um inibidor de P2Y12 parenteral pode ser considerado.

Uso concomitante de EFFIENT® com outros medicamentos – EFFIENT® pode ser administrado concomitantemente com medicamentos metabolizados pelas enzimas do citocromo P450 (incluindo as estatinas) ou medicamentos que sejam indutores ou inibidores das enzimas do citocromo P450. EFFIENT® pode também ser administrado concomitantemente com ácido acetilsalicílico (AAS), heparina, digoxina e medicamentos que elevam o pH gástrico, incluindo inibidores da bomba de prótons e bloqueadores H_2. Embora não tenha sido avaliado em estudos específicos de interação, EFFIENT® foi coadministrado, em estudos clínicos Fase 3, com heparina de baixo peso molecular, bivalirudina e inibidores da GPIIb/IIIa sem evidência de interações adversas clinicamente significativas.
Essas informações encontram-se detalhadas a seguir:
Ácido acetilsalicílico (AAS) – EFFIENT® pode ser administrado concomitantemente com AAS. Embora seja possível uma interação farmacodinâmica com AAS, levando a um aumento no risco de sangramento, a eficácia e segurança do prasugrel tem sido demonstrada através de pacientes tratados concomitantemente com AAS.
Heparina – Uma única dose de *bolus* intravenoso de heparina não fracionada (100 UI/kg) não alterou significativamente a inibição da agregação plaquetária mediada por EFFIENT®. Do mesmo modo, EFFIENT® não alterou significativamente o efeito da heparina sobre as medidas de coagulação. Portanto, ambos os medicamentos podem ser administrados concomitantemente. Há um possível aumento do risco de sangramento quando EFFIENT® é coadministrado com heparina.
Estatinas – A atorvastatina (80 mg por dia) não alterou a farmacocinética de EFFIENT® e a inibição de agregação plaquetária. Por isso, estatinas que sejam substratos do CYP3A não devem ter um efeito sobre a farmacocinética do EFFIENT® ou sobre a inibição da agregação plaquetária.
Drogas que elevam o pH gástrico – A coadministração diária de ranitidina (um bloqueador de H_2) ou lansoprazol (um inibidor da bomba de próton) não alterou a AUC e o $T_{máx}$ do metabólito, mas diminuiu a $C_{máx}$ em 14% e 29%, respectivamente. No estudo clínico Fase 3, EFFIENT®foi administrado independentemente da coadministração de um inibidor da bomba de prótons ou bloqueador H_2.
A administração de prasugrel com uma dose de ataque de 60 mg, sem o uso concomitante de inibidores da bomba de prótons pode fornecer um início de ação mais rápido.
Inibidores do CYP3A – Cetoconazol (400 mg por dia), um inibidor potente e seletivo dos CYP3A4 e CYP3A5, não afetou a inibição da agregação plaquetária mediada por EFFIENT® ou a AUC e o $T_{máx}$ do metabólito ativo, mas diminuiu a $C_{máx}$ entre 34% e 46%. Portanto, inibidores do CYP3A, tais como antifúngicos do grupo pirrônico, inibidores da HIV protease, claritromicina, telitromicina, verapamil, diltiazem, indinavir, ciprofloxacina e suco de toranja (*grapefruit*) não devem ter um efeito significativo sobre a farmacocinética do seu metabólito ativo.
Indutores do citocromo P450 – Rifampicina (600 mg), um potente indutor do CYP3A e CYP2B6, e um indutor dos CYP2C9, CYP2C19 e CYP2C8, não alterou significativamente a farmacocinética do EFFIENT®. Por isso, drogas conhecidas como indutores do CYP3A, como a rifampicina, carbamazepina e outros indutores de citocromo P450 não devem ter efeito significante sobre a farmacocinética do metabólito ativo.
Efeitos de EFFIENT® sobre outros medicamentos
Digoxina – EFFIENT® não tem efeito clinicamente significativo sobre a farmacocinética da digoxina.
Medicamentos metabolizados pelos CYP2C9 – EFFIENT® não inibiu o CYP2C9, na medida em que não afetou a farmacocinética da S-varfarina. Devido ao potencial de aumento do risco de

sangramento, varfarina e EFFIENT® devem ser coadministrados com cautela.
Medicamentos metabolizados pelo CYP2B6 – EFFIENT® é um fraco inibidor do CYP2B6. Em indivíduos saudáveis, EFFIENT® diminuiu em 23% a exposição à hidroxibupropiona, um metabólito da bupropiona mediado pela CYP2B6.
É provável que este efeito seja de interesse clínico apenas quando prasugrel é coadministrado com medicamentos para os quais o CYP2B6 é única via metabólica e tem uma janela terapêutica estreita (por exemplo, ciclofosfamida, efavirenz).
Nenhum estudo clínico foi conduzido para investigar potenciais interações entre prasugrel e plantas medicinais, testes laboratoriais e não laboratoriais.
Os efeitos do fumo e do consumo de álcool também foram avaliados entre os estudos de farmacologia clínica. Essas análises não detectaram interações medicamentosas clinicamente relevantes.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Armazenar em temperatura ambiente (de 15°C a 30 °C).
EFFIENT® 5 mg: O prazo de validade do produto nestas condições de armazenagem é de 24 meses.
EFFIENT® 10 mg: O prazo de validade do produto nestas condições de armazenagem é de 36 meses.
Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.
Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.
EFFIENT® 5 mg apresenta-se na forma de comprimidos amarelos, biconvexos, revestidos, contendo gravação "4760" de um lado e o outro lado com gravação "5 MG".
EFFIENT® 10 mg apresenta-se na forma de comprimidos beges, biconvexos, revestidos, contendo gravação "4759" de um lado e o outro lado com gravação "10 MG".
Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.
Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

EFFIENT® deve ser administrado por via oral, independente das refeições.
Administração em Adultos
EFFIENT® deve ser iniciado com uma dose de ataque de 60 mg e, em seguida, prosseguir com uma dose de 10 mg, administrada uma vez por dia. Em pacientes com Infarto Agudo do Miocárdio sem supra de ST a dose de ataque deve ser administrada no momento da intervenção coronariana percutânea (ICP). EFFIENT® pode ser administrado com ou sem alimentos. Pacientes que estejam sob tratamento com EFFIENT® também devem tomar ácido acetilsalicílico diariamente (75 mg a 325 mg), salvo contraindicações.
A interrupção precoce de qualquer medicamento antiplaquetário em pacientes com SCA submetidos à ICP, incluindo EFFIENT®, pode resultar em um aumento do risco de trombose, infarto do miocárdio ou morte devido à doença subjacente do paciente. Recomenda-se prosseguir o tratamento por 12 meses, a menos que a interrupção de EFFIENT® seja clinicamente indicada.
Administração em pacientes idosos (≥ 75 anos)
Geralmente, EFFIENT® não é recomendado em pacientes com ≥ 75 anos de idade devido ao maior risco de sangramento fatal e intracraniano e seu benefício incerto, exceto em situações específicas de alto risco em que seu efeito pareça ser maior e seu uso possa ser considerado, como em pacientes com histórico de infarto agudo do miocárdio ou portadores de diabetes.
EFFIENT® deve ser iniciado com dose de ataque de 60 mg e, em seguida, considerar a administração de uma dose diária de 5 mg como alternativa à dose de 10 mg. O aumento da exposição ao metabólito ativo do cloridrato de prasugrel na dose de 10 mg diária e, possivelmente, uma maior sensibilidade ao sangramento em pacientes ≥ 75 anos de idade, indicam a consideração por uma dose de 5 mg ao dia.
Administração em pacientes com peso < 60 kg

EFFIENT® deve ser iniciado com uma dose de ataque de 60 mg e, em seguida, prosseguir com uma dose diária de 5 mg, uma vez que indivíduos com peso corporal < 60 kg têm risco aumentado de sangramento e a um aumento da AUC do metabólito ativo de cloridrato de prasugrel, comparado aos pacientes ≥ 60 kg, quando administrada uma dose de 10 mg, uma vez por dia.

Utilização na insuficiência renal

Não é necessário ajuste de dose em pacientes com insuficiência renal, incluindo pacientes com doença renal em fase terminal.

Utilização na insuficiência hepática

Não é necessário ajuste de dose em indivíduos com insuficiência hepática leve a moderada (Child Pugh Classes A e B). A experiência terapêutica é limitada nestes grupos de pacientes.

Crianças e adolescentes

Devido à falta de dados sobre segurança e eficácia, o uso de EFFIENT® não é recomendado em pacientes com idade inferior a 18 anos.

Este medicamento não deve ser partido, aberto ou mastigado.

9. REAÇÕES ADVERSAS

A segurança em pacientes com síndrome coronariana aguda submetidos à ICP foi avaliada em um estudo controlado com clopidogrel (TRITON), na qual 6.741 pacientes foram tratados com EFFIENT® (uma dose de ataque de 60 mg e dose de manutenção de 10 mg, uma vez ao dia) por uma média de 14,5 meses (5.802 pacientes foram tratados durante mais de 6 meses, 4.136 pacientes foram tratados durante mais de 1 ano). O índice de interrupção da droga de estudo devido a eventos adversos foi de 7,2% para EFFIENT® e de 6,3% para o clopidogrel. Destes, sangramento foi a forma mais comum de reação adversa a ambas as drogas, levando à descontinuação destas (2,5% para EFFIENT® e 1,4% para clopidogrel).

Sangramento

Sangramento não relacionado à cirurgia de revascularização do miocárdio (CABG)

No estudo TRITON, a frequência de pacientes com um evento hemorrágico não relacionado à CABG é apresentada na Tabela 2. A incidência de sangramentos maiores classificados pelos critérios do grupo TIMI e não relacionadas a CABG ou sangramentos menores classificados pelos critérios do grupo TIMI foi significativamente maior em indivíduos tratados com EFFIENT®, comparado com clopidogrel, na população com AI/IAM sem supra de ST e na população geral com SCA. Não foi observada diferença significativa na população IAM com supra de ST. O local mais comum de sangramento espontâneo foi o trato gastrintestinal (índice de 1,7% para EFFIENT® e índice de 1,3% para clopidogrel); o local mais frequente de sangramento provocado foi o local de punção arterial para a ICP (índice de 1,3% para EFFIENT® e de 1,2% para clopidogrel).

Tabela 2: Incidência de sangramentos[a] não relacionadas à CABG (% dos pacientes)

Evento	**Todas SCA**		**AI/IAM sem supra de ST**		**IAM com supra de ST**	
	EFFIENT[b] + AAS (N = 6741)	**Clopidogrel[b] + AAS (N = 6716)**	**EFFIENT[b] + AAS (N = 5001)**	**Clopidogrel[b] + AAS (N = 4980)**	**EFFIENT[b] + AAS (N = 1740)**	**Clopidogrel[b] + AAS (N = 1736)**
Sangramentos maiores[c] TIMI	2,2	1,7	2,2	1,6	2,2	2,0
Risco de morte[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 sintomática[e]	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
Sangramentos menores[f] TIMI	2,4	1,9	2,3	1,6	2,7	2,6

[a] Eventos centralmente adjudicados definidos pelos critérios do grupo de estudo TROMBOLYSIS IN MYOCARDIAL INFARCTION (TIMI).
[b] Outras terapias-padrão foram utilizadas conforme o caso. Protocolo de estudos clínicos de fase 3 foram estabelecidos para todos os pacientes que receberam ácido acetil salicílico (AAS).
[c] Qualquer sangramento intracraniano ou sangramento clinicamente evidente associado a uma diminuição da hemoglobina ≥ 5 g/dl.
[d] Sangramento com risco de morte é um subgrupo dos sangramentos maiores classificados pelos critérios do grupo TIMI e inclui os tipos citados nas linhas abaixo na tabela. Os pacientes podem ser contados em mais de uma linha.
[e] HIC = hemorragia intracraniana.
[f] Sangramento clinicamente evidente associado a uma diminuição na hemoglobina de ≥ 3 g/dl, mas < 5 g/dl.

Pacientes muito idosos (≥ 75 anos)
No estudo clínico de Fase 3 TRITON-TIMI-38, que incluiu pacientes com síndrome coronariana aguda a serem submetidos à ICP e que receberam a dose de manutenção diária de 10 mg de EFFIENT® ou a dose de manutenção diária de 75 mg de clopidogrel, os índices de sangramentos maiores ou menores classificados pelos critérios do grupo TIMI e não relacionados à CABG foram os seguintes:

IDADE	**EFFIENT**	**CLOPIDOGREL**
≥ 75 anos (N = 1785)	9,0% (1,0% fatais)	6,9% (0,1% fatais)
< 75 anos (N = 11672)	3,8% (0,2% fatais)	2,9% (0,1% fatais)

Pacientes < 60 kg
No estudo clínico de Fase 3 TRITON-TIMI-38, que incluiu pacientes com síndrome coronariana aguda a serem submetidos à ICP e que receberam a dose de manutenção diária de 10 mg de EFFIENT® ou a dose de manutenção diária de 75 mg de clopidogrel, os índices de sangramentos maiores ou menores classificadas pelos critérios do grupo TIMI e não relacionados à CABG foram os seguintes:

PESO	**EFFIENT**	**CLOPIDOGREL**
< 60 kg (N = 664)	10,1% (0% fatal)	6,5% (0,3% fatais)
≥ 60 kg (N = 12672)	4,2% (0,3% fatais)	3,3% (0,1% fatais)

Outros estudos clínicos
O estudo ACCOAST teve como objetivo avaliar se o uso de prasugrel 30 mg antes da realização de angiografia coronária poderia reduzir eventos cardiovasculares em pacientes com IAM sem supra de ST em comparação com o uso de prasugrel 60 mg no momento da intervenção coronária percutânea (ICP). Não houve diferença na incidência de desfecho primário (composto de morte

cardiovascular, IAM, AVC, necessidade de CRM ou ICP urgente ou terapia de resgate com inibidores de glicoproteína IIb/IIIa) entre os dois grupos (p = 0,81). A incidência de desfecho de segurança primário (sangramento menor TIMI e sangramento maior TIMI relacionado ou não à cirurgia de revascularização do miocárdio (CRM) foi maior no grupo que recebeu pré-tratamento de prasugrel 30 mg em média 4 horas antes da angiografia (p = 0,006) quando comparado com prasugrel 60 mg no momento da ICP.

No estudo clínico fase 3 TRILOGY, os pacientes com síndrome coronariana aguda com angina instável e IAM sem supra de ST não foram submetidos à ICP e foram tratados com EFFIENT® ou clopidogrel, ambos com administração concomitante de ácido acetil salicílico (AAS).

Pacientes do grupo EFFIENT® que apresentavam peso < 60 kg ou idade ≥75 anos receberam uma dose de manutenção de 5 mg por um período médio de 15 meses (até um máximo de 30 meses). Os índices de sangramentos maiores ou menores classificados pelos critérios do grupo TIMI e não relacionados à CABG foram os seguintes:

PESO	EFFIENT	CLOPIDOGREL
< 60 kg (N = 1391)	1,4% (0,1% fatais)[a]	2,2% (0,3% fatais)[c]
≥ 60 kg (N = 7845)	2,2% (0,2% fatais)[b]	1,6% (0,2% fatais) [c]

[a] dose de manutenção de 5mg de EFFIENT®
[b] dose de manutenção de 10 mg de EFFIENT®; ou 5 mg de EFFIENT® se idade ≥75 anos
[c] dose de manutenção de 75 mg de clopidogrel

Nesse mesmo estudo, os índices de sangramentos maiores ou menores classificados pelos critérios do grupo TIMI e não relacionados à CABG para os pacientes em dois grupos etários foram os seguintes:

IDADE	EFFIENT	CLOPIDOGREL
≥ 75 anos (N = 2060)	2,6% (0,3% fatais)[a]	3,0% (0,5% fatais)[c]
< 75 anos (N = 7180)	2,0% (0,1% fatais)[b]	1,3% (0,1% fatais)[c]

[a] dose de manutenção de 5 mg de EFFIENT®
[b] dose de manutenção de 10 mg de EFFIENT®; ou 5 mg de EFFIENT® se peso < 60 kg
[c] dose de manutenção de 75 mg de clopidogrel

Sangramento relacionado à CABG
No estudo clínico Fase 3, 437 pacientes foram submetidos à CABG no período do estudo. Desses pacientes, o índice de sangramentos maiores ou menores classificadas pelos critérios do grupo TIMI e relacionados à CABG foi de 14,1% para o grupo de cloridrato de prasugrel e de 4,5% para o grupo de clopidogrel. O maior risco de eventos de sangramento em indivíduos tratados com cloridrato de prasugrel persistiu até 7 dias a partir da última dose da droga de estudo.
Seguem abaixo as reações adversas hemorrágicas e não-hemorrágicas:
Reações comuns (> 1/100 e < 1/10): contusão, hematoma, epistaxe, hematoma no local da punção, hemorragia no local da punção, hemorragia gastrintestinal, equimose, hematúria, exantema e anemia.
Reações incomuns (> 1/1.000 e < 1/100): hematoma subcutâneo, hemorragias após procedimentos, hemoptise, hemorragia retal, hemorragia gengival, hematoquesia, hemorragia retroperitoneal e hemorragia ocular.
Reação rara (> 1/10.000 e ≤ 1/1.000): trombocitopenia (número de plaquetas ≤ 50 x 10^9/L).

A incidência de AVC em pacientes com ou sem histórico de AIT ou AVC no estudo clínico fase 3 está descrita abaixo:

História de AIT ou acidente vascular cerebral	EFFIENT	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.

Relatos espontâneos
A seguinte lista de eventos indesejáveis (reações adversas) é baseada em relatos espontâneos pós-lançamento e correspondem à frequência de relatos fornecidos:
Reação rara (> 1/10.000 e < 1/1.000): hipersensibilidade, incluindo angioedema.
Reação muito rara (< 1/10.000): púrpura trombocitopênica trombótica (PTT).

Em casos de eventos adversos, notifique pelo Sistema VigiMed, disponível no Portal da Anvisa.

10. SUPERDOSE

A superdose de EFFIENT® pode levar a um tempo prolongado de sangramento e complicações hemorrágicas subsequentes. Não há dados disponíveis sobre a reversão do efeito farmacológico do cloridrato de prasugrel; no entanto, se for necessária a correção imediata do tempo prolongado de sangramento, pode-se considerar a transfusão de plaquetas e/ou outros produtos hemoderivados.
Em caso de intoxicação, ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.

DIZERES LEGAIS

Registro: 1.0454.0178

Produzido por:
Daiichi Sankyo Europe GmbH
Pfaffenhofen, Alemanha

Importado e Registrado por:
Daiichi Sankyo Brasil Farmacêutica Ltda.
Alameda Xingu, 766 - Alphaville - Barueri - SP
CNPJ nº 60.874.187/0001-84

Serviço de Atendimento ao Consumidor: 0800 055 6596

VENDA SOB PRESCRIÇÃO

HCP-EFF-C10-1225-R03

Anexo B

Histórico de Alteração da Bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	**No. expediente**	**Assunto**	**Data do expediente**	**N° do expediente**	**Assunto**	**Data de aprovação**	**Itens de bula**	**Versões (VP/VPS)**	**Apresentações relacionadas**
19/12/2025	-	MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES DIZERES LEGAIS	VP/VPS	Effient 5 mg 14,30 Effient 10 mg 14,30
22/04/2025	0538952/25-3	MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	3. QUANDO NÃO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO? 4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? DIZERES LEGAIS 4. CONTRA-INDICAÇÕES 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES DIZERES LEGAIS	VP/VPS	Effient 5 mg 14,30 Effient 10 mg 14,30
27/03/2025	0416648/25-8	MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	- O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? - ADVERTÊNCIAS E PRECACUÇÕES - INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS	VP/VPS	Effient 5 mg 14,30 Effient 10 mg 14,30
29/05/2024	0721920/24-1	MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	- DIZERES LEGAIS	VP/VPS	Effient 5 mg 14,30 Effient 10 mg 14,30
31/01/2023	0098412/23-0	MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	- APRESENTAÇÕES	VP/VPS	Effient 5 mg 14,30 Effient 10 mg 14,30

26/05/2021	2034202/21-1	MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	20/05/2021	1948185/21-3	RDC 73/2016 - NOVO - Inclusão de local de embalagem secundária	20/05/2021	- DIZERES LEGAIS	VP/VPS	Effient 5 mg 14 Effient 10 mg 14,30
16/11/2020	4037116/20-6	MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	- O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? - ADVERTÊNCIAS E PRECACUÇÕES - QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR?	VP/VPS	Effient 5 mg 14 Effient 10 mg 14,30
23/01/2020	0230896/20-7	MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	- QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR? - REAÇÕES ADVERSAS	VP/VPS	Effient 5 mg 14 Effient 10 mg 14,30
15/01/2020	0144450/20-6	MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	17/12/2019	3495620/19-4	RDC 73/2016 - NOVO - Inclusão de local de fabricação de medicamento de liberação convencional	17/12/2019	- DIZERES LEGAIS	VP/VPS	Effient 5 mg 14 Effient 10 mg 14,30
25/10/2019	2592596/19-2	MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	- REAÇÕES ADVERSAS - DIZERES LEGAIS	VP/VPS	Effient 5 mg 14 Effient 10 mg 14,30
19/02/2016	1283618/16-4	MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	- ONDE, COMO E POR QUANTO TEMPO POSSO GUARDAR ESTE MEDICAMENTO? CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO	VP/VPS	Effient 5 mg 14 Effient 10 mg 14,30

19/05/2015	0437007/15-4	MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	- PARA QUE ESTE MEDICAMENTO É INDICADO? - INDICAÇÕES - RESULTADOS E EFICÁCIA - CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS - ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES - REAÇÕES ADVERSAS	VP/VPS	Effient 5 mg 14 Effient 10 mg 14,30
14/10/2014	0930979/14-9	MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	- DIZERES LEGAIS	VP/VPS	Effient 5 mg 14 Effient 10 mg 14,30
02/10/2013	0828432/13-6	MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	- COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO? - POSOLOGIA	VP/VPS	Effient 5 mg 14 Effient 10 mg 14,30
10/06/2013	0459475/13-4	MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	- O QUE SABER ANTES DE USAR ESSE MEDICAMENTO? - ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES	VP/VPS	Effient 5 mg 14 Effient 10 mg 14,30
08/04/2013	0261427/13-8	MEDICAMENTO NOVO - Inclusão Inicial de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC	NA	NA	NA	NA	Adequação ao Guia de submissão eletrônica de texto de bula, de 18 de março de 2013, e teve o objetivo de encaminhar os arquivos para publicação no novo Sistema Eletrônico da ANVISA.	VP/VPS	Effient 5 mg 14 Effient 10 mg 14,30