

ANEXO I

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

1. NOME DO MEDICAMENTO

Prasugrel Mylan 5 mg comprimidos revestidos por película
Prasugrel Mylan 10 mg comprimidos revestidos por película

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Prasugrel Mylan 5 mg:

Cada comprimido contém besilato de prasugrel equivalente a 5 mg de prasugrel.

Prasugrel Mylan 10 mg:

Cada comprimido contém besilato de prasugrel equivalente a 10 mg de prasugrel.

Excipientes com efeito conhecido:

Cada comprimido contém 0,016mg de Laca de alumínio de amarelo sunset FCF (E110).

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Comprimido revestido por película (comprimido).

Prasugrel Mylan 5 mg:

Comprimido revestido por película amarelo, em forma de cápsula, biconvexo, com dimensões de 8,15 mm × 4,15 mm, gravado com «PH3» num dos lados e «M» no outro.

Prasugrel Mylan 10 mg:

Comprimido revestido por película bege, em forma de cápsula, biconvexo, com dimensões de 11,15 mm × 5,15 mm, gravado com “PH4” num dos lados e “M” no outro.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

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

Para mais informações consulte por favor a secção 5.1.

4.2 Posologia e modo de administração

Posologia

Adultos

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

Em doentes com síndrome coronária aguda (SCA) que são tratados com intervenção coronária percutânea (ICP), a interrupção prematura de qualquer agente antiplaquetário, incluindo Prasugrel

Mylan, pode resultar num risco aumentado de trombose, enfarte do miocárdio ou morte devido à doença subjacente do doente. Recomenda-se que a terapêutica seja continuada durante 12 meses, a menos que a interrupção de Prasugrel Mylan seja clinicamente indicada (ver secções 4.4 e 5.1).

Doentes com idade ≥ 75 anos

De um modo geral, não se recomenda a utilização de Prasugrel Mylan em doentes com idade ≥ 75 anos. Se, após uma cuidadosa avaliação individual do risco/benefício pelo médico prescriptor (ver secção 4.4), o tratamento for considerado necessário no grupo de doentes com idade ≥ 75 anos, então após uma dose de carga de 60 mg, deve ser prescrita uma dose de manutenção mais baixa de 5 mg. Os doentes com idade ≥ 75 anos são mais suscetíveis a hemorragias e a uma exposição mais elevada ao metabolito ativo de prasugrel (ver secções 4.4, 4.8, 5.1 e 5.2).

Doentes com peso < 60 kg

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

Compromisso renal

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

Afeção hepática

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

População pediátrica

A segurança e eficácia de Prasugrel Mylan em crianças com idade inferior a 18 anos não foram estabelecidas. Estão disponíveis dados limitados em crianças com anemia falciforme (ver secção 5.1).

Modo de administração

Prasugrel Mylan destina-se a administração oral. Pode ser administrado com ou sem alimentos. A administração da dose de carga de 60 mg em toma única de prasugrel em jejum pode proporcionar um início de ação mais rápido (ver secção 5.2). Os comprimidos não devem ser esmagados nem partidos.

4.3 Contraindicações

Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.
Hemorragia patológica ativa.
História de acidente vascular cerebral ou acidente isquémico transitório (AIT).
Compromisso hepático grave (classe C de Child-Pugh).

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Risco de hemorragia

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

das complicações isquémicas prevalecem sobre o risco de hemorragias graves. Esta preocupação aplica-se especialmente a doentes com:

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

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

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

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

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

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

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

Cirurgia

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

Hipersensibilidade incluindo angioedema

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

Púrpura trombocitopénica trombótica (PTT)

Foi notificada PTT com a utilização de prasugrel. A PTT é uma doença grave e requer tratamento imediato.

Morfina e outros opióides

Foi observada uma eficácia reduzida de prasugrel em doentes coadministrados com prasugrel e morfina (ver secção 4.5).

Prasugrel Mylan 5 mg contém sódio

Este medicamento contém menos do que 1 mmol (23 mg) de sódio por comprimido, ou seja, é praticamente “isento de sódio”.

Prasugrel Mylan 10 mg contém Laca de alumínio de amarelo sunset FCF (E110) e sódio

A laca de alumínio de amarelo sunset FCF (E110) é um agente corante do grupo azo, que pode causar reações alérgicas.

Este medicamento contém menos do que 1 mmol (23 mg) de sódio por comprimido, ou seja, é praticamente “isento de sódio”.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Varfarina

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

Anti-inflamatórios não esteroides (AINEs)

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

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

Efeitos de outros medicamentos sobre Prasugrel Mylan

Ácido acetilsalicílico

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

Heparina

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

Estatinas

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

Medicamentos que aumentam o pH gástrico

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

Inibidores do CYP3A

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

Indutores dos citocromos P450

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

Morfina e outros opióides:

Foi observada uma exposição retardada e diminuída aos inibidores de P2Y₁₂ orais, incluindo o prasugrel e o seu metabolito ativo, em doentes com síndrome coronário agudo tratados com morfina. Esta interação pode estar relacionada com uma motilidade gastrointestinal reduzida e aplicar-se a outros opióides. A relevância clínica é desconhecida, mas os dados indicam a possibilidade de uma redução da eficácia de prasugrel em doentes coadministrados com prasugrel e morfina. Em doentes com síndrome coronário agudo, nos quais a morfina não pode ser suspensa e a inibição rápida de P2Y₁₂ é considerada crucial, pode ser considerado o uso de um inibidor de P2Y₁₂ parentérico.

Efeitos de Prasugrel Mylan sobre outros medicamentos

Digoxina

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

Medicamentos metabolizados pelo CYP2C9

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

Medicamentos metabolizados pelo CYP2B6

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

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

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

Gravidez

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

Amamentação

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

Fertilidade

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

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Os efeitos de prasugrel sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas são nulos ou desprezáveis.

4.8 Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança

A segurança de prasugrel em doentes com síndrome coronária aguda submetidos a intervenção coronária percutânea (ICP) foi avaliada num estudo clínico controlado com clopidogrel (TRITON) no qual 6741 doentes foram tratados com prasugrel (60 mg de dose de carga e 10 mg de dose diária de manutenção) numa mediana de 14,5 meses (5802 doentes foram tratados durante mais de 6 meses, 4136 doentes foram tratados durante mais de 1 ano). A taxa de interrupção do fármaco do estudo devido a acontecimentos adversos foi 7,2% para prasugrel e 6,3% para clopidogrel. Para ambos os fármacos, a hemorragia foi o acontecimento adverso mais frequente, conduzindo à interrupção do fármaco do estudo (2,5% para prasugrel e 1,4% para clopidogrel).

Hemorragia

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

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

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

Acontecimento	Todas as SCA		AI/EAMSEST		EAMCEST	
	Prasugrel ^b + AAS (N=6741)	Clopidogrel ^b + AAS (N=6716)	Prasugrel ^b + AAS (N=5001)	Clopidogrel ^b + AAS (N=4980)	Prasugrel ^b + AAS (N=1740)	Clopidogrel ^b + AAS (N=1736)
Hemorragia <i>major</i> TIMI ^c	2,2	1,7	2,2	1,6	2,2	2,0
Risco de vida ^d	1,3	0,8	1,3	0,8	1,2	1,0
Fatal	0,3	0,1	0,3	0,1	0,4	0,1

Acontecimento	Todas as SCA		AI/EAMSEST		EAMCEST	
	Prasugrel ^b + AAS (N=6741)	Clopidogrel ^b + AAS (N=6716)	Prasugrel ^b + AAS (N=5001)	Clopidogrel ^b + AAS (N=4980)	Prasugrel ^b + AAS (N=1740)	Clopidogrel ^b + AAS (N=1736)
HIC ^e sintomática	0,3	0,3	0,3	0,3	0,2	0,2
Necessidade de inotrópicos	0,3	0,1	0,3	0,1	0,3	0,2
Necessidade de intervenção cirúrgica	0,3	0,3	0,3	0,3	0,1	0,2
Necessidade de transfusão (≥ 4 unidades)	0,7	0,5	0,6	0,3	0,8	0,8
Hemorragia menor TIMI ^f	2,4	1,9	2,3	1,6	2,7	2,6

- a Acontecimentos adjudicados centralmente definidos pelos critérios do Grupo de estudos «Thrombolysis in Myocardial Infarction» (TIMI).
- b Foram utilizadas outras terapêuticas padrão quando apropriado.
- c Qualquer hemorragia intracraniana ou qualquer hemorragia clinicamente evidente associada com uma queda na hemoglobina ≥ 5 g/dl.
- d Hemorragia com risco de vida é um subgrupo da hemorragia major TIMI e inclui os tipos de hemorragia descritos abaixo. Os doentes podem estar incluídos em mais do que uma fila.
- e HIC = Hemorragia intracraniana.
- f Hemorragia clinicamente evidente associada com uma queda na hemoglobina ≥ 3 g/dl mas < 5 g/dl.

Doentes com idade ≥ 75 anos

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

Idade	Prasugrel 10 mg	Clopidogrel 75 mg
≥ 75 anos (N=1785)*	9,0% (1,0% fatal)	6,9% (0,1% fatal)
< 75 anos (N=11672)*	3,8% (0,2% fatal)	2,9% (0,1% fatal)
< 75 anos (N=7180)**	2,0% (0,1% fatal) ^a	1,3% (0,1% fatal)
	Prasugrel 5 mg	Clopidogrel 75 mg
≥ 75 anos (N=2060)**	2,6% (0,3% fatal)	3,0% (0,5% fatal)

* Estudo TRITON em doentes com SCA submetidos a ICP

** Estudo TRILOGY-ACS em doentes não submetidos a ICP (ver secção 5.1):

a 10 mg de prasugrel; 5 mg de prasugrel se < 60 kg

Doentes com < 60 kg

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

Peso	Prasugrel 10 mg	Clopidogrel 75 mg
< 60 kg (N=664)*	10,1% (0% fatal)	6,5% (0,3% fatal)
≥ 60 kg (N=12672)*	4,2% (0,3% fatal)	3,3% (0,1% fatal)
≥ 60 kg (N=7845)**	2,2% (0,2% fatal) ^a	1,6% (0,2% fatal)
	Prasugrel 5 mg	Clopidogrel 75 mg
< 60 kg (N=1391)**	1,4% (0,1% fatal)	2,2% (0,3% fatal)

* *Estudo TRITON em doentes com SCA submetidos a ICP*

** *Estudo TRILOGY-ACS em doentes não submetidos a ICP (ver secção 5.1):*

a 10 mg de prasugrel; 5 mg de prasugrel se ≥ 75 anos de idade

Doentes com peso ≥ 60 kg e idade < 75 anos

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

Hemorragia relacionada com CABG

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

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

Num estudo clínico em doentes com EAMSEST (estudo ACCOAST), em que os doentes foram programados para angiografia coronária nas 2 a 48 horas após a randomização, os doentes aos quais foi administrada uma dose de carga de 30 mg, em média, 4 horas antes da angiografia coronária, seguida de uma dose de carga de 30 mg na altura da ICP, tiveram um risco aumentado de hemorragia, não relacionada com CABG, durante o procedimento e nenhum benefício adicional comparando com doentes aos quais foi administrada uma dose de carga de 60 mg no momento da ICP (ver secções 4.2 e 4.4). As taxas de hemorragias TIMI não relacionadas com CABG durante 7 dias foram as seguintes:

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

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

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

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

d HIC = hemorragia intracraniana.

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

Tabela resumo das reações adversas

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

Muito frequentes ($\geq 1/10$); frequentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$); pouco frequentes ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); raros ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); muito raros ($< 1/10.000$); desconhecido (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis).

Quadro 2: Reações adversas hemorrágicas e não-hemorrágicas

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

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

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

* *HIC = hemorragia intracraniana.*

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#).

4.9 Sobredosagem

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

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: 4.3.1.4 Sangue. Anticoagulantes e antitrombóticos. Anticoagulantes. Antiagregantes plaquetários. Código ATC: B01AC22.

Mecanismo de ação / Efeitos farmacodinâmicos

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

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

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

Dados de mudança de dose

Após a administração de 75 mg de clopidogrel uma vez por dia durante 10 dias, 40 indivíduos saudáveis mudaram para prasugrel 10 mg uma vez por dia com ou sem dose de carga de 60 mg. Observou-se uma inibição da agregação plaquetária similar ou superior com prasugrel. A mudança direta para uma dose de carga de 60 mg de prasugrel determinou o mais rápido início de uma maior inibição plaquetária. Após a administração de uma dose de carga de 900 mg de clopidogrel (com AAS), 56 indivíduos com SCA foram tratados durante 14 dias quer com 10 mg de prasugrel uma vez por dia ou 150 mg de clopidogrel uma vez por dia, e depois o tratamento foi trocado para clopidogrel 150 mg ou prasugrel 10 mg durante mais 14 dias. Nos doentes que mudaram para prasugrel 10 mg, observou-se uma maior inibição da agregação plaquetária comparando com clopidogrel 150 mg. Num estudo de 276 doentes com SCA submetidos a ICP, que mudaram duma dose de carga inicial de 600 mg de clopidogrel ou de placebo administrada quando entraram no Hospital antes da angiografia coronária, para uma dose de carga de prasugrel de 60 mg administrada na altura da intervenção coronária percutânea, verificou-se um aumento similar da inibição da agregação das plaquetas durante as 72 horas de duração do estudo.

Eficácia e segurança clínicas

Síndrome Coronária Aguda (SCA)

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

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

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

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

População de todas as síndromes coronárias agudas (SCA)

O prasugrel mostrou maior eficácia em comparação com o clopidogrel na redução do parâmetro combinado de avaliação primária, assim como na redução de parâmetros de avaliação secundária pré-especificados, incluindo trombose de stent (ver Quadro 3). O benefício de prasugrel foi aparente nos 3 primeiros dias e manteve-se até ao final do estudo. A maior eficácia foi acompanhada por um aumento da hemorragia *major* (ver secções 4.4 e 4.8). A população de doentes estudada foi, 92% de caucasianos, 26% mulheres e 39% doentes com ≥ 65 anos de idade. Os benefícios associados ao

prasugrel foram independentes da utilização de outras terapêuticas cardiovasculares agudas ou a longo prazo, incluindo heparina/heparina de baixo peso molecular, bivalirudina, inibidores intravenosos da GP IIb/IIIa, hipolipemiantes, bloqueadores-beta e inibidores da enzima de conversão da angiotensina. A eficácia do prasugrel foi observada independentemente da dose de AAS (75 mg a 325 mg uma vez por dia). No estudo TRITON não foi permitida a utilização de anticoagulantes orais, medicamentos antiplaquetários fora do estudo ou AINEs crônicos. Na população de todas as SCA, o prasugrel esteve associado a uma menor incidência de morte cardiovascular (CV), EM não fatal ou acidente vascular cerebral não fatal, em comparação com clopidogrel, independentemente das características de base, tais como idade, gênero, peso corporal, região geográfica, utilização de inibidores da GP IIb/IIIa e tipo de stent. O benefício foi principalmente devido a uma diminuição significativa do EM não fatal (ver Quadro 3). Os diabéticos tiveram reduções significativas do parâmetro de avaliação primária e de todos os parâmetros de avaliação secundária.

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

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

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

Acontecimentos	Prasugrel + AAS	Clopidogrel + AAS	Taxa de Risco (HR) (IC 95%)	Valor de p
Todas as SCA	(N=6813) %	(N=6795) %		
Combinação de Acontecimentos Primários				
Morte cardiovascular (CV), EM não fatal ou acidente vascular cerebral não fatal	9,4	11,5	0,812 (0,732 a 0,902)	< 0,001
Acontecimentos Primários Individuais				
Morte CV	2,0	2,2	0,886 (0,701 a 1,118)	0,307
EM não fatal	7,0	9,1	0,757 (0,672 a 0,853)	< 0,001
Acidente vascular cerebral não fatal	0,9	0,9	1,016 (0,712 a 1,451)	0,930

AI/EAMSEST Combinação de Acontecimentos Primários	(N=5044) %	(N=5030) %		
Morte CV, EM não fatal ou acidente vascular cerebral não fatal	9,3	11,2	0,820 (0,726 a 0,927)	0,002
Morte CV	1,8	1,8	0,979 (0,732 a 1,309)	0,885
EM não fatal	7,1	9,2	0,761 (0,663 a 0,873)	< 0,001
Acidente vascular cerebral não fatal	0,8	0,8	0,979 (0,633 a 1,513)	0,922
EAMCEST Combinação de Acontecimentos Primários	(N=1769) %	(N=1765) %		
Morte CV, EM não fatal ou acidente vascular cerebral não fatal	9,8	12,2	0,793 (0,649 a 0,968)	0,019
Morte CV	2,4	3,3	0,738 (0,497 a 1,094)	0,129
EM não fatal	6,7	8,8	0,746 (0,588 a 0,948)	0,016
Acidente vascular cerebral não fatal	1,2	1,1	1,097 (0,590 a 2,040)	0,770

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

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

Numa análise dos doentes que sobreviveram a um evento isquémico, prasugrel associou-se a uma redução na incidência de recorrências dos parâmetros de avaliação primária (7,8% para prasugrel vs. 11,9% para clopidogrel). Embora tenha havido um acréscimo de hemorragias com prasugrel, a análise da incidência combinada de morte por qualquer causa, enfarte do miocárdio não fatal, acidente vascular cerebral não fatal e hemorragias TIMI *major* não relacionadas com CABG, favoreceu o prasugrel comparativamente ao clopidogrel (Taxa de Risco, 0,87; IC 95%, 0,79 a 0,95; $p = 0,004$). No estudo TRITON, para cada 1000 doentes tratados com prasugrel, houve menos 22 doentes com enfarte do miocárdio e mais 5 com hemorragias TIMI *major* não relacionadas com CABG, comparando com doentes tratados com clopidogrel.

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

Num estudo de 30 meses de duração (TRILOGY-ACS) efetuado em 9326 doentes com SCA AI/EAMSEST clinicamente controlado sem revascularização (indicação não autorizada), o prasugrel não reduziu significativamente a frequência combinada de morte CV, EM ou acidente vascular cerebral comparativamente ao clopidogrel. Taxas de hemorragias TIMI *major* (incluindo risco de vida, fatais e HIC) foram similares em doentes tratados com prasugrel e clopidogrel. Doentes com idade ≥ 75 anos ou doentes com peso inferior a 60 kg (N=3022) foram aleatorizados para 5 mg de prasugrel. Tal como os doentes com idade < 75 anos ou doentes com peso ≥ 60 kg tratados com 10 mg de prasugrel, não se verificou diferença entre 5 mg de prasugrel e 75 mg de clopidogrel no que diz respeito aos acontecimentos cardiovasculares. Taxas de hemorragia *major* foram semelhantes em doentes tratados com 5 mg de prasugrel e os que foram tratados com 75 mg de clopidogrel. Prasugrel 5 mg desencadeou um efeito antiplaquetário superior do que clopidogrel 75 mg. O prasugrel deve ser usado com precaução em doentes com ≥ 75 anos de idade e em doentes com peso < 60 kg (ver secções 4.2, 4.4 e 4.8).

Num estudo de 30 dias de duração (ACCOAST) efetuado em 4033 doentes com EAMSEST com troponina elevada, programados para angiografia coronária seguida de ICP, 2 a 48 horas após a randomização, os indivíduos que receberam uma dose de carga de 30 mg de prasugrel em média 4 horas antes da angiografia coronária seguida de uma dose de carga de 30 mg no momento da ICP (n=2037) tiveram um aumento do risco de hemorragia não relacionada com CABG durante o procedimento e não tiveram qualquer benefício adicional comparando com doentes que receberam uma dose de carga de 60 mg no momento da ICP (n=1996). O prasugrel, especificamente, não reduziu significativamente a frequência do objetivo global de morte cardiovascular (CV), enfarte do miocárdio (EM), AVC, revascularização urgente (RU) ou inibidor da glicoproteína (GP) IIb/IIIa durante os 7 dias após a randomização em indivíduos a receberem prasugrel antes da angiografia coronária, comparando com doentes a receberem uma dose de carga completa de prasugrel no momento da ICP e, a taxa do importante objetivo de segurança de todas as hemorragias *major* TIMI (relacionadas e não relacionadas com acontecimentos CABG) durante os 7 dias após a randomização em todos os sujeitos tratados, foi significativamente superior nos sujeitos a receberem prasugrel antes da angiografia coronária *versus* os doentes a receberem a dose de carga completa de prasugrel no momento da ICP. Por isso, em doentes com AI/EAMSEST, aos quais é efetuada uma angiografia coronária nas 48 horas após o internamento, a dose de carga só deverá ser administrada na altura da ICP (ver secções 4.2, 4.4 e 4.8).

População pediátrica

O estudo TADO testou a utilização de prasugrel (n=171) *versus* placebo (n=170), em doentes com idades entre 2 e menos de 18 anos de idade, com anemia falciforme, na redução de crises vaso-oclusivas num estudo de fase III. O estudo não cumpriu nenhum dos *endpoints* primários ou secundários. De um modo geral, não foram identificados novos dados de segurança na utilização de prasugrel em monoterapia nesta população de doentes.

5.2 Propriedades farmacocinéticas

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

Absorção

O prasugrel é rapidamente absorvido e metabolizado. O pico de concentração plasmática (C_{max}) do metabolito ativo é atingido em aproximadamente 30 minutos. A exposição ao metabolito ativo (AUC)

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

Distribuição

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

Biotransformação

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

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

Eliminação

Aproximadamente 68% da dose de prasugrel é excretada na urina e 27% nas fezes, sob a forma de metabolitos inativos. O metabolito ativo tem uma semivida de eliminação de aproximadamente 7,4 horas (variação entre 2 a 15 horas).

Farmacocinética em populações especiais

Idosos

Num estudo em indivíduos saudáveis com idades entre os 20 e os 80 anos, a idade não teve qualquer relevância na farmacocinética do prasugrel ou na sua inibição da agregação plaquetária. No grande estudo clínico de fase 3, a exposição média estimada (AUC) do metabolito ativo foi 19% maior em doentes muito idosos (≥ 75 anos de idade) comparando com indivíduos com idade < 75 anos. O prasugrel deve ser utilizado com precaução em doentes com idade ≥ 75 anos devido ao potencial risco de hemorragia nesta população (ver secções 4.2 e 4.4). Num estudo com indivíduos com aterosclerose estável, a AUC média do metabolito ativo em doentes com idade ≥ 75 anos a tomarem 5 mg de prasugrel foi aproximadamente metade da AUC dos doentes com idade < 65 anos a tomarem 10 mg de prasugrel e o efeito antiplaquetário de prasugrel 5 mg quando comparado ao do prasugrel 10 mg, ficou reduzido mas não foi inferior.

Afeção hepática

Não é necessário ajuste de dose em doentes com afeção hepática ligeira a moderada (classe A e B de Child-Pugh). A farmacocinética do prasugrel e a sua inibição da agregação plaquetária foram similares em indivíduos com afeção hepática ligeira a moderada comparando com indivíduos saudáveis. A farmacocinética e farmacodinâmica do prasugrel em doentes com afeção hepática grave não foram estudadas. O prasugrel não deve ser utilizado em doentes com afeção hepática grave (ver secção 4.3).

Compromisso renal

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

Peso corporal

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

Etnia

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

Género

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

População pediátrica:

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

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Os dados não clínicos não revelam riscos especiais para o ser humano, segundo estudos convencionais de farmacologia de segurança, toxicidade de dose repetida, genotoxicidade, potencial carcinogénico ou toxicidade reprodutiva. Apenas se observaram efeitos em estudos não clínicos a partir de níveis de exposição considerados suficientemente excessivos em relação ao nível máximo de exposição humana, pelo que se revelam pouco pertinentes para a utilização clínica.

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

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

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Núcleo do comprimido

Celulose microcristalina

Manitol

Crospovidona

Sílica coloidal anidra

Estearato de magnésio

Película de revestimento

Álcool polivinílico

Talco

Dióxido de titânio (E171)

Monocaprilocaprato de glicerilo

Laurilsulfato de sódio

Óxido de ferro amarelo (E172)

Laca de alumínio de amarelo sunset FCF (E110) [apenas *Prasugrel Mylan 10 mg*]

Óxido de ferro vermelho (E172) [apenas *Prasugrel Mylan 10 mg*]

6.2 Incompatibilidades

Não aplicável.

6.3 Prazo de validade

24 meses.

6.4 Precauções especiais de conservação

Prasugrel Mylan 5 mg:

Não conservar acima de 30 °C. Conservar na embalagem de origem para proteger da humidade.

Prasugrel Mylan 10 mg:

Frasco de PEAD: Não conservar acima de 25 °C. Conservar na embalagem de origem para proteger da humidade.

Embalagens blister:

Não conservar acima de 30 °C. Conservar na embalagem de origem para proteger da humidade.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Prasugrel Mylan 5 mg:

Frasco de PEAD opaco branco com tampa de rosca em polipropileno opaca branca e com selo de alumínio. Cada frasco contém um excipiente com a indicação «NÃO COMER» e 28 ou 30 comprimidos revestido por película.

Cada embalagem exterior contém 1 frasco.

Embalagens blister de Alumínio – OPA/Alumínio/PE/Excipiente/PE contendo 28, 30, 84 ou 98 comprimidos revestidos por película.

Prasugrel Mylan 10 mg:

Frasco de PEAD opaco branco com tampa de rosca em polipropileno opaca branca e com selo de indução em alumínio. Cada frasco contém um excipiente com a indicação «NÃO COMER» e 28 ou 30 comprimidos revestido por película.

Cada embalagem exterior contém 1 frasco.

Embalagens blister de Alumínio – OPA/Alumínio/PE/Exsicante/PE contendo 28, 30, 84, 90 ou 98 comprimidos revestidos por película.

Embalagens blister destacáveis para dose unitária de Alumínio – OPA/Alumínio/PE/Exsicante/PE contendo 30 × 1 ou 90 × 1 comprimidos revestidos por película.

6.6 Precauções especiais de eliminação

Não existem requisitos especiais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Mylan Pharmaceuticals Limited
Damastown Industrial Park, Mulhuddart, Dublin 15, DUBLIN, Irlanda

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

Prasugrel Mylan 5 mg:

EU/1/18/1273/001

EU/1/18/1273/003

EU/1/18/1273/005

EU/1/18/1273/006

EU/1/18/1273/007

EU/1/18/1273/008

Prasugrel Mylan 10 mg:

EU/1/18/1273/002

EU/1/18/1273/004

EU/1/18/1273/009

EU/1/18/1273/010

EU/1/18/1273/011

EU/1/18/1273/012

EU/1/18/1273/013

EU/1/18/1273/014

EU/1/18/1273/015

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

Data da primeira autorização: 16 de Maio de 2018

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>.

ANEXO II

- A. FABRICANTE(S) RESPONSÁVEL(VEIS) PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE**
- B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO**
- C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**
- D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO**

A. FABRICANTE(S) RESPONSÁVEL(VEIS) PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE

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

McDermott Laboratories t/a Gerard Laboratories t/a Mylan Dublin
35/36 Baldoyle Industrial Estate
Grange Road
Dublin 13
Irlanda

Mylan Hungary Kft./Mylan Hungary Ltd.
Mylan utca 1
2900 Komarom
Hungria

O folheto informativo que acompanha o medicamento tem de mencionar o nome e endereço do fabricante responsável pela libertação do lote em causa.

B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO

Medicamento sujeito a receita médica.

C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

• Relatórios periódicos de segurança (RPS)

Os requisitos para a apresentação de RPS para este medicamento estão estabelecidos na lista Europeia de datas de referência (lista EURD), tal como previsto nos termos do n.º 7 do artigo 107.º-C da Diretiva 2001/83/CE e quaisquer atualizações subsequentes publicadas no portal europeu de medicamentos.

D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO

• Plano de gestão do risco (PGR)

O Titular da AIM deve efetuar as atividades e as intervenções de farmacovigilância requeridas e detalhadas no PGR apresentado no Módulo 1.8.2. da Autorização de Introdução no Mercado, e quaisquer atualizações subsequentes do PGR que sejam acordadas.

Deve ser apresentado um PGR atualizado:

- A pedido da Agência Europeia de Medicamentos;
- Sempre que o sistema de gestão do risco for modificado, especialmente como resultado da receção de nova informação que possa levar a alterações significativas no perfil benefício-risco ou como resultado de ter sido atingido um objetivo importante (farmacovigilância ou minimização do risco).

• Medidas adicionais de minimização do risco

O Titular da Autorização de Introdução no Mercado deve fornecer material educacional a todos os médicos que possam estar envolvidos no tratamento de doentes com prasugrel. O formato e o modo de distribuição deste material devem ser discutidos com as instituições envolvidas. Os resultados desta discussão e, sempre que adequado, do material educacional, devem ser acordados com a entidade

reguladora nacional competente e estar disponível antes do lançamento em cada um dos estados membros.

O material educacional deve incluir:

- Uma cópia do RCM
- Enfatizar que:
 - Os acontecimentos hemorrágicos graves são mais frequentes em doentes com idade ≥ 75 anos (incluindo acontecimentos fatais) ou nos doentes que pesam < 60 kg
 - Geralmente, não se recomenda o tratamento com prasugrel a doentes com idade ≥ 75 anos.
 - Se, após uma cuidadosa avaliação individual do risco/ benefício pelo médico prescritor, o tratamento for considerado necessário no grupo de doentes com idade ≥ 75 anos, então, após uma dose de carga de 60 mg, deve ser prescrita uma dose de manutenção mais baixa de 5 mg.
 - Aos doentes que pesam < 60 kg deve ser administrada uma dose de manutenção mais baixa de 5 mg

ANEXO III
ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO

A. ROTULAGEM

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO E NO ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO

CARTONAGEM DO FRASCO E RÓTULO DO FRASCO DE COMPRIMIDOS REVESTIDOS POR PELÍCULA DE 5 MG

1. NOME DO MEDICAMENTO

Prasugrel Mylan 5 mg comprimidos revestidos por película
prasugrel

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

Cada comprimido contém besilato de prasugrel equivalente a 5 mg de prasugrel.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Comprimido revestido por película

28 comprimidos revestidos por película

30 comprimidos revestidos por película

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

Via oral

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

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

8. PRAZO DE VALIDADE

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Não conservar acima de 30 °C. Conservar na embalagem de origem para proteger da humidade.

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

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

apenas na cartongem:

Mylan Pharmaceuticals Limited

Damastown Industrial Park, Mulhuddart, Dublin 15, DUBLIN, Irlanda

apenas na rótulo:

Mylan Pharmaceuticals Limited

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

EU/1/18/1273/001

EU/1/18/1273/003

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

prasugrel mylan 5 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

apenas na cartongem:

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO – DADOS PARA LEITURA HUMANA

apenas na cartonagem:

PC

SN

NN

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO E NO ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO

CARTONAGEM PARA BLISTER DOS COMPRIMIDOS REVESTIDOS POR PELÍCULA DE 5 MG

1. NOME DO MEDICAMENTO

Prasugrel Mylan 5 mg comprimidos revestidos por película prasugrel

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

Cada comprimido contém besilato de prasugrel equivalente a 5 mg de prasugrel.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Comprimido revestido por película

28 comprimidos revestidos por película

30 comprimidos revestidos por película

84 comprimidos revestidos por película

98 comprimidos revestidos por película

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

Via oral.

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

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

8. PRAZO DE VALIDADE

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Não conservar acima de 30 °C. Conservar na embalagem de origem para proteger da humidade.

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

Mylan Pharmaceuticals Limited
Damastown Industrial Park, Mulhuddart, Dublin 15, DUBLIN, Irlanda

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

EU/1/18/1273/005
EU/1/18/1273/006
EU/1/18/1273/007
EU/1/18/1273/008

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO****16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

prasugrel mylan 5 mg comprimidos revestidos por película genérico

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

apenas na cartonagem:
Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO – DADOS PARA LEITURA HUMANA

apenas na cartonagem:
PC
SN
NN

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR NAS EMBALAGENS BLISTER OU FITAS
CONTENTORAS**

**CARTONAGEM PARA BLISTER DOS COMPRIMIDOS REVESTIDOS POR PELÍCULA DE
5 MG**

1. NOME DO MEDICAMENTO

Prasugrel Mylan 5 mg comprimidos revestidos por película
Prasugrel

2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Mylan Pharmaceuticals Limited

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP

4. NÚMERO DO LOTE

Lote

5. OUTROS

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO E NO ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO

CARTONAGEM DO FRASCO E RÓTULO DO FRASCO DE COMPRIMIDOS REVESTIDOS POR PELÍCULA DE 10 MG

1. NOME DO MEDICAMENTO

Prasugrel Mylan 10 mg comprimidos revestidos por película
prasugrel

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

Cada comprimido contém besilato de prasugrel equivalente a 10 mg de prasugrel.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Contém laca de alumínio de amarelo sunset FCF (E110). Para mais informações ver folheto informativo.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Comprimido revestido por película

28 comprimidos revestidos por película

30 comprimidos revestidos por película

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.
Via oral

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

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

8. PRAZO DE VALIDADE

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Não conservar acima de 25 °C. Conservar na embalagem de origem para proteger da humidade.

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

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

apenas na cartonagem:

Mylan Pharmaceuticals Limited
Damastown Industrial Park, Mulhuddart, Dublin 15, DUBLIN, Irlanda

apenas na rótulo:

Mylan Pharmaceuticals Limited

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

EU/1/18/1273/002

EU/1/18/1273/004

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

prasugrel mylan 10 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

apenas na cartonagem:

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO – DADOS PARA LEITURA HUMANA

apenas na cartonagem:

PC

SN

NN

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO E NO ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO

CARTONAGEM PARA BLISTER DOS COMPRIMIDOS REVESTIDOS POR PELÍCULA DE 10 MG

1. NOME DO MEDICAMENTO

Prasugrel Mylan 10 mg comprimidos revestidos por película
prasugrel

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

Cada comprimido contém besilato de prasugrel equivalente a 10 mg de prasugrel.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Contém laca de alumínio de corante amarelo sunset FCF (E110). Para mais informações ver folheto informativo.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Comprimido revestido por película

28 comprimidos revestidos por película
30 comprimidos revestidos por película
30 × 1 comprimidos revestidos por película
84 comprimidos revestidos por película
90 comprimidos revestidos por película
90 × 1 comprimidos revestidos por película
98 comprimidos revestidos por película

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.
Via oral

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

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

8. PRAZO DE VALIDADE

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Não conservar acima de 30 °C. Conservar na embalagem de origem para proteger da humidade.

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

Mylan Pharmaceuticals Limited
Damastown Industrial Park, Mulhuddart, Dublin 15, DUBLIN, Irlanda

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

EU/1/18/1273/009
EU/1/18/1273/010
EU/1/18/1273/011
EU/1/18/1273/012
EU/1/18/1273/013
EU/1/18/1273/014
EU/1/18/1273/015

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO****16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

prasugrel mylan 10 mg comprimidos revestidos por película genérico

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

apenas na cartonagem:

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO – DADOS PARA LEITURA HUMANA

apenas na cartonagem:

PC

SN

NN

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR NAS EMBALAGENS BLISTER OU FITAS
CONTENTORAS**

**CARTONAGEM PARA BLISTER DOS COMPRIMIDOS REVESTIDOS POR PELÍCULA DE
10 MG**

1. NOME DO MEDICAMENTO

Prasugrel Mylan 10 mg comprimidos revestidos por película
Prasugrel

2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Mylan Pharmaceuticals Limited

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP

4. NÚMERO DO LOTE

Lote

5. OUTROS

B. FOLHETO INFORMATIVO

Folheto informativo: Informação para o utilizador

Prasugrel Mylan 5 mg comprimidos revestidos por película **Prasugrel Mylan 10 mg comprimidos revestidos por película** prasugrel

Leia com atenção todo este folheto antes de começar a tomar este medicamento, pois contém informação importante para si.

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico ou farmacêutico.
- Este medicamento foi receitado apenas para si. Não deve dá-lo a outros. O medicamento pode ser-lhes prejudicial mesmo que apresentem os mesmos sinais de doença.
- Se tiver quaisquer efeitos secundários, incluindo possíveis efeitos secundários não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico. Ver secção 4.

O que contém este folheto:

1. O que é Prasugrel Mylan e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de tomar Prasugrel Mylan
3. Como tomar Prasugrel Mylan
4. Efeitos secundários possíveis
5. Como conservar Prasugrel Mylan
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

1. O que é Prasugrel Mylan e para que é utilizado

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

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

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

2. O que precisa de saber antes de tomar Prasugrel Mylan

Não tome Prasugrel Mylan se

- tem alergia ao prasugrel ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6). Uma reação alérgica pode ser reconhecida como uma erupção cutânea, comichão, face ou lábios inchados ou falta de ar. Se isto lhe tiver acontecido, informe o seu médico imediatamente.
- tiver um problema médico que lhe está presentemente a causar hemorragia, como, por exemplo, hemorragia a partir do estômago ou intestinos.

- alguma vez tiver tido um acidente vascular cerebral ou um acidente isquémico transitório (AIT).
- sofrer de doença grave do fígado.

Advertências e precauções

- **Antes de tomar Prasugrel Mylan:**

Fale com o seu médico antes de tomar Prasugrel Mylan.

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

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

- **Enquanto estiver a tomar Prasugrel Mylan:**

Deve informar o seu médico de imediato se desenvolver uma doença chamada Púrpura Trombocitopénica Trombótica (PTT), que inclui febre e manchas escuras na pele, que podem ter o aspeto de pequenos pontos vermelhos, com ou sem cansaço extremo inexplicável, confusão, amarelecimento da pele e dos olhos (icterícia) (ver secção 4 «Efeitos Secundários Possíveis»).

Crianças e adolescentes

Prasugrel Mylan não deve ser utilizado por crianças e adolescentes com menos de 18 anos de idade.

Outros medicamentos e Prasugrel Mylan

Informe o seu médico se estiver a tomar, tiver tomado recentemente, ou se vier a tomar outros medicamentos, incluindo medicamentos obtidos sem receita médica, suplementos alimentares ou tratamentos à base de plantas.

É particularmente importante que informe o seu médico se estiver a ser tratado com:

- clopidogrel (um agente antiplaquetário),
- varfarina (um anticoagulante),
- fármacos “anti-inflamatórios não esteroides” para a dor e febre (como, por exemplo, o ibuprofeno, naproxeno ou etoricoxib).

Se forem tomados em conjunto com Prasugrel Mylan, estes medicamentos podem aumentar o risco de hemorragia.

Informe o seu médico se estiver a tomar morfina ou outros opióides (utilizados para tratar a dor grave).

Tome outros medicamentos enquanto está a tomar Prasugrel Mylan apenas se o seu médico lhe disser que o pode fazer.

Gravidez e amamentação

Se está grávida ou a amamentar, se pensa estar grávida ou planeia engravidar, consulte o seu médico antes de tomar este medicamento.

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

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

Condução de veículos e utilização de máquinas

A sua capacidade para conduzir ou para trabalhar com máquinas não deverá ser afetada pelo Prasugrel Mylan.

Prasugrel Mylan 5 mg contém sódio

Este medicamento contém menos do que 1 mmol (23 mg) de sódio por comprimido, ou seja, é praticamente “isento de sódio”.

Prasugrel Mylan 10 mg contém laca de alumínio de amarelo sunset FCF e sódio

A laca de alumínio de amarelo sunset FCF (E110) é um agente corante, que pode causar reações alérgicas.

Este medicamento contém menos do que 1 mmol (23 mg) de sódio por comprimido, ou seja, é praticamente “isento de sódio”.

3. Como tomar Prasugrel Mylan

Tome Prasugrel Mylan exatamente como indicado pelo seu médico. Deve falar como seu médico ou farmacêutico se tiver dúvidas.

A dose habitual de prasugrel é de 10 mg por dia. Começará o tratamento com uma dose única de 60 mg. Se pesar menos de 60 kg ou tiver mais de 75 anos de idade, a dose é de 5 mg de Prasugrel Mylan por dia. O seu médico também lhe dirá para tomar ácido acetilsalicílico e qual a dose exata que deve tomar (habitualmente entre 75 mg a 325 mg por dia).

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

É importante que informe o seu médico, dentista e farmacêutico que está a tomar Prasugrel Mylan.

Se tomar mais Prasugrel Mylan do que deveria

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

Caso se tenha esquecido de tomar Prasugrel Mylan

Se se esqueceu de tomar a sua dose diária calendarizada, tome Prasugrel Mylan assim que se lembrar. Se se esqueceu de tomar a sua dose durante um dia inteiro, tome Prasugrel Mylan na dose habitual no dia seguinte. Não tome duas doses no mesmo dia.

Se parar de tomar Prasugrel Mylan

Não pare de tomar Prasugrel Mylan sem consultar o seu médico; se parar de tomar Prasugrel Mylan demasiado cedo, o risco de ataque cardíaco pode ser maior.

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

4. Efeitos secundários possíveis

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos secundários, embora estes não se manifestem em todas as pessoas.

Contacte imediatamente o seu médico se tiver:

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

Todos estes sintomas podem ser sinais de acidente vascular cerebral. O acidente vascular cerebral é um efeito secundário pouco frequente de Prasugrel Mylan em doentes que nunca tinham tido um acidente vascular cerebral ou um acidente isquémico transitório (AIT).

Contacte imediatamente também o seu médico se notar o seguinte:

- Febre e ferimentos na pele que podem parecer pequenos pontos vermelhos, com ou sem cansaço extremo inexplicável, confusão, amarelecimento da pele e olhos (icterícia) (ver secção 2 “O que precisa de saber antes de tomar Prasugrel Mylan”).
- Erupção cutânea, comichão, face inchada, lábios/língua inchada ou falta de ar. Estes podem ser sinais de uma reação alérgica grave (ver secção 2 “O que precisa de saber antes de tomar Prasugrel Mylan”).

Informe rapidamente o seu médico se notar:

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

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

Efeitos secundários frequentes (podem afetar até 1 em 10 pessoas)

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

Efeitos secundários pouco frequentes (podem afetar até 1 em 100 pessoas)

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

Efeitos secundários raros (podem afetar até 1 em 1.000 pessoas)

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

Comunicação de efeitos secundários

Se algum dos efeitos secundários se agravar ou se detetar quaisquer efeitos secundários não mencionados neste folheto, informe o seu médico ou farmacêutico. Também poderá comunicar efeitos secundários diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#). Ao comunicar efeitos secundários, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

5. Como conservar Prasugrel Mylan

Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.

Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso no frasco e na embalagem exterior, após EXP. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

Prasugrel Mylan 5 mg: Não conservar acima de 30 °C. Conservar na embalagem de origem para proteger da humidade.

Prasugrel Mylan 10 mg: Não conservar acima de 25 °C. Conservar na embalagem de origem para proteger da humidade.

Apenas embalagens blister: Não conservar acima de 30 °C. Conservar na embalagem de origem para proteger da humidade.

Não deite fora quaisquer medicamentos na canalização ou no lixo doméstico. Pergunte ao seu farmacêutico como deitar fora os medicamentos que já não utiliza. Estas medidas ajudarão a proteger o ambiente.

6. Conteúdo da embalagem e outras informações

Qual a composição de Prasugrel Mylan

– A substância ativa é o prasugrel.

Prasugrel Mylan 5 mg: Cada comprimido contém besilato de prasugrel equivalente a 5 mg de prasugrel.

Prasugrel Mylan 10 mg: Cada comprimido contém besilato de prasugrel equivalente a 10 mg de prasugrel.

– Os outros componentes são:

Prasugrel Mylan 5 mg: celulose microcristalina, manitol, crospovidona, sílica coloidal anidra, estearato de magnésio, álcool polivinílico, talco, dióxido de titânio (E171), monocaprilocaprato de glicerol, laurilsulfato de sódio, óxido de ferro amarelo (E172).

Prasugrel Mylan 10 mg: celulose microcristalina, manitol, crospovidona, sílica coloidal anidra, estearato de magnésio, álcool polivinílico, talco, dióxido de titânio (E171), monocaprilocaprato de glicerilo, laurilsulfato de sódio, óxido de ferro amarelo (E172), laca de alumínio de amarelo sunset FCF (E110) (ver secção 2, “Prasugrel Mylan 10 mg contém laca de alumínio de amarelo sunset FCF”), óxido de ferro vermelho (E172).

Qual o aspeto de Prasugrel Mylan e conteúdo da embalagem

Os comprimidos revestidos por película de 10 mg de Prasugrel Mylan são bege, em forma de cápsula, biconvexos, com dimensões de 11,15 mm × 5,15 mm, gravado com “PH4” num dos lados do comprimido e “M” no outro.

Este medicamento está disponível em frascos de plástico contendo um excicante e 28 ou 30 comprimidos revestidos por película, em embalagens blister contendo 28, 30, 84, 90, 98 e em blisters perfurados contendo 30 × 1 e 90 × 1 comprimidos revestidos por película.

Os comprimidos revestidos por película de 5 mg de Prasugrel Mylan são amarelos, em forma de cápsula, biconvexos, com dimensões de 8,15 mm × 4,15 mm, gravado com “PH3” num dos lados do comprimido e “M” no outro.

Este medicamento está disponível em frascos de plástico contendo um excicante e 28 ou 30 comprimidos revestidos por película e em embalagens blister contendo 28, 30, 84 ou 98 comprimidos revestidos por película.

Não comer nem remover o excicante contido no frasco

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado

Mylan Pharmaceuticals Limited

Damastown Industrial Park, Mulhuddart, Dublin 15, DUBLIN, Irlanda

Fabricante

Mylan Hungary Kft

Mylan utca 1, Komárom, 2900, Hungria

McDermott Laboratories Limited t/a Gerard Laboratories

35/36 Baldoyle Industrial Estate, Grange State, Dublin 13, Irlanda

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

België/Belgique/Belgien

Mylan bvba/sprl

Tél/Tel: + 32 (0)2 658 61 00

Lietuva

Mylan Healthcare UAB

Tel: +370 5 205 1288

България

Майлан ЕООД

Тел: +359 2 44 55 400

Luxembourg/Luxemburg

Mylan bvba/sprl

Tel: + 32 (0)2 658 61 00

(Belgique/Belgien)

Česká republika

Mylan Healthcare CZ s.r.o

Tel: + 420 222 004 400

Magyarország

Mylan EPD Kft

Tel: + 36 1 465 2100

Danmark

Viatis ApS

Tlf: +45 28 11 69 32

Malta

V.J. Salomone Pharma Ltd

Tel: + 356 21 22 01 74

Deutschland

Viatis Healthcare GmbH

Tel: + +49 800 0700 800

Nederland

Mylan BV

Tel: +31 (0)20 426 3300

Eesti
BGP Products Switzerland GmbH
Eesti filiaal
Tel: + 372 6363 052

Ελλάδα
Generics Pharma Hellas ΕΠΕ
Τηλ: +30 210 993 6410

España
Viartis Pharmaceuticals, S.L.U.
Tel: + 34 900 102 712

France
Viartis Santé
Tél. : +33 4 37 25 75 00

Hrvatska
Mylan Hrvatska d.o.o.
Tel: +385 1 23 50 599

Ireland
Mylan Ireland Limited
Tel: +353 1 8711600

Ísland
Icepharma hf
Sími: +354 540 8000

Italia
Mylan Italia S.r.l.
Tel: + 39 02 612 46921

Κύπρος
Varnavas Hadjipanayis Ltd
Τηλ: +357 2220 7700

Latvija
Mylan Healthcare SIA
Tel: +371 676 055 80

Norge
Viartis AS
Tlf: + 47 66 75 33 00

Österreich
Arcana Arzneimittel GmbH
Tel: +43 1 416 2418

Polska
Mylan Healthcare Sp. z o.o.
Tel: + 48 22 546 64 00

Portugal
Mylan, Lda.
Tel: + 351 21 412 72 56

România
BGP Products SRL
Tel: + 40 372 579 000

Slovenija
Mylan Healthcare d.o.o.
Tel: + 386 1 23 63 180

Slovenská republika
Viartis Slovakia s.r.o.
Tel: +421 2 32 199 100

Suomi/Finland
Viartis Oy
Puh/Tel: + 358 20 720 9555

Sverige
Viartis AB
Tel: + 46 (0)8 630 19 00

United Kingdom (Northern Ireland)
Mylan IRE Healthcare Limited
Tel: +353 18711600

Este folheto foi revisto pela última vez em {MM/AAAA}.

Outras fontes de informação

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>.