



"2011 – Año del Trabajo Decente, la Salud y la Seguridad de los trabajadores"

Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.7.

DISPOSICIÓN N° **3122**

BUENOS AIRES, 02 MAY 2011

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-004890-11-4 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma LABORATORIOS PHOENIX S.A.I.C.F., solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos para la Especialidad Medicinal denominada NEFAGREL / PRASUGREL, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 5mg – 10mg, aprobada por Certificado N° 55.193.

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.

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.



"2011 – Año del Trabajo Decente, la Salud y la Seguridad de los trabajadores"

*Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.*

DISPOSICIÓN N° **3122**

Que a fojas 91 obra el informe técnico favorable de la Dirección de Evaluación de Medicamentos.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por los Decretos Nros.: 1.490/92 y 425/10.

Por ello:

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

DISPONE:

ARTICULO 1º. - Autorízase el cambio de prospectos presentado para la Especialidad Medicinal denominada NEFAGREL / PRASUGREL, aprobada por Certificado N° 55.193 y Disposición N° 4803/09, propiedad de la firma LABORATORIOS PHOENIX S.A.I.C.F., cuyos textos constan de fojas 6 a 16, 17 a 27 y 28 a 38.

ARTICULO 2º. - Sustitúyase en el Anexo II de la Disposición autorizante ANMAT N° 4803/09 los prospectos autorizados por las fojas 6 a 16, de las aprobadas en el artículo 1º, los que integrarán en el Anexo I de la presente.

ARTICULO 3º. - Acéptase el texto del Anexo de Autorización de modificaciones el cual pasa a formar parte integrante de la presente



"2011 – Año del Trabajo Decente, la Salud y la Seguridad de los trabajadores"

Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

DISPOSICIÓN N° 3122

disposición y el que deberá agregarse al Certificado N° 55.193 en los términos de la Disposición ANMAT N° 6077/97.

ARTICULO 4º. - Regístrese; gírese a la Coordinación de Informática a los efectos de su inclusión en el legajo electrónico, por Mesa de Entradas notifíquese al interesado, gírese al Departamento de Registro para que efectúe la agregación del Anexo de modificaciones al certificado original y entrega de la copia autenticada de la presente Disposición. Cumplido, archívese PERMANENTE.

EXPEDIENTE N° 1-0047-0000-004890-11-4

DISPOSICION N° 3122

js

W. Orsingher
Dr. OTTO A. ORSINGER
SUB-INTERVENTOR
A.N.M.A.T.



"2011 – Año del Trabajo Decente, la Salud y la Seguridad de los trabajadores"

Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

ANEXO DE AUTORIZACIÓN DE MODIFICACIONES

El Interventor de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), autorizó mediante Disposición N°.....**3122**..... a los efectos de su anexo en el Certificado de Autorización de Especialidad Medicinal N° 55.193 y de acuerdo a lo solicitado por la firma LABORATORIOS PHOENIX S.A.I.C.F., del producto inscripto en el registro de Especialidades Medicinales (REM) bajo:

Nombre comercial / Genérico/s: NEFAGREL / PRASUGREL, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 5mg – 10mg.-

Disposición Autorizante de la Especialidad Medicinal N° 4803/09.-

Tramitado por expediente N° 1-47-0000-010283-09-6.-

DATO A MODIFICAR	DATO AUTORIZADO HASTA LA FECHA	MODIFICACION AUTORIZADA
Prospectos.	Anexo de Disposición N° 4803/09.-	Prospectos de fs. 6 a 16, 17 a 27 y 28 a 38, corresponde desglosar de fs. 6 a 16.-

El presente sólo tiene valor probatorio anexo al certificado de Autorización antes mencionado.



"2011 – Año del Trabajo Decente, la Salud y la Seguridad de los trabajadores"

Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

Se extiende el presente Anexo de Autorización de Modificaciones del REM a la firma LABORATORIOS PHOENIX S.A.I.C.F., Titular del Certificado de Autorización N° 55.193 en la Ciudad de Buenos Aires, a los días.....,del mes de.....02 MAY 2011.....de 2011

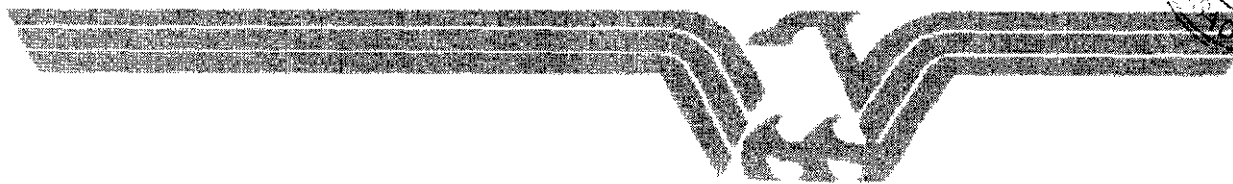
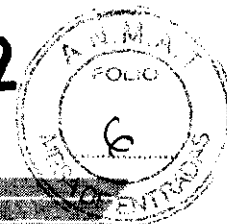
Expediente N° 1-0047-0000-004890-11-4

DISPOSICIÓN N°

3 1 2 2

js


Dr. OTTO A. ORSINGER
SUB-INTERVENTOR
A.N.M.A.T.



PHOENIX

PROYECTO DE PROSPECTO

**NEFAGREL
PRASUGREL**
Comprimidos recubiertos

Industria Argentina
Venta bajo receta

Fórmula

Cada comprimido recubierto de NEFAGREL de 5 mg contiene:

Prasugrel clorhidrato 5,49 mg (equivalente a 5 mg de Prasugrel base)

Excipientes: estearato de magnesio 2,20 mg, hidroxipropilmetilcelulosa 11,00 mg, croscarmelosa sódica 6,60 mg, celulosa microcristalina 33,00 mg, óxido de hierro amarillo 0,21 mg, opadry 6,60 mg, manitol 161,71 mg.

Cada comprimido recubierto de NEFAGREL de 10 mg contiene:

Prasugrel clorhidrato 10,98 mg (equivalente a 10 mg de Prasugrel base)

Excipientes: estearato de magnesio 2,20 mg, hidroxipropilmetilcelulosa 11,00 mg, croscarmelosa sódica 6,60 mg, celulosa microcristalina 33,00 mg, óxido de hierro rojo 0,03 mg, óxido de hierro amarillo 0,21 mg, opadry 6,60 mg, manitol 156,22 mg.

Acción Terapéutica

Antitrombótico, antiplaquetario.

Código ATC: B01AC22.

Indicaciones

NEFAGREL coadministrado con ácido acetilsalicílico (AAS), está indicado para la prevención de eventos aterotrombóticos en pacientes con síndrome coronario agudo (por ejemplo: angina inestable, infarto del miocardio sin elevación del ST o infarto de miocardio con elevación del ST) sometidos a una intervención coronaria percutánea (ICP) primaria.

Propiedades farmacológicas

Acción farmacológica

Farmacodinamia

Prasugrel es un inhibidor de la activación y agregación plaquetaria a través de la ligadura irreversible de su metabolito activo a la clase P2Y₁₂ de los receptores de ADP (adenosina bifosfato) de las plaquetas. Puesto que las plaquetas participan en el inicio y/o evolución de las complicaciones trombóticas de la enfermedad aterosclerótica, la inhibición de la función plaquetaria puede resultar en la reducción del porcentaje de eventos cardiovasculares tales como muerte, infarto de miocardio o accidente cerebrovascular.

Después de una dosis de carga de 60 mg de prasugrel, la inhibición de la agregación plaquetaria inducida por ADP ocurre a los 15 minutos con 5 µM de ADP y 30 minutos con 20 µM de ADP. La máxima inhibición con prasugrel de la agregación plaquetaria inducida con ADP es 83% con 5 µM de ADP y 79% con 20 µM de ADP, en ambos casos en 89% de sujetos sanos y pacientes con aterosclerosis estable alcanzando un mínimo de 50% de inhibición de agregación plaquetaria por

Laboratorios Phoenix S.A.I.C.F.
María Victoria Larraque
Co-Directora Técnica / MP, 15571
APODERADA

PHOENIX

hora. La inhibición de la agregación plaquetaria mediada por prasugrel exhibió una variabilidad baja entre sujetos de un 12% e intraindividual de un 9% con 5 μM y 20 μM de ADP. La inhibición promedio de la agregación plaquetaria en estado estable fue 74% y 69% respectivamente para 5 μM de ADP y 20 μM de ADP, y fue alcanzada después de 3 a 5 días de la administración de una dosis de mantenimiento de 10 mg de prasugrel precedida de una dosis de carga de 60 mg. Más del 98% de los sujetos tuvieron una inhibición de la agregación plaquetaria $\geq 20\%$ durante la dosis de mantenimiento.

La agregación plaquetaria retornó gradualmente a los valores basales 7 a 9 días después de una sola dosis de carga de 60 mg de prasugrel y a los 5 días siguientes a la discontinuación de la dosis de mantenimiento.

Farmacocinética

Prasugrel es una prodroga rápidamente metabolizada *in vivo* a un metabolito activo y a metabolitos inactivos. El área bajo la curva (ABC) tiene una variabilidad moderada a baja entre sujetos (27%) e intraindividual (19%). La farmacocinética de prasugrel fue similar en sujetos sanos, pacientes con aterosclerosis estable y pacientes sometidos a intervención coronaria percutánea.

Absorción

La absorción y el metabolismo de prasugrel son rápidos, con una concentración plasmática pico ($C_{\text{máx}}$) del metabolito activo que aparece en aproximadamente 30 minutos. La exposición del metabolito activo (ABC) aumenta en forma proporcional por encima del rango de dosis terapéutica. En un estudio en sujetos sanos, el ABC del metabolito activo no fue afectada por alimentos ricos en grasas y calorías, pero la $C_{\text{máx}}$ se disminuyó en 49% y el tiempo para alcanzar la $C_{\text{máx}}$ ($T_{\text{máx}}$) se incrementó de 0,5 a 1,5 horas. Prasugrel puede ser administrado independientemente de las comidas; sin embargo, la administración de una dosis de carga de prasugrel en una situación de ayunas puede producir un comienzo de acción más rápido.

Distribución

La ligadura del metabolito activo a la albúmina sérica humana (4% solución tamponada) fue de 98%.

Metabolismo

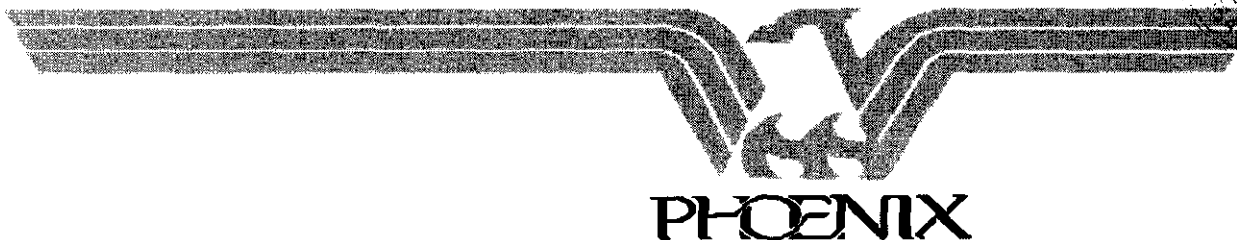
Prasugrel no se detecta en plasma luego de la administración oral. Es rápidamente hidrolizado a una tiolactona en el intestino, donde se convierte en metabolito activo mediante un único paso de metabolismo por citocromo P450, primariamente por CYP3A4 y CYP2B6 y en un grado menor por CYP2C9 y CYP2C19. El metabolismo activo se metaboliza posteriormente a dos compuestos inactivos por S-metilación o conjugación con cisteína.

En sujetos sanos, en pacientes con aterosclerosis estable y pacientes con síndrome coronario agudo (SCA) que recibieron prasugrel, no hubo un efecto relevante en la variación genética en CYP3A5, CYP2B6, CYP2C9 o CYP2C19 en la farmacocinética de prasugrel o en la inhibición de la agregación plaquetaria.

Eliminación

Aproximadamente el 68% de la dosis de prasugrel se excreta en la orina y el 27% en heces, como metabolitos inactivos. El metabolito activo tiene una vida media de eliminación de alrededor de 7,4 horas (rango 2 a 15 horas).

Laboratorios Phoenix S.A.I.C.F.
 María Victoria Barragán
 Co-Directora Técnica / MP. 15574
 APODERADA



Características en grupos especiales de pacientes

Pacientes de edad avanzada

La edad no tuvo un efecto significativo en la farmacocinética de prasugrel o en la inhibición de la agregación plaquetaria.

En grandes estudios clínicos de Fase 3 la media de exposición estimada (ABC) del metabolito activo fue un 19% mayor en los pacientes de edad muy avanzada (≥ 75 años de edad) comparados con pacientes menores de 75 años de edad.

Prasugrel deberá ser usado con cuidado en pacientes ≥ 75 años de edad debido al riesgo potencial de hemorragias en esta población.

Trastornos hepáticos

No es necesario ajuste de dosis en pacientes con deterioro de la función hepática leve a moderada (clase A y B clasificación Child-Pugh). La farmacocinética de prasugrel y la inhibición de la agregación plaquetaria fue similar en sujetos con deterioro de la función hepática leve a moderada comparada con sujetos sanos. La farmacocinética y farmacodinamia de prasugrel en pacientes con deterioro hepático severo no ha sido estudiada. Prasugrel no debe ser usado en pacientes con insuficiencia hepática severa.

Insuficiencia renal

No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal, incluyendo aquellos con enfermedad renal en fase terminal. La farmacocinética de prasugrel y su inhibición de la agregación plaquetaria fue similar en pacientes con deterioro renal moderado (clearance de creatinina $30 \text{ a } \leq 50 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) y en sujetos sanos. La inhibición de la agregación plaquetaria mediada con prasugrel fue similar en pacientes con enfermedad renal en estado terminal que requirieron hemodiálisis comparado con sujetos sanos, aunque la $C_{\text{máx}}$ y ABC del metabolito activo disminuyó 51% y 42%, respectivamente, en pacientes con enfermedad renal terminal.

Peso corporal

La exposición media (ABC) del metabolito activo de prasugrel es de aproximadamente 30 a 40% superior en sujetos sanos con peso corporal $< 60 \text{ kg}$ comparada con aquellos que pesan $\geq 60 \text{ kg}$. Prasugrel deberá usarse con cuidado en pacientes con peso corporal $< 60 \text{ kg}$ debido al riesgo potencial de hemorragia en esta población.

Raza

En estudios clínicos farmacológicos, luego de los ajustes por peso corporal, el ABC del metabolito activo fue aproximadamente 19% superior en sujetos chinos, japoneses y coreanos en comparación con los caucásicos, predominantemente relacionado a una exposición superior en sujetos asiáticos $< 60 \text{ kg}$. No hay diferencias de exposición entre los sujetos chinos, japoneses y coreanos. La exposición en sujetos descendientes de africanos o hispanos es comparable con la de los caucásicos. No se recomienda el ajuste de dosis basado sólo en la raza.

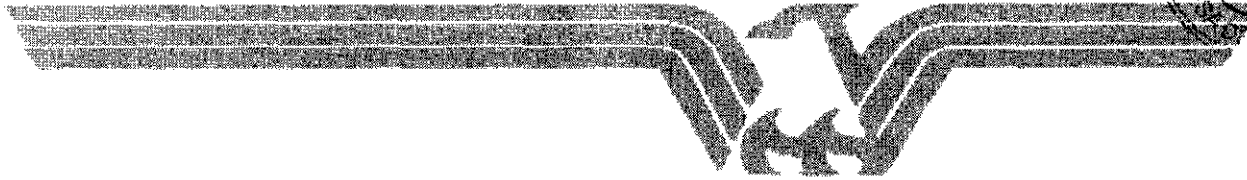
Género

En sujetos sanos y pacientes, la farmacocinética de prasugrel es similar entre hombres y mujeres.

Niños y adolescentes

La farmacocinética y farmacodinamia de prasugrel no ha sido evaluada en la población pediátrica.

Laboratorios Phoenix S.A.I.C.F.
 María Victoria Larrague
 Co-Directora Técnica / MP. 15571
 APODERADA

**PHOENIX****Posología y modo de administración*****Adultos***

El tratamiento con NEFAGREL debe comenzarse con una dosis inicial de carga de 60 mg y luego continuar con 10 mg una vez al día. Los pacientes que toman NEFAGREL deben también tomar AAS diariamente (75 mg a 325 mg).

En pacientes con síndrome coronario agudo, que son tratados mediante una ICP, la discontinuación prematura de cualquier agente antiplaquetario, incluido NEFAGREL, 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 indicado discontinuar el tratamiento con NEFAGREL.

Pacientes ≥ 75 años

Generalmente no se recomienda la utilización de NEFAGREL en pacientes de 75 años o más. Si, luego de una evaluación individual del beneficio/riesgo realizada por el médico tratante, el tratamiento se considera necesario en este grupo etario, luego de la dosis inicial de carga de 60 mg se debe prescribir una dosis de mantenimiento reducida de 5 mg. Los pacientes de 75 años o más tienen una mayor predisposición a hemorragias y están más expuestos a la actividad del metabolito activo de prasugrel. La evidencia para la dosis de 5 mg se basa sólo en los análisis de farmacodinamia y farmacocinética. Actualmente no existe información clínica sobre la seguridad de esta dosis en pacientes de 75 años o más.

Pacientes con un peso menor de 60 kg

Se debe administrar NEFAGREL como una dosis inicial de carga de 60 mg y luego continuar con una dosis diaria única de 5 mg. No se recomienda la dosis de mantenimiento de 10 mg. Esto se debe a que se incrementa la exposición al metabolito activo de prasugrel, predisponiendo a un riesgo incrementado de hemorragia en estos pacientes. No se ha evaluado de manera prospectiva la eficacia y la seguridad de la dosis de 5 mg.

Insuficiencia renal

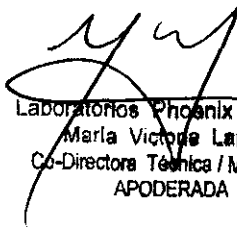
No se necesita un ajuste de dosis en los pacientes con insuficiencia renal, incluyendo los pacientes con enfermedad renal en su fase terminal. La experiencia terapéutica en pacientes con insuficiencia renal es limitada.

Insuficiencia hepática

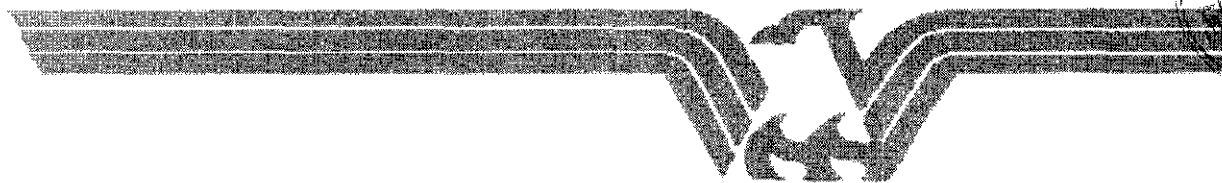
No se necesita un ajuste de dosis en sujetos con trastorno hepático de leve a moderado (clase A y B de clasificación de Child-Pugh). Existe experiencia terapéutica limitada en pacientes con disfunción hepática de leve a moderada.

Niños y adolescentes

No se recomienda la utilización de NEFAGREL en niños de menos de 18 años debido a la falta de información sobre su seguridad y eficacia.



Laboratorios Phoenix S.A.I.C.F.
María Victoria Larrague
Co-Directora Técnica / MP. 15571
APODERADA



PHOENIX

Modo de administración

NEFAGREL podrá administrarse con o sin alimentos. La administración de la dosis de carga de 60 mg de prasugrel en ayunas puede proporcionar un más rápido inicio de acción. No aplastar o romper el comprimido.

Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o a cualquiera de sus excipientes.
Hemorragia activa patológica.
Historia de accidente cerebrovascular o ataque isquémico transitorio.
Insuficiencia hepática grave (clase C clasificación Child-Pugh).

Precauciones y advertencias

Riesgo de hemorragia

Durante la evaluación clínica del fármaco, se excluyeron pacientes que presentaban un riesgo aumentado de hemorragia, anemia, trombocitopenia e historia de hallazgos patológicos intracraneales. Los pacientes con síndromes coronarios agudos sometidos a una ICP tratados con prasugrel y AAS mostraron un riesgo incrementado de hemorragia mayor y menor de acuerdo con el sistema de clasificación TIMI (Trombólisis en el infarto de miocardio, por sus siglas en inglés). Por lo tanto, la utilización de prasugrel en pacientes con riesgo incrementado de hemorragias debe sólo considerarse cuando los beneficios en términos de prevención de eventos isquémicos superen el riesgo de hemorragias severas. Esta consideración se aplica especialmente para pacientes:

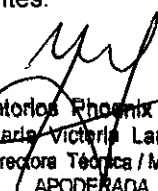
- ≥ 75 años de edad.
- Con una propensión al sangrado (por ej. debido a un trauma reciente, cirugía reciente, hemorragias gastrointestinales recurrentes o recientes, o úlcera péptica activa).
- Con un peso menor a 60 kg. No se recomienda en estos pacientes la dosis de mantenimiento de 10 mg. Debe utilizarse una dosis de mantenimiento de 5 mg.
- Con administración concomitante de medicamentos que pueden incrementar el riesgo de hemorragias, incluyendo anticoagulantes orales, clopidogrel, antiinflamatorios no esteroides (AINEs) y fibrinolíticos.

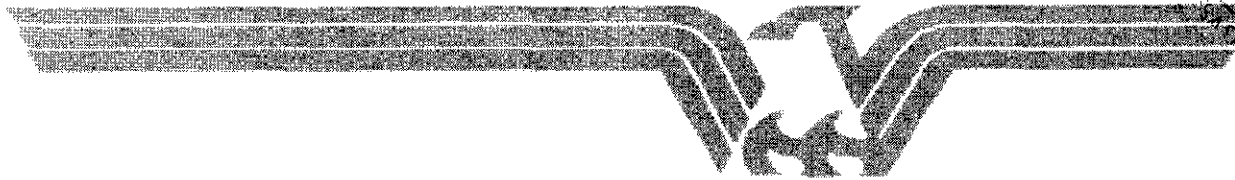
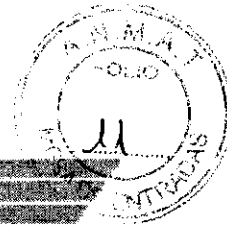
Puede ser apropiada la transfusión de plaquetas en pacientes con hemorragia activa en los que se requiere inversión de los efectos farmacológicos de prasugrel.

No se recomienda la utilización de prasugrel en pacientes de 75 años o más y únicamente debe administrarse con precaución después de que el médico que recete el medicamento, tras realizar una evaluación minuciosa del beneficio/riesgo individual, indique que los beneficios en términos de prevención de eventos isquémicos son mayores que el riesgo de hemorragias severas. Durante la evaluación clínica de prasugrel, los pacientes mayores de 75 años tuvieron un riesgo mayor de hemorragia, incluyendo hemorragias fatales, comparado con los pacientes menores de esta edad. Si se les indica prasugrel debe utilizarse una dosis menor de mantenimiento de 5 mg. No se recomienda la administración de una dosis de mantenimiento de 10 mg.

La experiencia terapéutica con prasugrel es limitada en pacientes con insuficiencia renal y en pacientes con insuficiencia hepática moderada. Estos pacientes pueden tener un riesgo incrementado de hemorragia. Por lo tanto, prasugrel debe utilizarse con precaución en estos pacientes.

La experiencia terapéutica con prasugrel es limitada con pacientes asiáticos. Por lo tanto, prasugrel debe utilizarse con cuidado en estos pacientes.


 Laboratorios Phoenix S.A.I.C.F.
 María Victoria Larraque
 Co-Directora Técnica / MP. 15571
 APODERADA



PHOENIX

Se debe comunicar a los pacientes bajo tratamiento con prasugrel en combinación con AAS, que puede tomar más tiempo que lo usual detener una hemorragia y que deben notificar al médico de cualquier hemorragia.

Cirugía

Se debe aconsejar a los pacientes que informen a sus médicos y dentistas que están tomando prasugrel antes que se programe una cirugía y antes de tomar cualquier medicamento. Si un paciente va a tener una cirugía programada y no se desea un efecto antiplaquetario, se debe discontinuar prasugrel al menos 7 días antes de la cirugía. Puede ocurrir un incremento de la frecuencia (por 3 veces) y severidad de la hemorragia en pacientes sometidos a una cirugía de injerto de bypass de las arterias coronarias dentro de los 7 días de la discontinuación de prasugrel. Los beneficios y los riesgos de prasugrel deben considerarse cuidadosamente en pacientes en los cuales la anatomía coronaria no ha sido definida y una cirugía de revascularización miocárdica urgente es una posibilidad.

Púrpura trombótica trombocitopénica (PTT)

Se ha informado la aparición de PTT con el uso de otras tienopiridinas. La PTT es una condición seria que requiere tratamiento inmediato. No se han asociado casos de PTT con prasugrel en los estudios clínicos.

Interacciones medicamentosas

Warfarina:

No se ha estudiado la administración concomitante de prasugrel con los derivados cumarínicos distintos de la warfarina. Debido al posible al riesgo de hemorragia, warfarina (u otros derivados de la cumarina) y prasugrel deben coadministrarse con precaución.

Drogas antiinflamatorias no esteroideas (AINEs):


No se ha estudiado la administración concomitante crónica con AINEs. Debido al incremento del riesgo de hemorragia, el uso crónico de AINEs (incluyendo los inhibidores de la COX-2) y prasugrel deben coadministrarse con precaución.

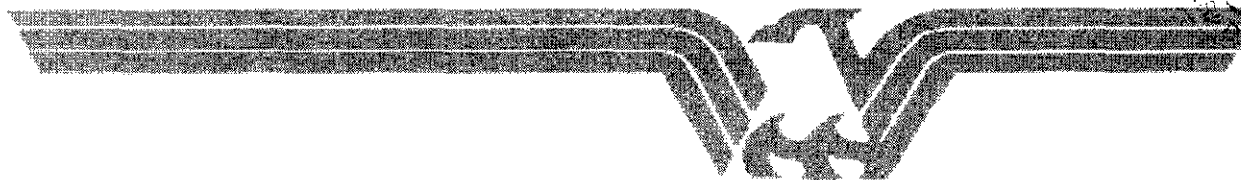
Prasugrel puede coadministrarse con medicamentos metabolizados por las enzimas del citocromo P450 (incluyendo las estatinas), o medicamentos que son inductores o inhibidores de las enzimas del citocromo P450. Prasugrel se puede administrar concomitantemente con AAS, heparina, digoxina, y medicamentos que elevan el pH gástrico, incluyendo inhibidores de la bomba de protones y bloqueantes H₂. Aunque no se han realizado estudios específicos de interacción, tampoco se han observado interacciones con el uso de prasugrel 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).

Efectos de otros medicamentos sobre prasugrel

Ácido acetilsalicílico:

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


 Laboratorios Phoenix S.A.I.C.F.
 María Victoria Larrague
 Co-Directora Técnica / MP. 15571
 APODERADA



PHOENIX

Heparina:

Una dosis única administrada en inyección intravenosa en bolo de heparina no fraccionada (100 U/kg) no modificó significativamente la inhibición de la agregación plaquetaria mediada por prasugrel. Además, prasugrel no modificó de forma significativa el efecto de la heparina sobre las medidas de la coagulación. Por lo tanto, ambos medicamentos pueden administrarse concomitantemente. Puede darse un incremento del riesgo de hemorragia cuando prasugrel es coadministrado con heparina.

Estatinas:

La atorvastatina (80 mg diarios) no modificó la farmacocinética de prasugrel ni la 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 la inhibición de la agregación plaquetaria.

Medicamentos que elevan el pH gástrico:

La coadministración diaria de ranitidina (un bloqueante H_2) o lansoprazol (un inhibidor de la bomba de protones) no modificó el ABC ni el $T_{m\acute{a}x}$ del metabolito activo de prasugrel, pero disminuyó la $C_{m\acute{a}x}$ en un 14% y en un 29%, respectivamente.

Prasugrel fue administrado en un estudio clínico sin tener en cuenta la coadministración de un inhibidor de la bomba de protones o bloqueantes H_2 .

La administración de una dosis inicial de carga de 60 mg sin la administración concomitante de inhibidores de la bomba de protones puede facilitar un inicio de la actividad 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 el ABC y $T_{m\acute{a}x}$ del metabolito activo de prasugrel, pero disminuyó la $C_{m\acute{a}x}$ desde un 34% a un 46%. Por lo tanto, no se espera que los inhibidores del CYP3A tales como antifúngicos azoles, inhibidores de la proteasa VIH, claritromicina, telitromicina, verapamilo, diltiazem, indinavir, ciprofloxacino y jugo de pomelo tengan un efecto significativo sobre la farmacocinética del metabolito activo.

Inductores de los citocromos P450:

La rifampicina (600 mg diarios), un inductor potente del CYP3A y del CYP2B6 y un inductor del CYP2C9, CYP2C19 y del CYP2C8, no modificó significativamente la farmacocinética de prasugrel. Por lo tanto, no se espera que los inductores del CYP3A conocidos, como rifampicina, carbamacepina y otros inductores del citocromo P450, tengan un efecto significativo sobre la farmacocinética del metabolito activo.

Efectos de prasugrel en otros medicamentos

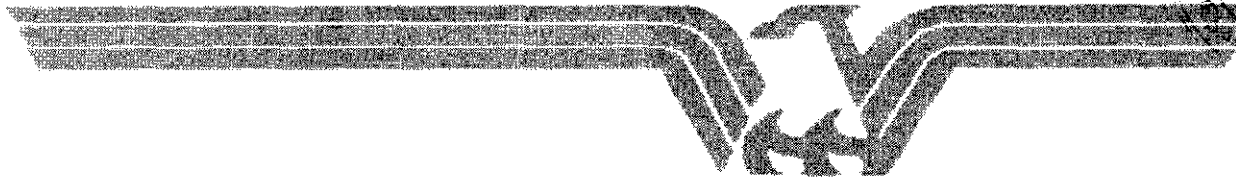
Digoxina:

Prasugrel no tiene efectos clínicamente significativos sobre la farmacocinética de la digoxina.

Medicamentos metabolizados por el CYP2C9:

Prasugrel no inhibió el CYP2C9, ya que no afectó a la farmacocinética de la S-warfarina. Debido al potencial de riesgo aumentado de hemorragia, la warfarina y prasugrel deben coadministrarse con precaución.

Laboratorios Phoenix S.A.I.C.F.
María Victoria Larrague
Co-Directora Técnica / MP. 15571
APODERADA



PHOENIX

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 margen terapéutico estrecho (por ej. ciclofosfamida, efavirenz).

Efectos sobre la capacidad para utilizar o manejar maquinaria

No se han realizado estudios de los efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas. Es posible que la influencia de prasugrel sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas sea nula o insignificante.

Embarazo

No se han llevado a cabo estudios clínicos en mujeres embarazadas o en mujeres que están amamantando. Los estudios en animales no indican efectos perjudiciales directos sobre el embarazo, desarrollo embrional/fetal, parto o desarrollo postnatal. Debido a que los estudios de reproducción en animales no son siempre predictivos de una respuesta en humanos, prasugrel debe utilizarse únicamente durante el embarazo siempre que el beneficio potencial para la madre justifique el riesgo potencial para el feto. Se desconoce si prasugrel se excreta en la leche materna humana. Los estudios en animales han demostrado que prasugrel se excreta en la leche materna. No se recomienda el uso de prasugrel durante el período de lactancia ya que se desconoce si se excreta en la leche materna.

Prasugrel no tiene ningún efecto sobre la fertilidad de las ratas macho y ratas hembra a dosis orales de exposiciones de hasta 240 veces la dosis de mantenimiento humana diaria recomendada (basadas en mg/m^2).

Datos preclínicos sobre seguridad

Los datos preclínicos no muestran riesgos especiales para los seres humanos según los estudios realizados de seguridad farmacológica, toxicidad de dosis repetidas, genotoxicidad, potencial carcinogénico o toxicidad reproductiva.

En estudios preclínicos se observaron efectos sólo con exposiciones consideradas altamente superiores a las de uso en humanos, lo que indica poca relevancia clínica.

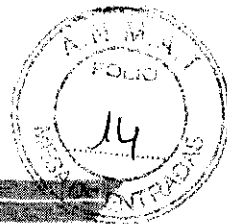
Estudios toxicológicos de desarrollo embriofetal en ratas y conejos no mostraron evidencia de malformaciones debido a prasugrel. A una dosis muy alta (> 240 veces la dosis diaria recomendada de mantenimiento en humanos en base a mg/m^2) que causó efectos sobre el peso corporal materno y/o consumo de alimentos, hubo una ligera disminución del peso corporal en los hijos (en relación a los controles).

En estudios en ratas pre y post natal, el tratamiento de la madre no tuvo ningún efecto sobre el desarrollo o el comportamiento reproductivo de las crías a dosis de hasta una exposición de 240 veces la dosis diaria recomendada de mantenimiento en humanos (en base a mg/m^2).

En un estudio en ratas de 2 años de duración no se evidenciaron tumores relacionados a prasugrel con exposiciones superiores a 75 veces la exposición terapéutica recomendada en humanos (sobre la base de la exposición del plasma al activo y los principales metabolitos circulantes humanos).

Se ha producido un aumento en la incidencia de tumores (Adenoma hepatocelular) en ratones expuestos durante 2 años a dosis elevadas (> 75 veces la exposición humana), pero se consideró secundaria por inducción enzimática inducida por prasugrel.

Laboratorios Phoenix S.A.I.C.F.
María Victoria Larrague
Co-Directora Técnica / MP. 15571
APODERADA



PHOENIX

La asociación de tumores específicos en el hígado de roedores y la inducción de enzimas inducida por fármacos están bien documentadas en la literatura. El aumento de los tumores en el hígado en ratones con la administración de prasugrel no se considera un riesgo relevante en humanos.

Reacciones adversas

La seguridad en pacientes con síndrome coronario agudo sometidos a una intervención coronaria percutánea se evaluó en un ensayo multicéntrico controlado con clopidogrel en el cual los pacientes fueron tratados con prasugrel (dosis de carga de 60 mg y dosis de mantenimiento una vez al día de 10 mg) durante un valor medio de 14,5 meses. El índice de interrupción de la droga 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 de la droga para ambos medicamentos (2,5% para prasugrel y 1,4% para clopidogrel).

Hemorragia

Hemorragia no relacionada con Cirugía de Bypass Coronario

La incidencia de hemorragia mayor TIMI no relacionado con cirugía de bypass coronario, incluyendo aquellas que pusieron la vida en peligro y las que produjeron la muerte, al igual que la de hemorragia menor TIMI, fue estadística y significativamente mayor en sujetos tratados con prasugrel comparado con clopidogrel en las poblaciones de angina inestable e infarto de miocardio sin elevación del segmento ST. No se encontró ninguna diferencia significativa en la población con infarto de miocardio sin elevación del ST. El lugar de hemorragia espontánea más frecuente fue el tracto gastrointestinal (índice del 1,7% con prasugrel y del 1,3% con clopidogrel); el lugar de hemorragia provocada más frecuente fue el de la zona de punción arterial (tasa del 1,3% con prasugrel y del 1,2% con clopidogrel).

Pacientes > 75 años

Los índices de hemorragia TIMI mayor o menor no relacionada con cirugía de bypass coronario para pacientes \geq de 75 años fueron 9,0% (0,1% fatal) para prasugrel, y 6,9% (0,1% fatal) para clopidogrel. En pacientes < de 75 años fue 3,8% (0,2% fatal) y 2,9% (0,1% fatal) para prasugrel y clopidogrel respectivamente.

Pacientes < 60 kg

Los índices de hemorragia TIMI mayor o menor no relacionada con cirugía de bypass coronario para pacientes separados en dos grupos según el peso fueron: en < 60 kg 10,1% (0% fatal) para prasugrel y 6,5% (0,3% fatal) para clopidogrel. En pacientes \geq 60 kg fue 4,2% (0,3% fatal) y 3,3% (0,1% fatal) para prasugrel y clopidogrel respectivamente.

En pacientes con \geq 60 kg y < 75 años, los índices de hemorragia TIMI mayor o menor no relacionada con cirugía de bypass coronario fueron 3,6% para prasugrel y 2,8% para clopidogrel, el porcentaje para hemorragias fatales fue 0,2% para prasugrel y 0,1% para clopidogrel.

Hemorragias relacionadas con el injerto de bypass coronario

De los pacientes que fueron sometidos a cirugía de revascularización coronaria, el promedio de hemorragia TIMI mayor o menor relacionada con el injerto de bypass coronario fue 14,1% en el grupo prasugrel y 4,5% en el grupo clopidogrel. El riesgo alto de eventos hemorrágicos en sujetos tratados con prasugrel persiste por más de 7 días desde la administración más reciente de la droga. En los pacientes que recibieron tienopiridina durante los 3 días previos al injerto de bypass coronario,

Laboratorios Phoenix S.A.I.C.F.
María Victoria Larraque
Co-Directora Técnica / MP. 15571
APODERADA



PHOENIX

la frecuencia de hemorragias TIMI mayor o menor fue de 26,7% en el grupo prasugrel, comparado con el 5,0% en el grupo clopidogrel. Para los pacientes que recibieron su última dosis de tienopiridina dentro de los 4 a 7 días previos al injerto de bypass coronario, las frecuencias disminuyeron a 11,3% en el grupo prasugrel y 3,4% en el grupo clopidogrel. Después de 7 días de la discontinuación de la droga los porcentajes de hemorragias relativas al injerto de bypass coronario observados fueron similares entre los grupos tratados.

Reacciones adversas hemorrágicas y no hemorrágicas (clasificadas por frecuencia y clase de sistema orgánico).

Las frecuencias fueron definidas de la siguiente manera:

Muy común ($\geq 1/10$); común ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco común ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$); raro ($\geq 1/10000$ a $< 1/1000$); muy raro ($< 1/10000$); no conocido (no se puede estimar con los datos disponibles).

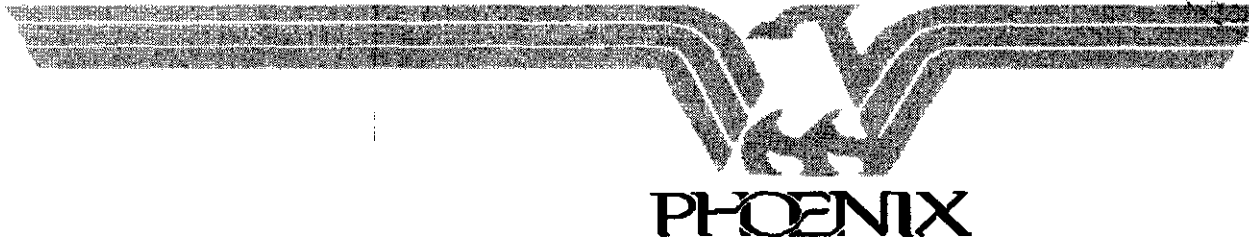
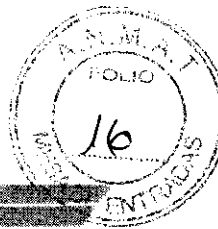
Tabla 1: Reacciones adversas hemorrágicas y no hemorrágicas

Clase de Sistema Orgánico	Común	Poco común	Raro
<i>Trastornos en el Sistema sanguíneo y linfático</i>	Anemia		
<i>Trastornos oculares</i>		Hemorragia ocular	
<i>Trastornos vasculares</i>	Hematoma		
<i>Trastornos en el Sistema respiratorio, torácico y mediastino</i>	Epistaxis	Hemoptisis	
<i>Trastornos gastrointestinales</i>	Hemorragia gastrointestinal	Hemorragia retroperitoneal Hemorragia rectal Hematoquecia Sangrado gingival	
<i>Trastornos en piel y tejidos subcutáneos</i>	Rash Equimosis		
<i>Trastornos renales y urinarios</i>	Hematuria		
<i>Trastornos generales y condiciones en el sitio de administración</i>	Hematoma en el sitio de punción del vaso. Hemorragia en el sitio de punción.		
<i>Heridas, intoxicaciones y complicaciones en el procedimiento</i>	Contusión	Hemorragia post procedimiento	Hematoma subcutáneo

En pacientes con historia de ataque isquémico transitorio (AIT) o accidente cerebrovascular, la incidencia de un accidente cerebrovascular fue 6,5% (2,3% hemorragia intracraneal (HI)) para prasugrel vs 1,2% (0% HI) para clopidogrel. En pacientes sin historia de AIT o accidente cerebrovascular la incidencia de un nuevo accidente cerebrovascular fue 0,9% (0,2% HI) vs 1,0% (0,3% HI).



Laboratorios Phoenix S.A.I.C.F.
María Victoria Larrague
Co-Directora Técnica / MP. 15571
APODERADA



Sobredosificación

La sobredosis de prasugrel puede provocar la prolongación del tiempo de sangrado y subsecuentemente complicaciones hemorrágicas. No hay datos disponibles sobre la reversión de los efectos hematológicos de prasugrel. Sin embargo si es necesario una pronta corrección de la prolongación del tiempo de sangrado puede considerarse una transfusión de plaquetas y/o de otros productos de la sangre.

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los centros de toxicología:

Hospital de Pediatría Dr. Ricardo Gutiérrez. Tel.: (011) 4962-6666/2247.

Hospital Dr. Alejandro Posadas. Tel.: (011) 4654-6648/4658-7777.

Hospital General de Agudos J. A. Fernández. Tel.: (011) 4808-2655.

Centro de Asistencia Toxicológica La Plata. Tel.: (0221) 451-5555.

Conservación

Conservar a temperaturas de hasta 30 °C. Proteger de la humedad.

Presentaciones

Nefagrel se presenta en envases con 15, 28, 30, 56, 84, 90, 98, 500 y 1000 comprimidos recubiertos, siendo los dos últimos de uso hospitalario exclusivo.

MANTENER ESTE Y TODOS LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

Especialidad Medicinal Autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N° 55.193.

Director Técnico: Omar E. Villanueva - Lic. Ind. Bioquímico-Farmacéuticas.

Laboratorios PHOENIX S. A. I. C. y F.

Calle (R202) Gral. Juan Gregorio Lemos 2809 (B1613AUE), Los Polvorines, Pcia. de Buenos Aires

E-mail: info@phoenix.com.ar

“El envase de venta de este producto lleva el nombre comercial impreso en sistema Braille para facilitar su identificación por los pacientes no videntes”.

Fecha de última revisión: .../.../...

Laboratorios Phoenix S.A.I.C.F.
 María Victoria Larrague
 Co-Directora Técnica / MP. 15571
 APODERADA