



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2018.- Año del Centenario de la Reforma Universitaria

Disposición

Número: DI-2018-1482-APN-ANMAT#MS

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Viernes 16 de Febrero de 2018

Referencia: 1-0047-0000-015595-17-5

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-015595-17-5 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma IVAX ARGENTINA S.A., solicita la aprobación de nuevos proyectos prospectos e información para el paciente para la Especialidad Medicinal denominada CORILUM / PRASUGREL CLORHIDRATO, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, PRASUGREL (COMO CLORHIDRATO 5,49 mg) 5 mg – PRASUGREL (COMO CLORHIDRATO 10,98 mg) 10 mg; aprobada por Certificado N° 55.616.

Que los proyectos presentados se encuadran dentro de los alcances de las normativas vigentes, Ley de Medicamentos 16.463, Decreto 150/92 y la Disposición N°: 5904/96 y Circular N° 4/13.

Que los procedimientos para las modificaciones y/o rectificaciones de los datos característicos correspondientes a un certificado de Especialidad Medicinal otorgado en los términos de la Disposición ANMAT N° 5755/96, se encuentran establecidos en la Disposición ANMAT N° 6077/97.

Que la Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos ha tomado la intervención de su competencia.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto N° 1490/92 y Decreto N° 101 de fecha 16 de Diciembre de 2015.

Por ello:

EL ADMINISTRADOR NACIONAL DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE
MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTICULO 1º. – Autorízase a la firma IVAX ARGENTINA S.A., propietaria de la Especialidad Medicinal denominada CORILUM / PRASUGREL CLORHIDRATO, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, PRASUGREL (COMO CLORHIDRATO 5,49 mg) 5 mg – PRASUGREL (COMO CLORHIDRATO 10,98 mg) 10 mg, el nuevo proyecto de prospecto obrante en el documento IF-2017-32649418-APN-DERM#ANMAT; e información para el paciente obrante en el documento IF-2017-32648961-APN-DERM#ANMAT.

ARTICULO 2º. – Practíquese la atestación correspondiente en el Certificado N° 55.616, cuando el mismo se presente acompañado de la presente Disposición.

ARTICULO 3º. - Regístrese; por el Departamento de Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la presente Disposición y prospectos e información para el paciente. Gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a sus efectos. Cumplido, archívese.

EXPEDIENTE N° 1-0047-0000-015595-17-5

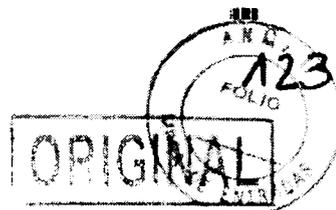
Digitally signed by LEDE Roberto Luis
Date: 2018.02.16 08:12:58 ART
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Roberto Luis Lede
SubAdministrador
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología
Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA -
GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR,
o=MINISTERIO DE MODERNIZACION, ou=SECRETARIA DE
MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT
30715117564
Date: 2018.02.16 08:12:59 -0300'



SANOFI



| | | |
|--------------------------------------------------------|--------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Trastornos renales y urinarios | Presencia de proteínas en la orina (proteinuria) | los análisis de sangre pueden mostrar niveles altos de sustancias nitrogenadas, creatinina (azotemia, hipercreatininemia) |
| Trastornos del metabolismo y la nutrición | | niveles altos de potasio en sangre (hiperpotasemia) |
| Trastornos músculo esqueléticos y del tejido conectivo | | rigidez articular, dolor de articulaciones (artralgia), dolor muscular (mialgia) |

Si cualquiera de estos efectos adversos se vuelve grave, o si usted presenta algún efecto no descrito en este folleto, consulte a su médico.

5. ¿Cómo debe conservar y mantener Aprovasc®?

Conservar a temperatura inferior a 30°C y en lugar seco.

Mantener en su envase original, no debe utilizarse después de la fecha de vencimiento indicada en el envase. **El medicamento vence el último día del mes que se indica en el envase.**

No utilizar si la lámina de aluminio que protege los comprimidos no está intacta.

6. Información adicional

Composición de Aprovasc®:

Los principios activos de Aprovasc® son irbesartán y amlodipino.

Cada comprimido recubierto de Aprovasc® 150 mg/5 mg contiene:

Irbesartán 150 mg; Amlodipino (como besilato 7,00 mg) 5 mg.

Los demás componentes son celulosa microcristalina, croscarmelosa sódica, hipromelosa, dióxido de silicio, estearato de magnesio, Opadry blanco 03B28796 (hipromelosa, polietilenglicol 400 y dióxido de titanio E171 CI77891).

Cada comprimido recubierto de Aprovasc® 150 mg/10 mg contiene:

Irbesartán 150 mg; Amlodipino (como besilato 14 mg) 10 mg.

Los demás componentes son: celulosa microcristalina, croscarmelosa sódica, hipromelosa, dióxido de silicio, estearato de magnesio, Opadry rosa 02G84667 (hipromelosa, polietilenglicol 400 y 8000, dióxido de titanio E171 CI77891 y óxido de hierro rojo CI77491).

Cada comprimido recubierto de Aprovasc® 300 mg/5 mg contiene:

Irbesartán 300 mg; Amlodipino (como besilato 7 mg) 5 mg.

Los demás componentes son: celulosa microcristalina, croscarmelosa sódica, hipromelosa, dióxido de silicio, estearato de magnesio, Opadry amarillo 02G82676 (hipromelosa, polietilenglicol 400 y 8000, dióxido de titanio E171 CI77891 y óxido de hierro amarillo CI77492).

Cada comprimido recubierto de Aprovasc® 300 mg/10 mg contiene:

Irbesartán 300 mg; Amlodipino (como besilato 14 mg) 10 mg.

Los demás componentes son: celulosa microcristalina, croscarmelosa sódica, hipromelosa, dióxido de silicio, estearato de magnesio, Opadry blanco 03B28796 (hipromelosa, polietilenglicol 400, dióxido de titanio E171 CI77891).

PRESENTACIONES

Envases con 14 y 28 comprimidos.

No todas las presentaciones pueden estar disponibles en su país.

MANTENER TODOS LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

IF-2017-22649232-APN-DERM#ANMAT

Última Revisión: CCDS V9_Aprovasc_PIP_sav006/Oct17 - Aprobado por Disposición N°

sanofi argentia Argentina S.A.

Patricia R. Donati

página 6 de 7

Co-Directora Técnica



Elaborado en sanofi-aventis de México S.A. DE C.V., Acueducto del Alto Lerma N° 2, Zona Industrial de Ocoyoacac, México

sanofi aventis Argentina S.A.

Polonia 50, La Tablada, Provincia de Buenos Aires, Argentina

Tel. (011) 4732 5000

www.sanofi.com.ar

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N° 57076.

Dirección Técnica: Verónica N. Aguilar, Farmacéutica y Lic. En Industrias Bioquímico-Farmacéuticas.

ANTE LA EVENTUALIDAD DE UNA SOBREDOSIFICACIÓN CONCURRIR AL HOSPITAL MÁS CERCANO O COMUNICARSE CON LOS CENTROS DE TOXICOLOGÍA.

HOSPITAL DE PEDIATRÍA RICARDO GUTIÉRREZ 0800 444 8694 / (011) 4962-6666 / 2247

HOSPITAL A. POSADAS: (011) 4654-6648 / 4658-7777

HOSPITAL FERNÁNDEZ: (011) 4808-2655 / 4801-7767

OPTATIVAMENTE OTROS CENTROS DE INTOXICACIONES.

Ante cualquier inconveniente con el producto el paciente puede llenar la ficha que está en la Página Web de la ANMAT

<http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp> o llamar a ANMAT responde 0800-333-1234

sanofi-aventis de Chile S.A.

Aprovasc® 300mg/10mg: Presentación no comercializada en Chile

Mayor información disponible en el Departamento Médico de sanofi-aventis, Teléfono: 23667014

ANTE LA EVENTUALIDAD DE UNA SOBREDOSIFICACIÓN CONCURRIR AL HOSPITAL MÁS CERCANO O COMUNICARSE CON EL CENTRO DE INFORMACIÓN TOXICOLÓGICA DE LA UNIVERSIDAD CATÓLICA (CITUC), al 2635 3800

Sanofi Aventis de Colombia S.A.

Última Revisión: CCDS V9 Aprovasc_PIP_sav006/Oct17 – Aprobado por Disposición N°....

sanofi-aventis Argentina S.A.
Natalia P. Donati
Farmacéutica - M.N. 16.040
Co-Directora Técnica

IF-2017-32649232-APN-DERM#ANMAT

Última Revisión: CCDS V9_Aprovasc_PIP_sav006/Oct17 - Aprobado por Disposición N°

Página 7 de 7



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2017 - Año de las Energías Renovables

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número: IF-2017-32649232-APN-DERM#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Miércoles 13 de Diciembre de 2017

Referencia: inf pacientes 15549-17-7 certif 57076

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 7 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR, o=MINISTERIO DE MODERNIZACION,
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2017.12.13 14:49:33 -0300

Eduardo Vedovato
Técnico Profesional
Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología
Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA -
GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR,
o=MINISTERIO DE MODERNIZACION, ou=SECRETARIA DE
MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT
30715117564
Date: 2017.12.13 14:49:34 -0300

TEVA



ORIGINAL

PROYECTO DE PROSPECTO

**CORILUM
PRASUGREL
Comprimidos recubiertos**

Industria Argentina

Venta bajo receta

FORMULA

Cada comprimido recubierto contiene:

CORILUM® 5 mg: Prasugrel (como clorhidrato) 5 mg

CORILUM® 10 mg: Prasugrel (como clorhidrato) 10 mg

Excipientes: cellactose 80, celulosa microcristalina, almidón glicolato sódico, ácido cítrico anhidro, estearato de magnesio, opadry amb OY-B-28920 white, óxido de hierro rojo, óxido de hierro amarillo c.s.

ACCION TERAPEUTICA

Antiagregante plaquetario. (Código ATC: B01AC22).

CARACTERISTICAS FARMACOLOGICAS/PROPIEDADES

Farmacodinamia y mecanismo de acción

Prasugrel pertenece a la clase farmacológica de las tienopiridinas y es un inhibidor de la activación y de la agregación de las plaquetas a través de la unión irreversible de su metabolito activo al receptor plaquetario purinérgico P2Y₁₂ activado por ADP.

La agregación de plaquetas retorna gradualmente a los valores basales en 5 a 9 días después de la interrupción de Prasugrel, siendo este tiempo el reflejo de la producción de nuevas plaquetas más que de la farmacocinética de Prasugrel. Discontinuar el clopidogrel 75 mg e iniciar inmediatamente Prasugrel 10 mg a la dosis siguiente resultó en un aumento en la inhibición de la agregación plaquetaria, pero no mayor que la típicamente producida por una dosis de mantenimiento de 10 mg de Prasugrel solo. No se ha establecido una correlación entre la inhibición de agregación de las plaquetas y la actividad clínica.

Farmacocinética

Prasugrel es una prodroga y se metaboliza rápidamente a un metabolito farmacológicamente activo y a metabolitos inactivos. El metabolito activo tiene una vida media de eliminación de alrededor de 7 horas (rango de 2 a 15 horas). Los sujetos sanos, los pacientes con aterosclerosis estable y los pacientes que sufren intervención coronaria percutánea (ICP) muestran farmacocinética similar.

Absorción y unión: Después de la administración oral de Prasugrel se absorbe un 79% o más de la dosis ingerida. La absorción y el metabolismo son rápidos, con concentraciones plasmáticas pico (C_{max}) del metabolito activo que tienen lugar aproximadamente 30 minutos después de la

IVAX ARGENTINA S.A.
ROSANA COLOMBO
FARMACÉUTICA
Directora Técnica

IVAX ARGENTINA S.A.
ALFREDO WEBER
Apoderado
IF-2017-32649418-APN-DERM#ANMAT

TEVA



ORIGINAL

toma. La exposición del metabolito activo (medida como área bajo la curva de la concentración plasmática en función del tiempo o AUC) se incrementa levemente más que proporcionalmente a la dosis en un rango posológico de 5 a 60 mg. Las dosis diarias repetidas de 10 mg no conducen a la acumulación del metabolito activo. En un estudio en sujetos sanos que recibieron una única dosis de 15 mg de Prasugrel, no se afectó el AUC del metabolito activo por una comida rica en grasas y altamente calórica, pero la C_{max} disminuyó un 49% y el tiempo a la concentración plasmática pico (T_{max}) aumentó desde 0,5 a 1,5 horas. Prasugrel puede ser administrado sin tener en cuenta los alimentos. El metabolito activo se une a la albúmina sérica humana en alrededor de un 98%.

Metabolismo y eliminación: Prasugrel no es detectado en el plasma después de la administración oral. Es rápidamente hidrolizado en el intestino a una tiolactona que luego se convierte en un metabolito activo en un único paso, principalmente mediante el CYP3A4 y CYP2B6 y en menor grado

por CYP2C9 y CYP2C19. Las estimaciones del volumen de distribución aparente del metabolito activo del Prasugrel varían de 44 a 68 litros y las estimaciones de la depuración aparente varían de 112 a 166 Litros/hora en sujetos sanos y pacientes con aterosclerosis estable. El metabolito activo se metaboliza a dos compuestos inactivos mediante la S-metilación o conjugación con cisteína. Los metabolitos inactivos principales se unen en gran medida con las proteínas plasmáticas humanas. Aproximadamente el 68% de la dosis de Prasugrel se excreta por la orina y el 27% en las heces como metabolitos inactivos.

Poblaciones especiales

Pediatría: No se ha evaluado la farmacocinética y la farmacodinamia de Prasugrel en la población pediátrica.

Geriatría: En un estudio en 32 personas sanas de entre 20 y 80 años, la edad no tuvo un efecto importante en la farmacocinética del metabolito activo de Prasugrel o su efecto inhibitorio sobre la agregación plaquetaria.

Peso corporal: La exposición promedio (AUC) al metabolito activo es aproximadamente 30 a 40% mayor en personas con un peso corporal menor a 60 kg que en aquellas personas que pesan 60 kg o más.

Género: La farmacocinética del metabolito activo de Prasugrel es similar en hombres y mujeres.

Origen étnico: La exposición al fármaco en personas de descendencia africana o hispana es similar a la de las personas caucásicas. En los estudios de farmacología clínica, después de ajustarse al peso corporal, el AUC del metabolito activo fue aproximadamente 19% mayor en personas chinas, japonesas y coreanas, que en las personas caucásicas.

Tabaco: La farmacocinética del metabolito activo de Prasugrel es similar en fumadores y no fumadores.

Insuficiencia renal: La farmacocinética del metabolito activo de Prasugrel y su efecto inhibitorio sobre la agregación plaquetaria es similar en pacientes con insuficiencia renal moderada (clearance de creatinina de 30 a 50 mL/min) y las personas sanas. En pacientes con enfermedad renal en etapa terminal, la exposición al metabolito activo (tanto C_{max} como AUC (0- t_{last})) fue de alrededor de la mitad que la de los controles sanos y los pacientes con insuficiencia renal moderada.

Insuficiencia hepática: La farmacocinética del metabolito activo de Prasugrel y la inhibición de la agregación plaquetaria fueron similares en pacientes con insuficiencia hepática moderada en

IVAX ARGENTINA S.A.
ROSANA COLOMBO
FARMACÉUTICA
Directora Técnica

IVAX ARGENTINA S.A.
ALFREDO WEBER
Apoderado

IF-2017-32649418-APN-DERM#ANMAT

ORIGINAL

comparación con las personas sanas. No se ha estudiado la farmacocinética y la farmacodinamia del metabolito activo de Prasugrel en pacientes con enfermedad hepática severa.

Farmacogenómica

No existe un efecto importante de la variación genética en CYP2B6, CYP2C9, CYP2C19 o CYP3A5, sobre la farmacocinética del metabolito activo de Prasugrel o su inhibición de la agregación plaquetaria.

INDICACIONES

Síndrome coronario agudo

Prasugrel está indicado para reducir la tasa de eventos cardiovasculares trombóticos (incluyendo trombosis del stent) en pacientes con síndrome coronario agudo quienes se tratarán con ICP por presentar:

- Angina de pecho inestable o un IAM sin elevación del segmento ST.
- IAM con elevación del segmento ST tratado con ICP durante el episodio o posterior al mismo.

Se ha demostrado que Prasugrel reduce el índice combinado de muerte cardiovascular, IAM no fatal, o accidente cerebrovascular no fatal cuando es comparado con clopidogrel. La diferencia entre los tratamientos se debió predominantemente al IAM sin existir diferencias en el accidente cerebrovascular y existiendo una pequeña diferencia en la muerte por causa cardiovascular.

En general se recomienda que la terapia antiplaquetaria sea administrada oportunamente en el manejo del síndrome coronario agudo, debido a que muchos eventos cardiovasculares tienen lugar dentro de las horas siguientes a la presentación del mismo. Antes del uso de Prasugrel debe considerarse la posibilidad de que se requiera una CRC de urgencia debido a que en esa situación el uso de Prasugrel implica un incremento del riesgo de hemorragia. Las ventajas de un tratamiento temprano con Prasugrel deben ser contrabalanceadas con el aumento de la tasa de sangrado en pacientes que requieren una CRC de urgencia.

POSOLOGIA, DOSIFICACION/FORMA DE ADMINISTRACION

Iniciar el tratamiento con Prasugrel con una única dosis oral de carga de 60 mg, y luego continuar a 10 mg por vía oral una vez por día. En pacientes con AI/IMSEST, a los que se les realiza una angiografía coronaria en las 48 horas siguientes a su ingreso, la dosis de carga solo se debe administrar en el momento de la ICP.

Los pacientes tratados con Prasugrel podrían también ser tratados con aspirina en dosis de 75 mg a 325 mg por día (véase *Interacciones medicamentosas y Características Farmacológicas / Propiedades*).

Prasugrel puede ser administrado junto con los alimentos o en ayunas.

En pacientes con síndrome coronario agudo (SCA), que son tratados mediante una ICP, la retirada prematura de cualquier agente antiplaquetario, incluido Corilum, podría resultar en un aumento del riesgo de trombosis, infarto de miocardio o muerte debido a la enfermedad subyacente del paciente. Se recomienda un tratamiento de hasta 12 meses, a menos que esté clínicamente indicada la retirada del tratamiento con Corilum.

Dosis en pacientes con bajo peso

Comparado con los pacientes de mayor peso corporal, los pacientes que pesan menos de 60 kg tienen una mayor exposición al metabolito activo de Prasugrel y un mayor riesgo de hemorragia con la dosis de mantenimiento de 10 mg. En pacientes con peso menor a 60 kg debe considerarse

IVAX ARGENTINA S.A.
ROSANA COLOMBO
FARMACÉUTICA
Directora Técnica

IVAX ARGENTINA S.A.
ALFREDO WEBER
Apoderado

IF-2017-32649418-APN-DERM#ANMAT

TEVA



ORIGINAL

utilizar una dosis de mantenimiento de 5 mg una vez por día. La eficacia y seguridad de la dosis de 5 mg no se ha estudiado prospectivamente.

Pacientes > 75 años

Generalmente, no se recomienda el uso de Corilum en pacientes ≥ 75 años. Si después de una evaluación minuciosa del beneficio/riesgo individual realizada por el médico prescriptor, el tratamiento se considera necesario en pacientes del grupo de edad ≥ 75 años, se debe prescribir una dosis de carga de 60 mg y una dosis reducida de mantenimiento de 5 mg. Los pacientes ≥ 75 años tienen una sensibilidad mayor a hemorragias y una mayor exposición al metabolito activo de Prasugrel.

Insuficiencia renal

No es necesario realizar un ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal, incluidos aquellos que presenten una enfermedad renal en fase terminal. La experiencia terapéutica en pacientes con insuficiencia renal es limitada.

Insuficiencia hepática

No es necesario realizar un ajuste de dosis en sujetos con insuficiencia hepática de leve a moderada (clase A o B de la escala Child-Pugh). La experiencia terapéutica en pacientes con disfunción hepática de leve a moderada es limitada. Corilum está contraindicado en pacientes con insuficiencia hepática grave (Clase C de la escala Child Pugh).

Población pediátrica

No se ha establecido la seguridad y eficacia de Corilum en niños menores de 18 años. Los datos disponibles en niños con anemia falciforme son limitados.

CONTRAINDICACIONES

Hemorragia activa

Prasugrel está contraindicado en pacientes con hemorragia patológica activa tales como las originadas en una úlcera péptica o una hemorragia intracraneal (véase *Advertencias, Precauciones y Reacciones Adversas*).

Accidente isquémico transitorio o accidente cerebrovascular previo

Prasugrel está contraindicado en pacientes con antecedentes de accidente isquémico transitorio (AIT) o accidente cerebrovascular previo. Debe suspenderse el tratamiento con Prasugrel en aquellos pacientes que experimenten un accidente cerebrovascular o un AIT mientras están en tratamiento con el fármaco.

Insuficiencia hepática grave (Clase C de la escala Child Pugh).

Otras contraindicaciones

Embarazo, lactancia, niños.

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.

ADVERTENCIAS

RIESGO DE HEMORRAGIA

Prasugrel puede causar hemorragia significativa, a veces mortal.

No debe emplearse Prasugrel en pacientes con hemorragia activa, antecedentes de un accidente isquémico transitorio (AIT) o un accidente cerebrovascular. En pacientes de 75 años de edad o mayores no se recomienda en general el uso de Prasugrel debido al aumento del riesgo de hemorragia fatal o hemorragia intracraneal y la incertidumbre acerca

IVAX ARGENTINA S.A.
ROSANA COLOMBO
FARMACÉUTICA
Directora Técnica

IVAX ARGENTINA S.A.
ALFREDO WEBER
Apoderado

IF-2017-32649418-APN-DERM#ANMAT

ORIGINAL

del beneficio de su empleo en este grupo de pacientes, excepto en situaciones de alto riesgo (diabetes o infarto agudo de miocardio -IAM- previo) en las que el beneficio del efecto de Prasugrel parece ser mayor y su uso debe ser considerado. No debe iniciarse el tratamiento con Prasugrel en pacientes con probabilidad de ser sometidos a una cirugía de revascularización coronaria (CRC). Cuando sea posible, debe discontinuarse el uso de Prasugrel por lo menos 7 días antes de cualquier cirugía.

Los factores de riesgo adicionales de sufrir una hemorragia incluyen:

- Peso corporal menor de 60 kg.
- Antecedentes de propensión a hemorragias
- Empleo concomitante de medicamentos que aumentan el riesgo de hemorragia [por ejemplo, anticoagulantes como warfarina o heparina, terapia fibrinolítica, uso crónico de fármacos antiinflamatorios no esteroides (AINEs)].

Debe sospecharse la presencia de hemorragia en el marco del uso de Prasugrel en cualquier paciente que presente hipotensión arterial y que recientemente haya sido sometido a una angiografía coronaria, intervención coronaria percutánea (ICP), CRC o cualquier otro procedimiento quirúrgico. Siempre que sea posible, la hemorragia debe ser manejada sin discontinuar el uso de Prasugrel. Suspender el tratamiento con Prasugrel, en particular en las primeras semanas posteriores a un síndrome coronario agudo, aumenta el riesgo de eventos cardiovasculares subsecuentes.

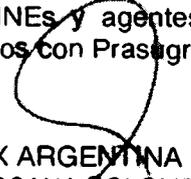
Riesgo general de hemorragia

Las tienopiridinas, incluyendo Prasugrel, aumentan el riesgo de hemorragia. Con los regímenes de dosis utilizados en los ensayos clínicos comparativos, los eventos hemorrágicos fueron más comunes con Prasugrel que con clopidogrel. El riesgo de hemorragia puede ser más elevado con Prasugrel al inicio del tratamiento.

Debe sospecharse la presencia de hemorragia en cualquier paciente que presente hipotensión arterial y que recientemente haya sido sometido a una angiografía coronaria, una ICP, CRC o cualquier otro procedimiento quirúrgico en el marco del uso de Prasugrel, aun cuando no se observen signos de sangrado activo. No utilizar Prasugrel en pacientes con hemorragia activa, AIT o accidente cerebrovascular previo (véase *Contraindicaciones*).

Otros factores de riesgo adicionales para sufrir una hemorragia son:

- Edad igual o mayor a 75 años. Debido al mayor riesgo de hemorragia (incluyendo hemorragia mortal) y la ausencia de certeza respecto de su efectividad, en general no se recomienda el uso de Prasugrel en estos pacientes excepto en situaciones de alto riesgo (pacientes con diabetes o antecedentes de IAM) en las que el beneficio de su efecto parece estar justificado y debe considerarse su utilización (véase *Reacciones Adversas. Uso en poblaciones especiales*).
- CRC u otro procedimiento quirúrgico.
- Peso corporal menor a 60 kg. Considerar en estos casos una dosis de mantenimiento menor (5 mg) (véase *Posología, Dosificación/Forma de administración, Uso en poblaciones especiales*).
- Antecedentes de propensión a la hemorragia (por ejemplo, trauma o cirugía recientes, hemorragia gastrointestinal reciente o recurrente, úlcera péptica activa o insuficiencia hepática grave). (véase *Reacciones adversas y Uso en poblaciones especiales*).
- Medicamentos que aumentan el riesgo de hemorragia (por ejemplo, anticoagulantes orales, uso crónico de AINEs y agentes fibrinolíticos). La aspirina y la heparina se han utilizado en los estudios clínicos con Prasugrel.


IVAX ARGENTINA S.A.
ROSANA COLOMBO
FARMACÉUTICA
Directora Técnica


IVAX ARGENTINA S.A.
ALFREDO WEBER
Apoderado

IF-2017-32649418-APN-DERM#ANMAT

TEVA



ORIGINAL

Las tienopiridinas inhiben la agregación de las plaquetas durante la vida útil de las mismas (7 a 10 días), y de esta manera la suspensión de una dosis no será útil para manejar un evento hemorrágico o el riesgo de hemorragia asociada con un procedimiento invasivo. Debido a que la vida media del metabolito activo de Prasugrel es breve relacionado con la vida útil de la plaqueta, puede ser posible restaurar la hemostasia administrando plaquetas exógenas; sin embargo, las transfusiones de plaquetas dentro de las 6 horas de la dosis de carga o dentro de las 4 horas de la dosis de mantenimiento pueden ser menos efectivas.

Hemorragia relacionada con la CRC

El riesgo de hemorragia es mayor en pacientes que reciben Prasugrel y son sometidos a una CRC. Si es posible, deberá discontinuarse la administración de Prasugrel por lo menos 7 días antes de una cirugía de revascularización miocárdica.

No debe iniciarse el tratamiento con Prasugrel en pacientes que probablemente deban ser sometidos a una CRC de urgencia. La hemorragia relacionada con CRC puede ser tratada con transfusión de productos sanguíneos, incluyendo glóbulos rojos y plaquetas; sin embargo, las transfusiones de plaquetas dentro de las 6 horas de la dosis de carga o dentro de las 4 horas de la dosis de mantenimiento pueden ser menos efectivas.

Interrupción del tratamiento con Prasugrel

Las tienopiridinas, incluyendo Prasugrel, deben ser discontinuadas frente a situaciones de hemorragia activa, cirugía programada, accidente cerebrovascular o AIT. La duración óptima de la terapia con tienopiridinas es desconocida. En pacientes que se someterán a una ICP y la colocación de un stent, la interrupción prematura de cualquier medicamento antiplaquetario, incluyendo las tienopiridinas, implica un riesgo mayor de trombosis del stent, IAM y muerte. Los pacientes que requieren una interrupción prematura del tratamiento con tienopiridinas tendrán un riesgo mayor de eventos cardíacos. Deberán evitarse fallas o interrupciones en la terapia, y si debieran discontinuarse las tienopiridinas temporalmente debido a eventos adversos, éstas deberán reiniciarse lo más pronto posible.

Púrpura trombocitopénica trombótica

Se ha informado púrpura trombocitopénica trombótica (PTT) con el uso de otras tienopiridinas, a veces después de una breve exposición (menor a 2 semanas). La PTT es una condición grave que puede ser mortal y requiere tratamiento urgente, incluyendo plasmaféresis. La PTT se caracteriza por trombocitopenia, anemia hemolítica microangiopática (esquistocitos o glóbulos rojos fragmentados que se observan en un frotis periférico), manifestaciones neurológicas, disfunción renal y fiebre.

Cirugía

Antes de someterse a cualquier intervención quirúrgica y antes de iniciar cualquier otro tratamiento, los pacientes deben informar a sus médicos y dentistas que están tomando Prasugrel. Si un paciente se va a someter a una intervención quirúrgica programada y no se desea un efecto antiagregante, el tratamiento con Corilum se debe suspender al menos 7 días antes de la intervención. Puede ocurrir un aumento en la frecuencia (por 3 veces) y en la gravedad de la hemorragia en pacientes sometidos a una cirugía IDAC en los 7 días siguientes a la interrupción del tratamiento con Prasugrel. Los beneficios y los riesgos de Prasugrel deben considerarse

IVAX ARGENTINA S.A.
ROSANA COLOMBO
FARMACÉUTICA
Directora Técnica

IVAX ARGENTINA S.A.
ALFREDO WEBER
Apoderado

IF-2017-32649418-APN-DERM#ANMAT

TEVA



ORIGINAL

cuidadosamente en aquellos pacientes en los que no se ha definido la anatomía coronaria y la cirugía IDAC urgente es una posibilidad.

Hipersensibilidad incluyendo angioedema

Las reacciones de hipersensibilidad incluyendo angioedema han sido notificadas en pacientes que están recibiendo Prasugrel, incluyendo pacientes con una historia previa de reacciones de hipersensibilidad a clopidogrel. Se aconseja el seguimiento de los signos de hipersensibilidad en pacientes con alergia conocida a las tienopiridinas.

Lactosa

Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, insuficiencia de lactasa de Lapp o malabsorción de glucosa o galactosa, no deben tomar Corilum.

PRECAUCIONES

Interacciones medicamentosas

Warfarina: La administración conjunta de Prasugrel y warfarina u otros anticoagulantes orales aumenta el riesgo de hemorragia.

Medicamentos antiinflamatorios no esteroideos: La administración conjunta de Prasugrel y AINEs (utilizados crónicamente) puede aumentar el riesgo de hemorragia.

Corilum puede administrarse de forma concomitante con medicamentos metabolizados por la enzima citocromo P450 (incluyendo estatinas), o medicamentos inductores o inhibidores de la enzima citocromo P450. Corilum también puede administrarse de forma concomitante con AAS, heparina, digoxina, y medicamentos que elevan el pH gástrico, incluyendo inhibidores de la bomba de protones y bloqueantes H2. Aunque no se han realizado estudios específicos de interacción, Prasugrel ha sido coadministrado en ensayos clínicos de fase 3 con heparina de bajo peso molecular, bivalirudina e inhibidores de la GP IIb/IIIa (no existe información disponible que haga referencia al tipo de inhibidor GP IIb/IIIa empleado) sin evidencia de interacciones adversas clínicamente significativas.

Otros medicamentos concomitantes:

Ácido acetilsalicílico:

Corilum puede administrarse de forma concomitante con ácido acetilsalicílico (AAS). Aunque es posible que se produzca una interacción farmacodinámica con AAS conduciendo a un aumento del riesgo de hemorragia, la demostración de la eficacia y seguridad de Prasugrel proviene de pacientes tratados de forma concomitante con AAS.

Heparina: Una dosis única administrada en inyección intravenosa en bolo de heparina no fraccionada (100 U/kg) no modificó de forma significativa la inhibición de la agregación plaquetaria mediada por Prasugrel. Asimismo, Prasugrel no modificó de forma significativa el efecto de la heparina sobre las medidas de la coagulación. Por lo tanto, ambos medicamentos pueden administrarse de forma concomitante. Es posible que se dé un incremento del riesgo de hemorragia cuando Corilum es coadministrado con heparina.

Estatinas: La atorvastatina (80 mg diarios) no modificó la farmacocinética de Prasugrel ni su inhibición de la agregación plaquetaria. Por lo tanto, no se prevé que las estatinas, que son sustratos del CYP3A, tengan un efecto sobre la farmacocinética de Prasugrel o sobre su inhibición de la agregación plaquetaria.

IVAX ARGENTINA S.A.
ROSANA COLOMBO
FARMACÉUTICA
Directora Técnica

IVAX ARGENTINA S.A.
ALFREDO WEBER
Apoderado

IF-2017-32649418-APN-DERM#ANMAT

ORIGINAL

Medicamentos que elevan el pH gástrico: La coadministración diaria de ranitidina (un bloqueante H₂) o lansoprazol (un inhibidor de la bomba de protones) no modificó el área bajo la curva (AUC) ni el T_{max} del metabolito activo de Prasugrel, pero disminuyó la C_{max} en un 14% y en un 29%, respectivamente. En un ensayo clínico de fase 3, Prasugrel se administró sin tener en cuenta la coadministración de un inhibidor de la bomba de protones o de un bloqueante H₂. La administración de una dosis de carga de Prasugrel de 60 mg sin una administración concomitante de inhibidores de la bomba de protones puede proporcionar un inicio de la actividad mucho más rápido.

Inhibidores del CYP3A: El Ketoconazol (400 mg diarios), un inhibidor potente y selectivo del CYP3A4 y CYP3A5, no afectó a la inhibición de la agregación plaquetaria mediada por Prasugrel o al AUC y T_{max} del metabolito activo de Prasugrel, pero disminuyó la C_{max} desde un 34% a un 46%. Por lo tanto, no se prevé que los inhibidores del CYP3A tales como antifúngicos azoles, inhibidores de la proteasa VIH, claritromicina, telitromicina, verapamilo, diltiazem, indinavir, ciprofloxacina y zumo de pomelo tengan un efecto significativo sobre la farmacocinética del metabolito activo.

Inductores de los citocromos P450: La rifampicina (600 mg diarios), un potente inductor del CYP3A y del CYP2B6, y un inductor del CYP2C9, CYP2C19 y del CYP2C8, no modificó de forma significativa la farmacocinética de Prasugrel. Por lo tanto, no se prevé que los inductores del CYP3A conocidos, tales como rifampicina, carbamacepina y otros inductores del citocromo P450, tengan un efecto significativo sobre la farmacocinética del metabolito activo.

Efectos de Corilum sobre otros medicamentos

Digoxina: Prasugrel no tiene ningún efecto clínicamente significativo sobre la farmacocinética de la digoxina.

Medicamentos metabolizados por el CYP2C9:

Prasugrel no inhibe el CYP2C9, ya que no afectó a la farmacocinética de la S-warfarina. Debido al potencial de aumento del riesgo de hemorragia, la warfarina y Corilum deben de coadministrarse con precaución.

Medicamentos metabolizados por el CYP2B6:

Prasugrel es un inhibidor débil del CYP2B6. En sujetos sanos, Prasugrel disminuyó la exposición a la hidroxibupropiona, un metabolito de la bupropiona mediado por el CYP2B6, en un 23%. Es probable que este efecto sea de interés clínico solamente cuando Prasugrel se coadministre con medicamentos para los que el CYP2B6 es la única vía metabólica y tengan un estrecho margen terapéutico (ej. ciclofosfamida, efavirenz).

Uso en poblaciones especiales

Embarazo

No hay estudios adecuados y controlados acerca del uso de Prasugrel en mujeres embarazadas. Los estudios de toxicología reproductiva y del desarrollo en ratas y conejos en dosis de hasta 30 veces las exposiciones terapéuticas recomendadas en humanos (basándose en las exposiciones

IVAX ARGENTINA S.A.
ROSANÁ COLOMBO
FARMACÉUTICA
Directora Técnica

IVAX ARGENTINA S.A.
ALFREDO WEBER
Apoderado

IF-2017-32649418-APN-DERM#ANMAT

TEVA



ORIGINAL

plasmáticas al metabolito mayor humano circulante) no revelaron evidencias de daño fetal; sin embargo, los estudios en animales no siempre son predictivos de la respuesta en humanos. Se debería utilizar Prasugrel durante el embarazo sólo si el beneficio potencial para la madre justifica el riesgo potencial para el feto.

Lactancia

Se desconoce si Prasugrel se excreta en la leche humana. Sin embargo se han encontrado metabolitos de Prasugrel en la leche de las ratas. Debido a que muchos medicamentos se excretan en la leche humana, debe usarse Prasugrel durante la lactancia sólo si el posible beneficio para la madre justifica el riesgo potencial para el lactante.

Uso pediátrico

No se ha establecido la seguridad y eficacia de Prasugrel en pacientes pediátricos.

Uso geriátrico

En estudios clínicos comparativos entre Prasugrel y clopidogrel, el riesgo de hemorragia aumentó con el avance de la edad en ambos grupos de tratamiento, aunque el riesgo relativo de hemorragia fue similar en todos los grupos de edades. Los pacientes de 75 años de edad o mayores que recibieron Prasugrel tuvieron un incremento del riesgo de eventos hemorrágicos fatales (1,0%) comparado con pacientes que recibieron clopidogrel (0,1%). En pacientes de 75 años de edad o mayores se observó hemorragia intracraneal sintomática en 7 pacientes (0,8%) que recibieron Prasugrel y en 3 pacientes (0,3%) que recibieron clopidogrel. Debido al aumento del riesgo de hemorragia y a que la efectividad en pacientes de 75 años de edad o mayores es incierta, en general no se recomienda el uso de Prasugrel en estos pacientes excepto en situaciones de alto riesgo (diabetes y antecedentes pasados de infarto del miocardio) en las que el beneficio del efecto de Prasugrel parece ser mayor y su empleo debe ser considerado (véase *Advertencias, Reacciones Adversas*).

Peso corporal bajo

La experiencia en estudios clínicos muestra que las personas con peso corporal menor a 60 kg tienen un riesgo mayor de hemorragia y una mayor exposición al metabolito activo del Prasugrel. Debe considerarse la reducción de la dosis de mantenimiento a 5 mg en pacientes con peso corporal menor de 60 kg. La eficacia y seguridad de la dosis de 5 mg no se ha estudiado prospectivamente.

Insuficiencia renal

No es necesario el ajuste de la dosis en pacientes con insuficiencia renal. Existe experiencia limitada en pacientes con enfermedad renal en etapa terminal.

Insuficiencia hepática

No es necesario el ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve a moderada (Clasificación Child-Pugh Clase A y B). No se ha estudiado la farmacocinética y farmacodinámica de Prasugrel en pacientes con enfermedad hepática grave, pero estos pacientes generalmente tienen por sí mismos un riesgo mayor de hemorragia.


IVAX ARGENTINA S.A.
ROSANA COLOMBO
FARMACÉUTICA
Directora Técnica


IVAX ARGENTINA S.A.
ALFREDO WEBER
Apoderado

IF-2017-32649418-APN-DERM#ANMAT

ORIGINAL

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Es esperable que la influencia de Prasugrel sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas sea nula o insignificante.

Estado metabólico

En personas sanas, pacientes con aterosclerosis estable y pacientes con síndrome coronario agudo que han recibido Prasugrel, no se observó un efecto importante de la variación genética en CYP2B6, CYP2C9, CYP2C19, o CYP3A5 sobre la farmacocinética del metabolito activo de Prasugrel o su efecto inhibitorio de la agregación plaquetaria.

Carcinogénesis, mutagénesis, alteraciones de la fertilidad

Carcinogénesis: No se observaron tumores relacionados con el compuesto en un estudio de 2 años de duración en ratas tratadas con Prasugrel en dosis orales de hasta 100 mg/kg/día (>100 veces la exposición terapéutica recomendada en humanos basándose en las exposiciones plasmáticas al metabolito humano circulante). Hubo un aumento en la incidencia de tumores (adenomas hepatocelulares) en ratones expuestos durante 2 años a dosis elevadas (>250 veces la exposición del metabolito humano).

Mutagénesis: Prasugrel no fue genotóxico en dos pruebas *in vitro* (prueba de mutación genética bacteriana Ames, ensayo de clastogenicidad en fibroblastos de hámster chinos), y en una prueba *in vivo* (prueba de micronúcleo a través del conducto intraperitoneal en ratones).

Alteraciones de la fertilidad: Prasugrel no tuvo efecto alguno en ratas macho y hembra en dosis orales de hasta 300 mg/kg/día (80 veces la exposición del metabolito mayor humano con una dosis diaria de 10 mg de Prasugrel).

REACCIONES ADVERSAS***Resumen del perfil de seguridad***

La seguridad en pacientes con síndrome coronario agudo sometidos a una ICP fue evaluada en un ensayo controlado con clopidogrel (TRITON) en el cual 6.741 pacientes fueron tratados con Prasugrel (dosis de carga de 60 mg y dosis de mantenimiento una vez al día de 10 mg) durante una mediana de 14,5 meses (5.802 pacientes fueron tratados durante más de 6 meses, 4.136 pacientes fueron tratados durante más de 1 año). La tasa de interrupción del medicamento en estudio debido a eventos adversos fue del 7,2% para Prasugrel y del 6,3% para clopidogrel. De éstos, la hemorragia fue la reacción adversa más frecuente que condujo a la interrupción del medicamento en estudio para ambos medicamentos (2,5% para Prasugrel y 1,4% para clopidogrel).

Hemorragia

Hemorragia no relacionada con la CRC: los índices generales de hemorragia mayor o menor no relacionados con la CRC fueron considerablemente mayores con Prasugrel que con clopidogrel, según se muestra en la Tabla 1.

Tabla 1: Hemorragia no relacionada con la CRC

| | Prasugrel (%) (N=6741) | Clopidogrel (%) (N=6716) | valor-p |
|-------------------------------|---------------------------|-----------------------------|---------|
| Hemorragia mayor o menor (ver | 4,5 | 3,4 | p=0,002 |

IVAX ARGENTINA S.A.
ROSANA COLOMBO
FARMACÉUTICA
Directora Técnica

IVAX ARGENTINA S.A.
ALFREDO WEBER
Apoderado

IF-2017-32649418-APN-DERM#ANMAT

ORIGINAL

| | | | |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|-----|---------|
| definiciones más abajo) | | | |
| Hemorragia mayor (sangrado evidente con disminución de la Hb \geq 5 gr/dL o hemorragia intracraneal) | 2,2 | 1,7 | p=0,029 |
| Con riesgo de vida | 1,3 | 0,8 | p=0,015 |
| Mortal | 0,3 | 0,1 | |
| Hemorragia intracraneal sintomática | 0,3 | 0,3 | |
| Requerimiento de inotrópicos | 0,3 | 0,1 | |
| Requerimiento de una intervención quirúrgica | 0,3 | 0,3 | |
| Requerimiento de transfusiones (\geq 4 unidades) | 0,7 | 0,5 | |
| Hemorragia menor (sangrado evidente con disminución de Hb \geq 3gr/dL y $<$ 5 gr/dL) | 2,4 | 1,9 | p=0,022 |

Los índices de hemorragia mayor o menor en pacientes con factores de riesgo vinculados a la edad (\geq 75 años) y el peso ($<$ 60 kg) se muestran en la Tabla 2.

Tabla 2: Índices de hemorragia no relacionada con la CRC por peso y edad

| | Mayor/menor | | Mortalidad | |
|---------------------|---------------|-----------------|---------------|-----------------|
| | Prasugrel (%) | Clopidogrel (%) | Prasugrel (%) | Clopidogrel (%) |
| Peso $<$ 60kg. | 10,1 | 6,5 | 0,0 | 0,3 |
| Peso \geq 60kg. | 4,2 | 3,3 | 0,3 | 0,1 |
| Edad $<$ 75 años | 3,8 | 2,9 | 0,2 | 0,1 |
| Edad \geq 75 años | 9,0 | 6,9 | 1,0 | 0,1 |

Hemorragia relacionada con la CRC: El índice de hemorragia mayor o menor relacionado con la CRC fue del 14,1% para el grupo Prasugrel y 4,5% para el grupo de clopidogrel (Tabla 3). El riesgo más elevado para la hemorragia en pacientes tratados con Prasugrel persistió hasta 7 días luego de la dosis más reciente del medicamento en estudio.

Tabla 3: Hemorragia relacionada con la CRC

| | Prasugrel (%) | Clopidogrel |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------|-------------|
| Hemorragia mayor o menor (ver definiciones más abajo) | 14,1 | 4,5 |
| Hemorragia mayor (sangrado evidente con disminución de la Hb \geq 5 gr/dL o hemorragia intracraneal) | 11,3 | 3,6 |
| Mortal | 0,9 | 0 |

IVAX ARGENTINA S.A.
ROSANA COLOMBO
FARMACÉUTICA
Directora Técnica

IVAX ARGENTINA S.A.
ALFREDO WEBER
Apoderado

IF-2017-32649418-APN-DERM#ANMAT

ORIGINAL

| | | |
|-----------------------------------------------------------------------------------------|-----|-----|
| Reintervención | 3,8 | 0,5 |
| Transfusión de ≥ 5 unidades | 6,6 | 2,2 |
| Hemorragia intracraneal | 0 | 0 |
| Hemorragia menor (sangrado evidente con disminución de Hb ≥ 3 gr/dL y < 5 gr/dL) | 2,8 | 0,9 |

Hemorragia informada como reacción adversa: Los eventos hemorrágicos informados como reacciones adversas en el estudio clínico comparativo entre Prasugrel y clopidogrel fueron, respectivamente: epistaxis (6,2%, 3,3%), hemorragia gastrointestinal (1,5%, 1,0%), hemoptisis (0,6%, 0,5%), hematoma subcutáneo (0,5%, 0,2%), hemorragia posterior al procedimiento (0,5%, 0,2%), hemorragia retroperitoneal (0,3%, 0,2%), y hemorragia retinal (0,0%, 0,1%).

Afecciones malignas

Durante el estudio clínico comparativo entre Prasugrel y clopidogrel se reportó el diagnóstico de nuevas afecciones neoplásicas malignas en el 1,6% y el 1,2% de los pacientes tratados con Prasugrel y clopidogrel, respectivamente. Los sitios que contribuyen a las diferencias fueron principalmente colon y pulmón. No es claro si estas observaciones están relacionadas de manera causal o son incidencias al azar.

Otros efectos adversos

Durante el estudio clínico comparativo entre Prasugrel y clopidogrel los eventos adversos comunes y los eventos adversos no hemorrágicos importantes fueron, para Prasugrel y clopidogrel, respectivamente: Trombocitopenia severa (0,06%, 0,04%), anemia (2,2%, 2,0%), función hepática anormal (0,22%, 0,27%), reacciones alérgicas (0,36%, 0,36%), y angioedema (0,06%, 0,04%). La Tabla 4 resume los eventos adversos informados en al menos el 2,5% de los pacientes.

Tabla 4: Eventos adversos no hemorrágicos emergentes del tratamiento e informados en al menos el 2,5% de los pacientes de cualquier grupo

| | Prasugrel (%) | Clopidogrel (%) |
|------------------------------------|---------------|-----------------|
| Hipertensión | 7,5 | 7,1 |
| Hipercolesterolemia/hiperlipidemia | 7,0 | 7,4 |
| Dolor de cabeza | 5,5 | 5,3 |
| Dolor de espalda | 5,0 | 4,5 |
| Disnea | 4,9 | 4,5 |
| Náusea | 4,6 | 4,3 |
| Mareos | 4,1 | 4,6 |
| Tos | 3,9 | 4,1 |
| Hipotensión | 3,9 | 3,8 |
| Fatiga | 3,7 | 4,8 |
| Dolor de pecho no cardíaco | 3,1 | 3,5 |
| Fibrilación auricular | 2,9 | 3,1 |
| Bradicardia | 2,9 | 2,4 |

IVAX ARGENTINA S.A.
ROSANA COLOMBO
FARMACÉUTICA
Directora Técnica

IVAX ARGENTINA S.A.
ALFREDO WEBER
Apoderado

IF-2017-32649418-APN-DERM#ANMAT

TEVA

ORIGINAL

| | | |
|-------------------------------------------------------|-----|-----|
| Leucopenia (< 4 x 10 ⁹ glóbulos blancos/L) | 2,8 | 3,5 |
| Rash | 2,8 | 2,4 |
| Pirexia | 2,7 | 2,2 |
| Edema periférico | 2,7 | 3,0 |
| Dolor en las extremidades | 2,6 | 2,6 |
| Diarrea | 2,3 | 2,6 |

SOBREDOSIFICACION

La sobredosis de Corilum puede provocar prolongación del tiempo de sangría y posteriores complicaciones hemorrágicas. No hay datos disponibles sobre la inversión del efecto farmacológico de Prasugrel; sin embargo, si se requiere una corrección rápida de la prolongación del tiempo de sangría, puede considerarse la transfusión de plaquetas y/u otros productos sanguíneos.

Signos y síntomas

La inhibición de la agregación de las plaquetas provocada por Prasugrel es rápida e irreversible, y persiste durante toda la vida de la plaqueta, y es improbable que aumente en el caso de sobredosis. En ratas se ha observado letalidad después de la administración de 2000 mg/kg. Los síntomas de toxicidad aguda en perros incluyen emesis, aumento en la fosfatasa alcalina en sangre y atrofia hepatocelular. Los síntomas de toxicidad aguda en ratas incluyeron midriasis, respiración irregular, disminución de la actividad locomotora, ptosis, paso tambaleante y lagrimeo.

Recomendaciones para el tratamiento específico

La transfusión de plaquetas puede restaurar la capacidad de coagulación. Es improbable que el metabolito activo del Prasugrel pueda ser removido mediante hemodiálisis.

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los centros de Toxicología: - Hospital de Pediatría Ricardo Gutierrez: (011) 4962-6666/2247 - Hospital A. Posadas: (011) 4654-6648 / 4658-7777.

CONSERVACION Y ALMACENAMIENTO

Conservar en su envase original a temperatura no mayor de 30°C y protegido de la humedad

PRESENTACIONES

CORILUM 5 mg: Envases con 14, 15, 28, 30, 56, 60, 500 y 1000 comprimidos recubiertos siendo estas dos últimas presentaciones exclusivas de uso hospitalario.

CORILUM 10 mg: Envases con 14, 15, 28, 30, 56, 60, 500 y 1000 comprimidos recubiertos siendo estas dos últimas presentaciones exclusivas de uso hospitalario.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

IVAX ARGENTINA S.A.
ROSANA COLOMBO
FARMACÉUTICA
Directora Técnica

IVAX ARGENTINA S.A.
ALFREDO WEBER
Apoderado

IF-2017-32649418-APN-DERM#ANMAT

TEVA



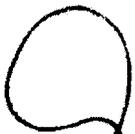
ORIGINAL

Certificado Nro. 55.616
IVAX Argentina S.A. - Suipacha 1111, piso 18
(C1008AAW) Ciudad Autónoma de Buenos Aires
Directora Técnica: Rosana B. Colombo (Farmacéutica)
Informes: Dpto. Médico (0800 - 6663342) - www.ivax.com.ar

MANTENGA LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Fecha de última revisión:

[Logo]


IVAX ARGENTINA S.A.
ROSANA COLOMBO
FARMACÉUTICA
Directora Técnica


IVAX ARGENTINA S.A.
ALFREDO WEBER
Apoderado
IF-2017-32649418-APN-DERM#ANMAT



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2017 - Año de las Energías Renovables

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número: IF-2017-32649418-APN-DERM#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Miércoles 13 de Diciembre de 2017

Referencia: prospectos 15595-17-5 certif 55616

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 14 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR, o=MINISTERIO DE MODERNIZACION,
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2017.12.13 14:49:59 -0300

Eduardo Vedovato
Técnico Profesional
Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología
Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA -
GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR,
o=MINISTERIO DE MODERNIZACION, ou=SECRETARIA DE
MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT
30715117564
Date: 2017.12.13 14:50:01 -0300

TEVA



ORIGINAL.

INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE

**CORILUM
PRASUGREL**
Comprimidos recubiertos

INDUSTRIA ARGENTINA

VENTA BAJO RECETA

FORMULA:

Cada comprimido recubierto contiene:

CORILUM® 5 mg: Prasugrel (como clorhidrato) 5 mg

CORILUM® 10 mg: Prasugrel (como clorhidrato) 10 mg

Excipientes: cellactose 80, celulosa microcristalina, almidón glicolato sódico, ácido cítrico anhidro, estearato de magnesio, opadry amb OY-B-28920 white, óxido de hierro rojo, óxido de hierro amarillo c.s.

Lea atentamente este prospecto antes de usar este medicamento y conserve el prospecto por si necesita leerlo nuevamente. Esta información no reemplaza la información brindada por su médico. Ante cualquier duda consulte a su médico.

Si presenta algún efecto adverso descrito o efecto adverso no reportado, **CONSULTE E INFORMESELO A SU MEDICO.**

Si se encuentra consumiendo otros medicamentos, **DEBE CONSULTAR E INFORMAR A SU MEDICO.**

Este medicamento ha sido prescripto solo para su problema médico actual. No lo recomiende a otras personas.

¿QUÉ ES Y PARA QUÉ SE UTILIZA ESTE MEDICAMENTO?

El principio activo de CORILUM es prasugrel, el cual pertenece a un grupo de medicamentos denominados antiagregantes plaquetarios. Las plaquetas son unas células muy pequeñas que circulan por la sangre. Cuando se daña un vaso sanguíneo, por ejemplo se corta, las plaquetas se agregan para ayudar a formar un coágulo sanguíneo (trombo). Por lo tanto, las plaquetas son esenciales para ayudar a detener la hemorragia. La formación de coágulos en vasos sanguíneos endurecidos, como por ejemplo las arterias, puede ser muy peligrosa ya que impiden el paso de la sangre, causando un ataque al corazón (infarto de miocardio), accidente cerebrovascular (ictus) o muerte. Los coágulos en arterias que llevan sangre al corazón pueden también reducir el aporte de sangre, causando angina inestable (un dolor torácico grave).

Corilum inhibe la agregación de las plaquetas, por lo que se reduce la posibilidad de formación de coágulos sanguíneos.

Si se le ha prescrito Corilum porque ha sufrido un infarto de miocardio o una angina inestable y ha sido tratado mediante un procedimiento para abrir las arterias obstruidas del corazón. Puede que le hayan colocado uno o más stents en la arteria obstruida o estrechada para reestablecer el flujo sanguíneo al corazón. Corilum reduce la posibilidad de padecer futuros infartos de miocardio o accidente cerebrovascular (ictus) o la posibilidad de morir debido a uno de estos eventos aterotrombóticos. Su médico también le puede prescribir ácido acetilsalicílico (p.ej. aspirina), otro agente antiplaquetario.

¿QUE ES LO QUE DEBO SABER ANTES DE TOMAR CORILUM Y DURANTE EL

IVAX ARGENTINA S.A.
ROSANA COLOMBO
FARMACÉUTICA
Directora Técnica

IVAX ARGENTINA S.A.
ALFREDO VIZCARRA
Apoderado
11-APN-DERM#ANMAT

TEVA



ORIGINAL

TRATAMIENTO?

No tome Corilum

- Si es alérgico (hipersensible) a prasugrel o a cualquiera de los demás componentes de Corilum. Se puede reconocer una reacción alérgica como una erupción cutánea, picor, hinchazón de la cara, hinchazón de los labios o dificultad respiratoria. Si esto le ha ocurrido, consulte con su médico **inmediatamente**.
- Si padece una enfermedad que le esté causando una hemorragia, como una hemorragia del estómago o de los intestinos.
- Si alguna vez ha padecido un accidente cerebrovascular o un ataque isquémico transitorio.
- Si sufre una enfermedad grave del hígado.

Antes de tomar CORILUM:

Consulte a su médico antes de empezar a tomar Corilum.

Consulte a su médico o farmacéutico antes de empezar a tomar Corilum si se encuentra en alguna de las situaciones descritas a continuación:

- Si tiene alto riesgo de sufrir una hemorragia porque:
 - - tenga 75 años o más. Su médico debe prescribirle una dosis diaria de 5 mg ya que los pacientes mayores de 75 años tienen un mayor riesgo de sufrir hemorragia
 - ha sufrido una herida grave recientemente
 - se ha sometido recientemente a una intervención quirúrgica (incluyendo algunos procedimientos dentales)
 - ha sufrido recientemente o de forma recurrente hemorragias de estómago o de intestinos (p.ej. una úlcera de estómago o pólipos en el colon)
 - pese menos de 60 kg. En este caso, su médico debe prescribirle una dosis diaria de 5 mg de Corilum
 - padece enfermedad del riñón o problemas moderados del hígado
 - esté usando otro tipo de medicamentos
 - tenga planeado someterse a una intervención quirúrgica (incluyendo algunos procedimientos dentales) en los próximos siete días. Su médico puede que le indique que suspenda temporalmente el tratamiento con Corilum debido a un aumento del riesgo de hemorragia.
- Si ha tenido reacciones alérgicas (hipersensibilidad) a clopidogrel o a cualquier otro agente antiplaquetario, por favor comuníquese a su médico antes de comenzar el tratamiento con Corilum. Si tras tomar Corilum, experimenta reacción alérgica que puede reconocer por la erupción, picor, hinchazón de cara, hinchazón de labios o dificultad para respirar, póngase en contacto **inmediatamente** con su médico.

Mientras toma CORILUM

Debe contactar con su médico inmediatamente si aparece una enfermedad llamada Púrpura Trombótica Trombocitopénica (o PTT). La PTT se asocia con fiebre y moretones (hematomas) debajo de la piel que aparecen como puntos rojos localizados, con o sin un cansancio extremo inexplicable, confusión, coloración amarillenta de la piel o de los ojos (ictericia).

IVAX ARGENTINA S.A.
ROSANA COLOMBO
FARMACEUTICA
Directora Técnica

IVAX ARGENTINA S.A.
ALFREDO WEBER
IP 2019-32648961-APN-DERM#ANMAT
Apoderado

TEVA



ORIGINAL

Niños y adolescentes

Corilum no se debe usar en niños ni en adolescentes menores de 18 años de edad.

Otros medicamentos y Corilum

Informe a su médico si está tomando, ha tomado recientemente o podría tener que tomar cualquier otro medicamento incluso los adquiridos sin receta, suplementos alimenticios y productos herbarios. Es especialmente importante que informe a su médico si está siendo tratado con clopidogrel (un agente antiplaquetario), warfarina (un anticoagulante), o "medicamentos antiinflamatorios no esteroideos" para el dolor y la fiebre (como ibuprofeno, naproxeno, etoricoxib). Si se administran junto con Corilum, estos medicamentos pueden aumentar el riesgo de hemorragia.

Use otros medicamentos mientras esté tomando Corilum, solamente si su médico le indica que puede hacerlo.

Embarazo y lactancia

Informe a su médico si se queda embarazada o está intentando quedarse embarazada mientras toma Corilum. Debe tomar Corilum solamente después de hablar con su médico acerca de los beneficios potenciales y de cualquier riesgo potencial que pueda causar al feto.

Si está embarazada o en período de lactancia, cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedarse embarazada, consulte con su médico o farmacéutico antes de utilizar este medicamento.

Conducción y uso de máquinas

No es probable que Corilum afecte a su capacidad para conducir y utilizar máquinas.

Corilum contiene lactosa.

Si su médico le ha indicado que padece una intolerancia a ciertos azúcares, consulte con él antes de tomar este medicamento.

¿CÓMO DEBO TOMAR CORILUM?

Siga exactamente las instrucciones de administración de este medicamento indicadas por su médico. En caso de duda, consulte de nuevo a su médico o farmacéutico.

La dosis habitual de Corilum es de 10 mg al día. Su tratamiento comenzará con una dosis única de 60 mg.

Si su peso es menor de 60 kg o tiene más de 75 años, la dosis es de 5 mg de Corilum al día.

Su médico también le puede indicar que tome ácido acetilsalicílico y la dosis exacta que debe tomar (normalmente está comprendida entre 75 mg y 325 mg al día).

Puede tomar Corilum con o sin alimentos. Tome su dosis todos los días aproximadamente a la misma hora. No rompa ni parta el comprimido.

Es importante que le indique a su médico, dentista y farmacéutico que está tomando Corilum.

Si toma más Corilum del que debe

IVAX ARGENTINA S.A.
ROSANA COLOMBO
FARMACÉUTICA
Directora Técnica

IVAX ARGENTINA S.A.
ALFREDO WEBER
IP 2017-52648961-APN-DERM#ANMAT
Apoderado

TEVA



ORIGINAL

Contacte con su médico u hospital directamente ya que puede tener riesgo de hemorragia excesiva. Debe mostrar a su médico el envase de Corilum.

Si olvidó tomar Corilum

Si olvidó tomar su dosis diaria pautaada, tome Corilum cuando se acuerde. Si olvida tomar su dosis durante un día entero, vuelva a tomar su dosis habitual de Corilum al día siguiente. No tome una dosis doble para compensar las dosis olvidadas.

Si interrumpe el tratamiento con Corilum

No interrumpa su tratamiento sin consultar a su médico, si interrumpe el tratamiento con Corilum demasiado pronto, el riesgo de sufrir un infarto de miocardio puede aumentar.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico o farmacéutico.

¿QUÉ DEBO HACER SI DEJO DE TOMAR UNA DOSIS?

Si ha olvidado una sola dosis, tómela tan pronto como se acuerde. Sin embargo, si es casi el momento de tomar su próxima dosis, no tome la dosis olvidada y tome su próxima dosis de la forma prescrita. No tome una dosis doble para compensar la dosis olvidada.

Si no está seguro o ha olvidado varias dosis informe a su médico.

Si interrumpe el tratamiento:

No deje de tomar su medicamento, a menos que su médico se lo indique.

Ante cualquier duda consulte a su médico.

¿QUÉ DEBO HACER EN CASO DE SOBREDOSIS?

Si ha tomado Corilum en cantidades superiores a las recomendadas por error, consulte con su médico en forma inmediata.

Los síntomas de sobredosificación o intoxicación varían sensiblemente de una persona a otra, según la edad, el peso y la respuesta individual al medicamento.

Concurra al Hospital más cercano o comuníquese a los centros de Toxicología: Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666/2247; Hospital Posadas: (011) 4654-6648 / 4658-7777.

¿CUÁLES SON LOS EFECTOS ADVERSOS QUE PUEDE TENER CORILUM?

Al igual que todos los medicamentos, Corilum puede tener efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

Contacte con su médico **inmediatamente** si experimenta cualquiera de los siguientes signos:

- Entumecimiento o debilitamiento repentino del brazo, pierna o cara, especialmente si sólo afecta a un lado del cuerpo.
- Confusión repentina, dificultad para hablar o entender a otras personas.
- Dificultad repentina para caminar o pérdida del equilibrio o de la coordinación.
- Mareo o dolor de cabeza grave repentinos sin causa conocida.

Todos ellos pueden ser signos de un accidente cerebrovascular. ~~El~~ accidente cerebrovascular

IVAX ARGENTINA S.A.
ROSANA COLOMBO
FARMACÉUTICA
Directora Técnica

IVAX ARGENTINA S.A.
ALFREDO WEBER
ApoDERADO
IP-2017-50648961-APN-DERM#ANMAT

TEVA



ORIGINAL

es un efecto adverso poco frecuente de Corilum en pacientes que no han sufrido nunca un accidente cerebrovascular o un ataque isquémico transitorio.

También debe contactar con su médico **inmediatamente** si nota cualquiera de los siguientes signos:

- Fiebre y moretones (hematomas) debajo de la piel que aparecen como puntos rojos localizados, con o sin un cansancio extremo inexplicable, confusión, coloración amarillenta de la piel o de los ojos (ictericia)
- Una erupción, picor o hinchazón de cara, hinchazón de labios/lengua, o dificultad para respirar. Estos pueden ser signos de una reacción alérgica.

Informe a su médico **rápidamente** si experimenta cualquiera de los siguientes signos:

- Sangre en orina.
- Hemorragia rectal, sangre en heces o heces negras.
- Hemorragia incontrolable, por ejemplo después de un corte.

Todos ellos pueden ser signos de hemorragia, el efecto adverso más frecuente con Corilum. Aunque poco frecuentes, las hemorragias graves pueden provocar la muerte.

Efectos adversos frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas)

- Hemorragia en el estómago o intestino
- Hemorragia en el lugar de inyección de la aguja
- Hemorragia nasal
- Erupción cutánea
- Pequeños hematomas rojos en la piel (equimosis)
- Sangre en orina
- Hematoma (hemorragia debajo de la piel en el lugar de inyección, o en un músculo, provocando hinchazón)
- Recuento bajo de hemoglobina o de glóbulos rojos (anemia)
- Moretones

Efectos adversos poco frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas)

- Reacción alérgica (erupción, picor, hinchazón de labios/lengua, o dificultad para respirar)
- Hemorragia espontánea del ojo, recto, encías o en el abdomen alrededor de los órganos internos
- Hemorragia después de cirugía
- Hemorragia al toser
- Sangre en heces

Efectos adversos raros (pueden afectar hasta 1 de cada 1.000 personas)

- Bajo recuento de plaquetas en sangre
- Hematoma subcutáneo (hemorragia debajo de la piel, provocando hinchazón)

Si considera que alguno de los efectos adversos que sufre es grave o si apareciera cualquier efecto adverso no mencionado en este prospecto, informe a su médico o farmacéutico.

"Ante cualquier inconveniente con el producto el paciente puede llenar la ficha que está en la Página Web de la ANMAT: <http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp> o llamar a ANMAT responde 0800-363-1234".

IVAX ARGENTINA S.A.
ROSANA COLOMBO
FARMACÉUTICA
Directora Técnica

IVAX ARGENTINA S.A.
ALFREDO WEBER
Apoderado
TF 2017-32648961-APN-DERM#ANMAT

TEVA



ORIGINAL

¿CÓMO DEBO CONSERVAR CORILUM?

Conservar en su envase original a temperatura no mayor de 30°C y protegido de la humedad.

PRESENTACIONES

CORILUM 5 mg: Envases con 14, 15, 28, 30, 56, 60, 500 y 1000 comprimidos recubiertos siendo estas dos últimas presentaciones exclusivas de uso hospitalario.

CORILUM 10 mg: Envases con 14, 15, 28, 30, 56, 60, 500 y 1000 comprimidos recubiertos siendo estas dos últimas presentaciones exclusivas de uso hospitalario.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado Nro. 55.616

IVAX Argentina S.A. - Suipacha 1111, piso 18

(C1008AAW) Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Directora Técnica: Rosana B. Colombo (Farmacéutica)

Informes: Dpto. Médico (0800 - 6663342) - www.ivax.com.ar

MANTENGA LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Fecha de última revisión:

[Logo]


IVAX ARGENTINA S.A.
ROSANA COLOMBO
FARMACÉUTICA
Directora Técnica


IVAX ARGENTINA S.A.
ALFREDO WEBER
Apoderado
IP-2017-32648901-APN-DERM#ANMAT



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2017 - Año de las Energías Renovables

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número: IF-2017-32648961-APN-DERM#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Miércoles 13 de Diciembre de 2017

Referencia: inf pacientes 15595-17-5 certif 55616

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 6 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR, o=MINISTERIO DE MODERNIZACION,
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2017.12.13 14:48:52 -03'00'

Eduardo Vedovato
Técnico Profesional
Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología
Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA -
GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR,
o=MINISTERIO DE MODERNIZACION, ou=SECRETARIA DE
MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT
30715117564
Date: 2017.12.13 14:48:53 -03'00'