ALLEGATO I

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 30/01/2021

Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Efient 10 mg compresse rivestite con film.
Efient 5 mg compresse rivestite con film.

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

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

Eccipient(i) con effetti noti
Ogni compressa contiene 2,1 mg di lattosio monoidrato.

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

Eccipient(i) con effetti noti
Ogni compressa contiene 2,7 mg di lattosio monoidrato.

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa rivestita con film (compressa).

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

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

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

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

Per ulteriori informazioni vedere paragrafo 5.1.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia
Adulti
Efient deve essere iniziato con una singola dose di carico di 60 mg e quindi continuato con 10 mg una volta al giorno. Nei pazienti con UA/NSTEMI, in cui la coronarografia venga eseguita entro 48 ore dalla ospedalizzazione, la dose di carico deve essere somministrata solo al momento del PCI (vedere paragrafi 4.4, 4.8 e 5.1). I pazienti che assumono Efient devono assumere anche acido acetilsalicilico (ASA) 75 mg - 325 mg al giorno.

Documento reso disponibile da AIFA il 30/01/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

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

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

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

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

Compromissione epatica
Non è necessario alcun aggiustamento della dose nei soggetti con insufficienza epatica da lieve a moderata (classe Child-Pugh A e B) (vedere paragrafo 5.2). Esiste una limitata esperienza terapeutica in pazienti con insufficienza epatica lieve e moderata (vedere paragrafo 4.4). Efient è controindicato in pazienti con insufficienza epatica severa (classe C secondo la classificazione di Child-Pugh).

Popolazione pediatrica
La sicurezza e l'efficacia di Efient nei bambini al di sotto dei 18 anni di età non sono state ancora stabilite. Sono disponibili dati limitati riguardanti bambini affetti da anemia falciforme (vedere paragrafo 5.1).

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

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.
Sanguinamento patologico in atto.
Storia clinica di ictus o di attacco ischemico transitorio (TIA).
Insufficienza epatica severa (classe C Child-Pugh).

Documento reso disponibile da AIFA il 30/01/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Rischio di sanguinamento
Nello studio clinico di fase 3 (TRITON) i criteri chiave di esclusione comprendevano un aumentato rischio di sanguinamento; anemia; piastrinopenia; una storia di reperti indicativi di patologia intracranica. Pazienti con sindromi coronariche acute sottoposti a intervento coronarico percutaneo trattati con Efient e ASA hanno mostrato un aumentato rischio di sanguinamento maggiore e minore in accordo al sistema di classificazione TIMI.
Perciò, l'uso di Efient in pazienti con aumentato rischio di sanguinamento deve essere preso in considerazione solo quando i benefici in termini di prevenzione di eventi ischemici sono considerati essere superiori al rischio di sanguinamenti gravi. Questa precauzione si applica specialmente a pazienti:
• di età ≥ 75 anni (vedere sotto).
• con una propensione al sanguinamento (ad es. per un trauma recente, intervento chirurgico recente, per un sanguinamento gastrointestinale recente o ricorrente, o per patologia di ulcera peptica in atto)
• con peso corporeo < 60 kg (vedere paragrafi 4.2 e 4.8). In questi pazienti la dose di mantenimento di 10 mg non è raccomandata. Deve essere somministrata una dose di mantenimento di 5 mg.
• in trattamento concomitante con medicinali che possono aumentare il rischio di sanguinamento, inclusi anticoagulanti orali, clopidogrel, farmaci anti-infiammatori non steroidei (FANS), e fibrinolitici.

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

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

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

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

Rischio di sanguinamento associato alla tempistica di somministrazione della dose di carico nel NSTEMI
In uno studio clinico su pazienti con NSTEMI (studio ACCOAST), per i quali era programmata la coronarografia da 2 a 48 ore dopo la randomizzazione, una dose di carico di prasugrel somministrata in media 4 ore prima della coronarografia ha aumentato il rischio di sanguinamento peri-procedurale maggiore e minore rispetto a una dose di carico di prasugrel al momento del PCI. Pertanto in pazienti UA/NSTEMI, in cui la coronarografia venga eseguita entro 48 ore dalla ospedalizzazione, la dose di carico deve essere somministrata al momento del PCI (vedere paragrafi 4.2, 4.8 e 5.1).

Documento reso disponibile da AIFA il 30/01/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

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

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

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

Lattosio e sodio
I pazienti affetti da rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, da deficit totale di lattasi, o da malassorbimento di glucosio-galattosio, non devono assumere questo medicinale.

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per compressa, cioè è essenzialmente 'senza sodio'.

Morfina ed altri oppiacei
In pazienti che assumevano prasugrel e morfina è stata osservata una riduzione dell'efficacia di prasugrel (vedere paragrafo 4.5).

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

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

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

Efient può essere somministrato in associazione con medicinali metabolizzati dagli enzimi del citocromo P450 (incluse le statine), o a medicinali che sono induttori o inibitori degli enzimi del citocromo P450. Efient può anche essere somministrato in associazione con ASA, eparina, digossina, e medicinali che innalzano il pH gastrico, inclusi gli inibitori di pompa protonica e gli H_2 bloccanti. Sebbene non sia stato oggetto di specifici studi di interazione, Efient è stato somministrato nello studio clinico di fase 3 in associazione con eparina a basso peso molecolare, bivalirudina, e inibitori di GP IIb/IIIa (non sono disponibili informazioni relativamente al tipo di inibitore della GP IIb/IIIa utilizzato) senza evidenza di interazioni avverse clinicamente significative.

Documento reso disponibile da AIFA il 30/01/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

Effetti di altri medicinali su Efient:

Acido acetilsalicilico (ASA):

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

Eparina:

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

Statine:

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

Medicinali che innalzano il pH gastrico:

La somministrazione contemporanea giornaliera di ranitidina (un bloccante H_2) o del lansoprazolo (un inibitore di pompa protonica) non hanno modificato l'AUC e il T_{max} del metabolita attivo di prasugrel, ma hanno diminuito la C_{max} del 14% e del 29%, rispettivamente. Nello studio clinico di fase 3, Efient è stato somministrato indipendentemente dalla somministrazione contemporanea di un inibitore di pompa protonica o di un bloccante H_2. La somministrazione della dose di carico di 60 mg di prasugrel senza l'uso concomitante di inibitori di pompa protonica può determinare un esordio più rapido dell'azione del medicinale.

Inibitori del CYP3A:

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

Induttori dei citocromi P450:

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

Morfina e altri oppiacei:

In pazienti con sindrome coronarica acuta trattati con morfina è stata osservata ritardata e ridotta esposizione agli inibitori orali dei recettori $P2Y_{12}$, incluso prasugrel ed il suo metabolita attivo. Questa interazione potrebbe essere correlata ad una riduzione della motilità gastrointestinale ed è comune a tutti gli oppiacei. La rilevanza clinica di tale interazione non è nota, ma i dati indicano una potenziale riduzione dell'efficacia di prasugrel in pazienti che assumono contemporaneamente prasugrel e morfina. In pazienti con sindrome coronarica acuta, in cui la morfina non può essere evitata e l'inibizione rapida dei recettori $P2Y_{12}$ è considerata cruciale, può essere preso in considerazione l'uso per via parenterale di un inibitore dei recettori $P2Y_{12}$.

Documento reso disponibile da AIFA il 30/01/2021

Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Agenzia Italiana del Farmaco

Effetti di Efient su altri medicinali:
Digossina:
Prasugrel non ha effetti clinicamente significativi sulla farmacocinetica della digossina.

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

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

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

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

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

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

Fertilità
Prasugrel non ha avuto effetti sulla fertilità maschile e femminile dei ratti esposti a dosi orali fino a 240 volte la dose giornaliera di mantenimento raccomandata per l'uomo (valutata in mg/m^2).

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

Si ritiene che Prasugrel non alteri o alteri in modo trascurabile la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

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

Documento reso disponibile da AIFA il 30/01/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

Sanguinamento

Sanguinamento non correlato a intervento di bypass coronarico (CABG)

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

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

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

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

b Altre terapie standard sono state somministrate come appropriato.

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

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

e ICH=emorragia intracranica.

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

Documento reso disponibile da AIFA il 30/01/2021

Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Agenzia Italiana del Farmaco

Pazienti di età ≥ 75 anni
Percentuali di sanguinamento maggiore o minore (TIMI) non correlato a intervento di bypass coronarico (CABG):

Età	Prasugrel **10 mg**	Clopidogrel 75 mg
≥ 75 anni (N=1.785)*	9,0% (1,0% mortale)	6,9% (0,1% mortale)
< 75 anni (N=11.672)*	3,8% (0,2% mortale)	2,9% (0,1% mortale)
< 75 anni (N=7180)**	2,0% (0,1% mortale) [a]	1,3% (0,1% mortale)
	Prasugrel **5 mg**	Clopidogrel 75 mg
≥ 75 anni (N=2060)**	2,6% (0,3% mortale)	3,0% (0,5% mortale)

**studio TRITON in pazienti con ACS sottoposti a PCI*
***studio TRILOGY-ACS in pazienti non sottoposti a PCI (vedere paragrafo 5.1):*
[a] *prasugrel 10 mg; prasugrel 5 mg se < 60 kg*

Pazienti con peso corporeo < 60 kg
Percentuali di sanguinamento maggiore o minore (TIMI) non correlato a intervento di bypass coronarico (CABG):

Peso	Prasugrel **10 mg**	Clopidogrel 75 mg
< 60 kg (N=664)*	10,1% (0% mortale)	6,5% (0,3% mortale)
≥ 60 kg (N=12.672)*	4,2% (0,3% mortale)	3,3% (0,1% mortale)
≥ 60 kg (N=7.845)**	2,2% (0,2% mortale) [a]	1,6% (0,2% mortale)
	Prasugrel **5 mg**	Clopidogrel 75 mg
< 60 kg (N=1391)**	1,4% (0,1% mortale)	2,2% (0,3% mortale)

**studio TRITON in pazienti con ACS sottoposti a PCI*
***studio TRILOGY-ACS in pazienti non sottoposti a PCI (vedere paragrafo 5.1):*
[a] *prasugrel 10 mg; prasugrel 5 mg se ≥ 75 anni di età*

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

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

Documento reso disponibile da AIFA il 30/01/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

Rischio di sanguinamento associato alla tempistica di somministrazione della dose di carico nel NSTEMI

In uno studio clinico su pazienti NSTEMI (studio ACCOAST), per i quali era programmata la coronarografia da 2 a 48 ore dopo la randomizzazione, i pazienti che ricevevano una dose di carico di 30 mg in media 4 ore prima della coronarografia, seguita da una dose di carico di 30 mg al momento del PCI, hanno presentato un maggior rischio di sanguinamento peri-procedurale non-CABG senza alcun beneficio aggiuntivo rispetto ai pazienti che ricevevano una dose di carico di 60 mg al momento del PCI (vedere paragrafi 4.2 e 4.4). Per i pazienti, le frequenze di sanguinamento (TIMI) non correlato a CABG nell'arco di 7 giorni sono state le seguenti:

Reazione Avversa	**Prasugrel prima della coronarografia[a] (N=2037) %**	**Prasugrel al momento del PCI[a] (N=1996) %**
Sanguinamento maggiore (TIMI)	1,3	0,5
A rischio di morte[c]	0,8	0,2
Mortale	0,1	0,0
ICH[d] sintomatica	0,0	0,0
Che ha richiesto farmaci inotropi	0,3	0,2
Che ha richiesto intervento chirurgico	0,4	0,1
Che ha richiesto trasfusione (≥ 4 unità)	0,3	0,1
Sanguinamento minore (TIMI)[e]	1,7	0,6

[a] *Altre terapie standard sono state somministrate come opportuno. Il protocollo dello studio clinico prevedeva che tutti i pazienti assumessero ASA e una dose giornaliera di mantenimento di prasugrel.*
[b] *Qualsiasi emorragia intracranica o qualsiasi sanguinamento clinicamente evidente associato ad una riduzione dell'emoglobina ≥ 5 g/dL.*
[c] *Il sanguinamento a rischio di morte è un sottogruppo del sanguinamento TIMI maggiore e include le tipologie sotto elencate. I pazienti possono essere contati in più di una riga.*
[d] *ICH=emorragia intracranica.*
[e] *Sanguinamento clinicamente evidente associato ad una diminuzione dell'emoglobina ≥ 3 g/dL ma < 5 g/dL.*

Documento reso disponibile da AIFA il 30/01/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

Tabella riassuntiva delle reazioni avverse

La tabella 2 riassume le reazioni avverse di tipo emorragico e non-emorragico nello studio TRITON, o da segnalazioni spontanee, classificate secondo frequenza e per sistemi e organi. La loro frequenza è definita utilizzando le seguenti convenzioni:
Molto comune (≥ 1/10); comune (≥ 1/100, < 1/10); non comune (≥ 1/1000, < 1/100);
raro (≥ 1/10.000, < 1/1.000); molto raro (< 1/10.000); non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

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

Classificazione per Sistemi e Organi	**Comune**	**Non comune**	**Raro**	**Non nota**
Patologie del sistema emolinfopoietico	Anemia		Trombocitopenia	Porpora trombotica trombocitopenica (PTT) – *vedere paragrafo 4.4*
Disturbi del sistema immunitario		Ipersensibilità (comprendente angioedema)		
Patologie vascolari	Ematoma			
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	Epistassi	Emottisi		
Patologie gastrointestinali	Emorragia gastrointestinale	Emorragia retroperitoneale, Emorragia rettale, Ematochezia, Sanguinamento gengivale		
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Eruzione cutanea, Ecchimosi			
Patologie renali e urinarie	Ematuria			
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Ematoma in sede di puntura vasale, Emorragia in sede di puntura			
Traumatismo, avvelenamento e complicazioni da procedura	Contusione	Emorragia post-procedurale	Ematoma sottocutaneo	

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

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

** ICH=emorragia intracranica.*

Documento reso disponibile da AIFA il 30/01/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

Segnalazione delle reazioni avverse sospette
La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'allegato V.

4.9 Sovradosaggio

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

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

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

Meccanismo d'azione / Effetti farmacodinamici
Prasugrel è un inibitore dell'attivazione e aggregazione piastrinica che agisce tramite il legame irreversibile del suo metabolita attivo ai recettori piastrinici ADP della classe $P2Y_{12}$. Poichè le piastrine intervengono in fase iniziale e/o evolutiva delle complicanze trombotiche della malattia aterosclerotica, l'inibizione della funzione piastrinica può comportare una riduzione della frequenza di eventi cardiovascolari come la morte, l'infarto del miocardio o l'ictus.

Dopo una dose di carico di prasugrel di 60 mg, l'inibizione dell'aggregazione piastrinica indotta dall'ADP si verifica a 15 minuti con 5 µM di ADP ed a 30 minuti con 20 µM di ADP. L'inibizione massima dell'aggregazione piastrinica indotta da ADP ottenuta con prasugrel è dell'83% con 5 µM di ADP e del 79% con 20 µM di ADP, in entrambi i casi con l'89% di soggetti sani e pazienti con aterosclerosi stabile che hanno raggiunto almeno il 50% di inibizione dell'aggregazione piastrinica entro 1 ora. L'inibizione dell'aggregazione piastrinica ottenuta con Prasugrel mostra una ridotta variabilità inter- (9%) e intra-individuale (12%) sia con 5 µM che con 20 µM di ADP. L'inibizione media dell'aggregazione piastrinica all'equilibrio è stata del 74% e del 69%, con 5 µM di ADP e 20 µM di ADP rispettivamente, ed è stata raggiunta dopo un periodo da 3 a 5 giorni di somministrazione di una dose di mantenimento di 10 mg di prasugrel preceduta da una dose di carico di 60 mg. Oltre il 98% dei soggetti ha avuto una inibizione dell'aggregazione piastrinica ≥ 20% durante il dosaggio di mantenimento.

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

Documento reso disponibile da AIFA il 30/01/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

Dati sul passaggio da clopidogrel a prasugrel: Dopo somministrazione di 75 mg di clopidogrel una volta al giorno per 10 giorni, 40 soggetti sani sono stati passati ad un trattamento con prasugrel 10 mg una volta al giorno, con o senza una dose di carico di 60 mg. Con prasugrel è stata osservata una inibizione dell'aggregazione piastrinica simile o più alta. Il passaggio diretto ad una dose di carico di 60 mg di prasugrel ha determinato un più rapido esordio di una maggiore inibizione piastrinica. Dopo somministrazione di una dose di carico di 900 mg di clopidogrel (in associazione con ASA), 56 soggetti con ACS sono stati trattati per 14 giorni con prasugrel 10 mg una volta al giorno o con clopidogrel 150 mg una volta al giorno, sono poi stati sottoposti a un cambio di trattamento, con clopidogrel 150 mg o prasugrel 10 mg per altri 14 giorni rispettivamente ("switch"). Il valore maggiore di inibizione dell'aggregazione piastrinica è stato osservato nei pazienti passati a prasugrel 10 mg in confronto a quelli trattati con clopidogrel 150 mg. In uno studio su 276 pazienti con ACS sottoposti a PCI, il passaggio da un'iniziale dose di carico di 600 mg di clopidogrel o placebo, somministrata al momento del ricovero in ospedale, prima della coronarografia, a una dose di carico di 60 mg di prasugrel somministrata al momento dell'intervento coronarico percutaneo, ha determinato un analogo aumento dell'inibizione dell'aggregazione piastrinica nelle 72 ore di durata dello studio.

Efficacia e sicurezza clinica

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

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

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

La misura primaria del risultato dello studio è stata il tempo al verificarsi del primo evento di morte cardiovascolare (CV), di infarto del miocardio (MI) non mortale, o di ictus non mortale. L'analisi dell'obiettivo composito nell'intera popolazione di ACS (comprendente i gruppi UA/NSTEMI e STEMI) è stata subordinata alla dimostrazione della superiorità statistica di prasugrel nei confronti di clopidogrel nel gruppo UA/NSTEMI ($p < 0,05$).

Documento reso disponibile da AIFA il 30/01/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

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

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

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

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

Esiti clinici	**Prasugrel + ASA**	**Clopidogrel + ASA**	**Hazard Ratio (HR) (95% CI)**	**p-value**
Intera popolazione di ACS	**(N=6.813) %**	**(N=6.795) %**		
Obiettivo primario composito Morte cardiovascolare (CV), IMA non mortale e ictus non mortale	9,4	11,5	0,812 (0,732; 0,902)	< 0,001
Esiti clinici primari individuali				
morte CV	2,0	2,2	0,886 (0,701; 1,118)	0,307
IMA non mortale	7,0	9,1	0,757 (0,672; 0,853)	< 0,001
Ictus non mortale	0,9	0,9	1,016 (0,712; 1,451)	0,930
UA/NSTEMI Obiettivo primario composito	**(N=5.044) %**	**(N=5.030) %**		
Morte CV, IMA non mortale e ictus non mortale	9,3	11,2	0.820 (0,726; 0,927)	0,002
morte CV	1,8	1,8	0,979 (0,732; 1,309)	0,885
IMA non mortale	7,1	9,2	0,761 (0,663; 0.873)	< 0,001
Ictus non mortale	0,8	0,8	0,979 (0,633; 1,513)	0,922
STEMI Obiettivo primario composito	**(N=1.769) %**	**(N=1.765) %**		
Morte CV, IMA non mortale, e ictus non mortale	9,8	12,2	0,793 (0,649; 0,968)	0,019
morte CV	2,4	3,3	0,738 (0,497; 1,094)	0,129
IMA non mortale	6,7	8,8	0,746 (0,588; 0,948)	0,016
Ictus non mortale	1,2	1,1	1,097 (0,590; 2,040)	0,770

Documento reso disponibile da AIFA il 30/01/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Nella popolazione complessiva di ACS, l'analisi di ognuno degli obiettivi secondari ha dimostrato un beneficio significativo (p < 0,001) di prasugrel rispetto a clopidogrel. Questi includevano una trombosi dello stent definita o probabile al termine dello studio (0,9% vs. 1,8%; HR 0,498; CI 0,364, 0,683); morte CV, IMA non mortale, e una rivascolarizzazione urgente del vaso originariamente trattato a 30 giorni (5,9% vs. 7,4%; HR 0,784; CI 0,688, 0,894); morte per tutte le cause, IMA non mortale, e ictus non mortale fino al termine dello studio (10,2% vs. 12,1%; HR 0,831; CI 0,751, 0,919); morte CV, IMA non mortale, ictus non mortale o ri-ospedalizzazione per evento cardiaco ischemico fino al termine dello studio (11,7% vs. 13,8%; HR 0,838; CI 0,762, 0,921). L'analisi della morte per tutte le cause non ha mostrato alcuna differenza significativa tra prasugrel e clopidogrel nella popolazione ACS complessiva, (2,76% vs 2,90%) nella popolazione UA/NSTEMI (2,58% vs 2,41%) e nella popolazione STEMI (3,28% vs 4,31%).

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

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

Sebbene il sanguinamento sia risultato aumentato con prasugrel, un'analisi dell'obiettivo composito costituito da morte per tutte le cause, infarto del miocardio non mortale, ictus non mortale e sanguinamento maggiore secondo TIMI non correlato a CABG è risultata favorevole per Efient in confronto a clopidogrel (HR 0,87; 95% CI, da 0,79 a 0,95; p=0,004). Nello studio TRITON, ogni 1.000 pazienti trattati con Efient, ci sono stati 22 pazienti in meno con infarto del miocardio, e 5 in più con sanguinamenti maggiori secondo TIMI non correlati a CABG, in confronto ai pazienti trattati con clopidogrel.

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

In uno studio a 30 mesi (TRILOGY–ACS), condotto in 9326 pazienti con ACS UA/NSTEMI trattati con terapia medica, senza rivascolarizzazione (indicazione non registrata), prasugrel non ha significativamente ridotto la frequenza dell'obiettivo composito morte CV, di IM, o di ictus rispetto a clopidogrel. Le percentuali di sanguinamento maggiore (TIMI) (comprendenti quelle a rischio di morte, quelle mortali e le emorragie intracraniche) sono risultate simili nei pazienti trattati con prasugrel e in quelli trattati con clopidogrel. I pazienti di età ≥ 75 anni o con peso inferiore a 60 kg (N=3022) sono stati randomizzati a prasugrel 5 mg. Come nei pazienti di età < 75 anni e peso ≥ 60 kg trattati con prasugrel 10 mg, non c'è stata nessuna differenza tra prasugrel 5 mg e clopidogrel 75 mg negli esiti CV. Le percentuali di sanguinamento maggiore sono risultate simili nei pazienti trattati con prasugrel 5 mg e quelli trattati con clopidogrel 75 mg. Prasugrel 5 mg ha prodotto un effetto antipiastrinico maggiore rispetto a clopidogrel 75 mg. Prasugrel deve essere utilizzato con cautela nei pazienti con età ≥ 75 anni e nei pazienti con peso < 60 kg (vedere paragrafi 4.2, 4.4 e 4.8).

Documento reso disponibile da AIFA il 30/01/2021

Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Agenzia Italiana del Farmaco

In uno studio di 30 giorni (ACCOAST) su 4.033 pazienti con NSTEMI con troponina elevata per i quali era programmata la coronarografia seguita da PCI da 2 a 48 ore dopo la randomizzazione, i soggetti che ricevevano una dose di carico di prasugrel di 30 mg in media 4 ore prima della coronarografia, seguita da una dose di carico di 30 mg al momento del PCI (n=2.037), hanno presentato un maggior rischio di sanguinamento peri-procedurale non-CABG senza alcun beneficio aggiuntivo rispetto ai pazienti che ricevevano una dose di carico di 60 mg al momento del PCI (n=1.996). Specificamente, prasugrel non ha ridotto in modo significativo la frequenza dell'obiettivo composito di morte cardiovascolare (CV), infarto del miocardio (MI), ictus, rivascolarizzazione urgente (UR), o somministrazione di un inibitore della glicoproteina (GP) IIb/IIIa "in bailout" (di salvataggio) entro 7 giorni dalla randomizzazione in soggetti che ricevevano prasugrel prima della coronarografia rispetto a pazienti che ricevevano l'intera dose di carico di prasugrel al momento del PCI, e la frequenza dell'obiettivo principale di sicurezza di tutti i sanguinamenti maggiori secondo TIMI (eventi CABG e non-CABG) nell'arco di 7 giorni dalla randomizzazione in tutti i soggetti trattati è risultata significativamente più elevata nei soggetti che ricevevano prasugrel prima della coronarografia rispetto non-CABG ai pazienti che ricevevano l'intera dose di carico di prasugrel al momento del PCI. Pertanto nei pazienti UA/NSTEMI in cui la coronarografia venga eseguita entro 48 ore dall'ospedalizzazione, la dose di carico deve essere somministrata al momento del PCI (vedere paragrafi 4.2, 4.4, and 4.8).

Popolazione pediatrica
Lo studio di Fase III TADO ha valutato l'uso di prasugrel (n=171) verso placebo (n=170) in pazienti con anemia falciforme, di età compresa tra 2 e meno di 18 anni, per la riduzione delle crisi vaso-occlusive. Lo studio non ha raggiunto alcun obiettivo primario o secondario. Complessivamente, non sono emerse nuove informazioni di sicurezza per prasugrel in monoterapia in questa popolazione di pazienti.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

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

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

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

Documento reso disponibile da AIFA il 30/01/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

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

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

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

Farmacocinetica in particolari popolazioni:
Anziani:
In uno studio su soggetti sani di età compresa tra i 20 e gli 80 anni, l'età non ha avuto alcun effetto significativo sulla farmacocinetica del prasugrel o sulla inibizione dell'aggregazione piastrinica da esso prodotta. Nell'ampio studio clinico di fase 3, l'esposizione al metabolita attivo (AUC) è stata più alta del 19% nei pazienti molto anziani (età ≥ 75 anni) in confronto ai soggetti di età < 75 anni. Prasugrel deve essere usato con cautela nei pazienti di età ≥ 75 anni a causa del potenziale rischio di sanguinamento in questa popolazione (vedere paragrafi 4.2 e 4.4). In uno studio su soggetti con aterosclerosi stabile, l'esposizione (AUC) media al metabolita attivo nei pazienti di età ≥ 75 anni che assumevano prasugrel 5 mg è stata circa la metà di quella nei pazienti di età < 65 anni che assumevano prasugrel 10 mg, e l'effetto antipiastrinico dei 5 mg è risultato ridotto, ma non-inferiore rispetto all'effetto antipiastrinico dei 10 mg.

Insufficienza epatica:
Non è necessario nessun aggiustamento della dose per i pazienti con insufficienza epatica da lieve a moderata (classe A o B Child-Pugh). La farmacocinetica di prasugrel e la sua inibizione dell'aggregazione piastrinica sono risultate simili nei soggetti con insufficienza epatica da lieve a moderata in confronto ai soggetti sani. Non sono state studiate farmacocinetica e farmacodinamica di prasugrel nei pazienti con insufficienza epatica severa. Prasugrel non deve essere usato nei pazienti con insufficienza epatica severa (vedere paragrafo 4. 3).

Insufficienza renale:
Non è necessario nessun aggiustamento della dose per i pazienti con insufficienza renale, inclusi i pazienti con insufficienza renale terminale (end stage renal disease - ESRD). La farmacocinetica di prasugrel e la sua inibizione dell'aggregazione piastrinica sono simili nei pazienti con insufficienza renale moderata (velocità di filtrazione glomerulare (GFR) 30 < 50 mL/min/1,73m^2) e nei soggetti sani. L'inibizione dell'aggregazione piastrinica mediata da prasugrel è risultata simile anche nei pazienti con ESRD con necessità di emodialisi in confronto ai soggetti sani, sebbene la C_{max} e la AUC del metabolita attivo è diminuita rispettivamente del 51% e del 42%, nei pazienti con ESRD.

Peso corporeo:
L'esposizione al metabolita attivo (AUC) del prasugrel è approssimativamente dal 30 al 40% più alta nei soggetti sani e nei pazienti con un peso corporeo < 60 kg in confronto a quelli che pesano ≥ 60 kg. Prasugrel deve essere usato con cautela nei pazienti con un peso corporeo < 60 kg a causa del potenziale rischio di sanguinamento in questa popolazione (vedere paragrafo 4.4). In uno studio su soggetti con aterosclerosi stabile, l'esposizione (AUC) media al metabolita attivo nei pazienti con un peso corporeo < 60 kg che assumevano prasugrel 5 mg è stata del 38% inferiore a quella nei pazienti con peso corporeo ≥ 60 kg che assumevano prasugrel 10 mg, e l'effetto antipiastrinico dei 5 mg è risultato simile a quello dei 10 mg.

Documento reso disponibile da AIFA il 30/01/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

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

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

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

5.3 Dati preclinici di sicurezza

I dati preclinici non rivelano rischi particolari per l'uomo sulla base di studi convenzionali di sicurezza farmacologia, tossicità a dosi ripetute, genotossicità, potenziale cancerogeno, tossicità della riproduzione.

Negli studi preclinici sono stati osservati effetti soltanto a esposizioni considerate sufficientemente superiori alla massima esposizione nell'uomo, il che indica una scarsa rilevanza clinica.

Studi tossicologici sullo sviluppo embrio-fetale in ratti e conigli non hanno mostrato evidenza di malformazioni causate dal prasugrel. Ad una dose molto alta (> 240 volte la dose umana giornaliera di mantenimento raccomandata espressa in mg/m^2) che ha causato effetti sul peso corporeo materno e/o sul consumo di cibo, c'è stata una lieve diminuzione del peso corporeo nella prole (rispetto ai controlli). In studi pre- e post-natali su ratti, il trattamento materno non ha avuto effetto sullo sviluppo comportamentale o riproduttivo della prole a dosi fino ad una esposizione 240 volte la dose umana giornaliera di mantenimento raccomandata (espressa in mg/m^2).

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

Documento reso disponibile da AIFA il 30/01/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Nucleo della compressa:
Cellulosa microcristallina
Mannitolo (E421)
Croscaramellosa sodica
Ipromellosa (E464)
Magnesio stearato

Rivestimento:
Lattosio monoidrato
Ipromellosa (E464)
Biossido di titanio (E171)
Triacetina (E1518)
Ferro ossido rosso (E172) {solo Efient 10 mg}
Ferro ossido giallo (E172)
Talco

6.2 Incompatibilità

Non applicabile.

6.3 Periodo di validità

Efient 10 mg:
3 anni.

Efient 5 mg:
2 anni.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

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

6.5 Natura e contenuto del contenitore

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

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Nessuna istruzione particolare.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Daiichi Sankyo Europe GmbH
Zielstattstrasse 48
81379 Munich
Germania

Documento reso disponibile da AIFA il 30/01/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

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

Efient 5 mg: EU/1/08/503/001 – 007, 015
Efient 10 mg: EU/1/08/503/008 – 014, 016

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/ RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 25 Febbraio 2009
Data del rinnovo più recente: 13 Novembre 2013

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali: http://www.ema.europa.eu.

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 30/01/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

ALLEGATO II

A. PRODUTTORE(I) RESPONSABILE(I) DEL RILASCIO DEI LOTTI

B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO

C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 30/01/2021

Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

A. PRODUTTORE(I) RESPONSABILE(I) DEL RILASCIO DEI LOTTI

Nome e indirizzo del(dei) produttore(i) responsabile(i) del rilascio dei lotti

Daiichi Sankyo Europe GmbH
Luitpoldstrasse 1
85276 Pfaffenhofen
Germania

B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

- **Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR)**

I requisiti per la presentazione degli PSUR per questo medicinale sono definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107 *quater*, paragrafo 7, della Direttiva 2001/83/CE e successive modifiche, pubblicato sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali.

D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE

- **Piano di gestione del rischio (RMP)**

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve effettuare le attività e le azioni di farmacovigilanza richieste e dettagliate nel RMP approvato e presentato nel modulo 1.8.2 dell'autorizzazione all'immissione in commercio e in ogni successivo aggiornamento approvato del RMP.

Il RMP aggiornato deve essere presentato:

- su richiesta dell'Agenzia europea dei medicinali;
- ogni volta che il sistema di gestione del rischio è modificato, in particolare a seguito del ricevimento di nuove informazioni che possono portare a un cambiamento significativo del profilo beneficio/rischio o al risultato del raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio).

Documento reso disponibile da AIFA il 30/01/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Agenzia Italiana del Farmaco

- **Misure aggiuntive di minimizzazione del rischio**

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

Il materiale educazionale deve comprendere:

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

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 30/01/2021

Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).