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

DISPOSICIÓN Nº 6816

BUENOS AIRES, 04 OCT 2011

VISTO el Expediente Nº 1-0047-0000-013179-11-5 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma ELI LILLY INTERAMERICA INC. (SUCURSAL ARGENTINA), solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos para la Especialidad Medicinal denominada EFFIENT / PRASUGREL, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 5 mg y 10 mg, aprobada por Certificado Nº 55.177.

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 Nº 5755/96, se encuentran establecidos en la Disposición ANMAT Nº 6077/97.

Que a fojas 179 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 EFFIENT / PRASUGREL, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 5 mg y 10 mg, aprobada por Certificado Nº 55.177 y Disposición Nº 4465/09, propiedad de la firma ELI LILLY INTERAMERICA INC. (SUCURSAL ARGENTINA), cuyos textos constan de fojas 70 a 140.

ARTICULO 2º. - Sustitúyase en el Anexo II de la Disposición autorizante ANMAT Nº 4465/09 los prospectos autorizados por las fojas 70 a 92, de las aprobadas en el artículo 1º, los que integrarán en el Anexo I de la presente.

DISPOSICIÓN Nº 6816

ARTICULO 3º. - Acéptase el texto del Anexo de Autorización de modificaciones el cual pasa a formar parte integrante de la presente disposición y el que deberá agregarse al Certificado Nº 55.177 en los términos de la Disposición ANMAT Nº 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.

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

EXPEDIENTE Nº 1-0047-0000-013179-11-5

DISPOSICIÓN Nº 6816

nc

ANEXO DE AUTORIZACIÓN DE MODIFICACIONES

El Interventor de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), autorizó mediante Disposición Nº.....6816..... a los efectos de su anexado en el Certificado de Autorización de Especialidad Medicinal Nº 55.177 y de acuerdo a lo solicitado por la firma ELI LILLY INTERAMERICA INC. (SUCURSAL ARGENTINA), del producto inscripto en el registro de Especialidades Medicinales (REM) bajo:

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

Disposición Autorizante de la Especialidad Medicinal Nº 4465/09.-

Tramitado por expediente N° 1-47-0000-008437-09-8.-

DATO A MODIFICAR	DATO AUTORIZADO HASTA LA FECHA	MODIFICACION AUTORIZADA
Prospectos.	Anexo de Disposición N° 3280/11.-	Prospectos de fs. 70 a 140, corresponde desglosar de fs. 70 a 92.-

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

Se extiende el presente Anexo de Autorización de Modificaciones del REM a la firma ELI LILLY INTERAMERICA INC. (SUCURSAL ARGENTINA), Titular del

"2011 - Año del Trabajo Decente, la Salud y Seguridad de los Trabajadores"

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

Certificado de Autorización Nº 55.177 en la Ciudad de Buenos Aires, a los días ....., del mes de ..... 04 OCT 2011

Expediente Nº 1-0047-0000-013179-11-5

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

DISPOSICIÓN Nº

nc 6816

INFORMACIÓN PARA EL MÉDICO

Venta Bajo Receta *Industria Norteamericana*

EFFIENT®
Prasugrel

Comprimidos recubiertos

FÓRMULA

Cada comprimido recubierto de Effient® 5 mg contiene:
Prasugrel (como clorhidrato)..... 5 mg
Excipientes (lactosa monohidrato: 2,7 mg; otros excipientes: celulosa microcristalina, manitol (E421), croscarmelosa de sodio, hipromelosa (E464), estearato de magnesio, dióxido de titanio (E171), triacetina (E1518), óxido de hierro amarillo (E172) y talco) c.s.p.

Cada comprimido recubierto de Effient® 10 mg contiene:
Prasugrel (como clorhidrato)..... 10 mg
Excipientes (lactosa monohidrato: 2,1 mg; otros excipientes: celulosa microcristalina, manitol (E421), croscarmelosa de sodio, hipromelosa (E464), estearato de magnesio, dióxido de titanio (E171), triacetina (E1518), óxido de hierro rojo (E172), óxido de hierro amarillo (E172) y talco) c.s.p.

CLASIFICACIÓN TERAPEUTICA

Inhibidores de la agregación plaquetaria, excluyendo heparina.
Código ATC: B01AC22.

INDICACIONES

Effient®, co-administrado con ácido acetilsalicílico (AAS), está indicado para la prevención de eventos aterotrombóticos en pacientes con síndrome coronario agudo (p.ej. angina inestable, infarto de miocardio sin elevación del segmento ST [AI/IMSEST] o infarto de miocardio con elevación del segmento ST [IMEST]) sometidos a intervención coronaria percutánea (ICP) primaria o aplazada.

PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

Mecanismo de acción

Prasugrel es un inhibidor de la agregación y la activación plaquetaria a través de la unión irreversible de su metabolito activo a la clase $P2Y_{12}$ de los receptores ADP de las plaquetas. Debido a que las plaquetas participan en la iniciación y/o evolución de complicaciones trombóticas de la enfermedad ateroesclerótica, la inhibición de la función plaquetaria puede producir una reducción de la tasa de eventos cardiovasculares tales como la muerte, infarto de miocardio o ictus.

Propiedades Farmacodinámicas

Farmacodinamia Después de una dosis de carga de prasugrel de 60 mg, la inhibición de la agregación plaquetaria inducida por ADP ocurre a los 15 minutos con 5 μM de ADP y a los 30 minutos con 20 μM de ADP. La inhibición máxima producida por prasugrel de la agregación plaquetaria inducida por ADP es de un 83 % con 5 μM de ADP y de un 79 % con 20 μM de ADP, en ambos casos con un 89 % de sujetos sanos y pacientes con ateroesclerosis estable logrando al menos un 50 % de inhibición de la agregación plaquetaria pasada 1 hora. La inhibición de la agregación plaquetaria mediada por prasugrel muestra una

MARCELA MAURIÑO
CO-DIRECTORA TECNICA
ELI LILLY INTERAMERICA INC. SUC. ARGENTINA

variabilidad baja interindividual de un 9% e intraindividual de un 12% con ambos 5 μM y 20 μM de ADP. La inhibición promedio en el estado estacionario de la agregación plaquetaria fue del 74 % y del 69 % respectivamente para 5 μM de ADP y 20 μM de ADP, y se alcanzó después de 3 a 5 días tras administrar la dosis de mantenimiento de 10 mg de prasugrel precedida por una dosis de carga de 60 mg. Más del 98 % de los sujetos presentaron una inhibición de la agregación plaquetaria ≥ 20 % durante la dosis de mantenimiento.

La agregación plaquetaria volvió gradualmente a los valores basales después del tratamiento, pasados de 7 a 9 días tras administrar una dosis única de carga de 60 mg de prasugrel y pasados 5 días tras interrumpir la dosis de mantenimiento en el estado estacionario.

Clopidogrel: Tras la administración diaria de 75 mg de clopidogrel durante 10 días, 40 sujetos sanos fueron cambiados a 10 mg diarios de prasugrel con o sin una dosis de carga de 60 mg. Se observó una inhibición de la agregación plaquetaria similar o superior con prasugrel. Cuando se cambió directamente a una dosis de carga de 60 mg de prasugrel se produjo un comienzo más rápido de una inhibición plaquetaria mayor. Tras la administración de una dosis de carga de 900 mg de clopidogrel (en combinación con ácido acetil salicílico), a 56 sujetos que presentaban SCA se les trató con 10 mg diarios de prasugrel o con 150 mg diarios de clopidogrel durante 14 días, y después se les cambió a 150 mg de clopidogrel o 10 mg de prasugrel durante otros 14 días. Se observó una mayor inhibición de la agregación plaquetaria en pacientes a los que se les cambió a 10 mg de prasugrel comparado con aquellos tratados con 150 mg de clopidogrel. No existen datos del cambio de forma directa de una dosis de carga de clopidogrel a una dosis de carga de prasugrel.

Eficacia y seguridad en el Síndrome Coronario Agudo (SCA) En el ensayo TRITON de fase 3 se comparó Effient® (prasugrel) con clopidogrel, ambos coadministrados con ácido acetil salicílico y con otro tratamiento estándar. El TRITON fue un ensayo de grupos paralelos, doble ciego, aleatorizado, internacional y multicéntrico que incluyó 13.608 pacientes. Los pacientes presentaban SCA con angina inestable de moderado a alto riesgo, infarto de miocardio sin elevación del segmento ST (AI/IMSEST) o infarto de miocardio con elevación del segmento ST (IMEST) y tratados con intervención coronaria percutánea (ICP).
Los pacientes con AI/IMSEST con síntomas durante 72 horas o con IMEST con síntomas entre 12 horas y 14 días se aleatorizaron después de conocer la anatomía coronaria. Los pacientes con IMEST con síntomas durante 12 horas y con ICP primaria planificada, podían ser aleatorizados sin conocer la anatomía coronaria. Para todos los pacientes, la dosis de carga podía administrarse en cualquier momento entre la aleatorización y 1 hora después de que el paciente abandonara el laboratorio de cateterismo.
Los pacientes aleatorizados para recibir prasugrel (dosis de carga de 60 mg seguido de 10 mg diarios) o clopidogrel (dosis de carga de 300 mg seguido de 75 mg diarios) fueron tratados durante una mediana de 14,5 meses (un máximo de 15 meses con un mínimo de 6 meses de seguimiento). Los pacientes también recibieron ácido acetil salicílico (AAS) de 75 mg a 325 mg diarios. El uso de cualquier tienopiridina dentro de los 5 días anteriores a comenzar el ensayo, se consideró un criterio de exclusión. Otros tratamientos, tales como heparina e inhibidores de la GP IIb/IIIa, se administraron a criterio del médico. Aproximadamente al 40 % de los pacientes (en cada uno de los grupos de tratamiento) se les administró inhibidores de la GP IIb/IIIa como apoyo a la ICP (no existe información disponible relacionada con el tipo de inhibidor de la GP IIb/IIa usado). Aproximadamente el 98 % de los pacientes (en cada uno de los grupos de tratamiento) recibieron antitrombínicos (heparina, heparina de bajo peso molecular, bivalirudina u otros agentes) directamente como apoyo a la ICP.
La medida de la variable principal del ensayo fue el tiempo hasta la primera aparición de muerte cardiovascular (CV), infarto de miocardio no-mortal (IM), o ictus no-mortal. El análisis de la variable

ROSSANA MAURIÑO
ELI LILLY INTERAMERICA INC. SUC. ARGENTINA

MARCELA MAURIÑO
CO-DIRECTORA TECNICA
ELI LILLY INTERAMERICA INC. SUC. ARGENTINA

combinada en todas las poblaciones con SCA (combinadas las cohortes AI/IMSEST y IMEST) estaba sujeto a mostrar una superioridad estadística de prasugrel frente a clopidogrel en la cohorte AI/IMEST ($p < 0,05$).

Todas las poblaciones con SCA: Effient® mostró una eficacia superior comparado con clopidogrel en la reducción de los eventos evolutivos incluidos en la variable combinada primaria así como de los eventos evolutivos secundarios pre-especificados, incluyendo trombosis del stent (ver Tabla 1). El beneficio de prasugrel fue aparente en los 3 primeros días y persistió hasta el final del ensayo. La eficacia superior estuvo acompañada por un incremento en la hemorragia mayor (ver secciones 4.4 y 4.8). La población de los pacientes fue en un 92 % caucasiana, el 26 % fueron mujeres y el 39 % tenían ≥ 65 años. Los beneficios asociados con prasugrel fueron independientes del empleo de otras terapias cardiovasculares agudas y a largo plazo, incluyendo heparina/heparina de bajo peso molecular, bivalirudina, inhibidores de la GP IIb/IIIa intravenosos, medicamentos que disminuyen el nivel de lípidos, betabloqueantes e inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina. La eficacia de prasugrel fue independiente de la dosis de ácido acetil salicílico (AAS) de 75 mg a 325 mg diarios. En el ensayo TRITON no se permitió el uso de anticoagulantes orales, medicamentos antiplaquetarios no relacionados con el ensayo y AINES crónicos. En toda la población SCA, prasugrel se asocia con una incidencia más baja de muerte cardiovascular, infarto al miocardio no-mortal o ictus no-mortal, comparado con clopidogrel, con independencia de las características basales tales como edad, sexo, peso corporal, región geográfica, uso de inhibidores de la GP IIb/IIIa y del tipo de stent. El beneficio fue principalmente debido a una disminución significativa del infarto al miocardio no-mortal (ver Tabla 1). Los sujetos con diabetes tuvieron disminuciones significativas en las variables combinadas primarias y secundarias.

El beneficio de prasugrel que se observó en pacientes ≥ 75 años fue menor que el observado en pacientes < 75 años. Los pacientes ≥ 75 años presentaban un riesgo aumentado de hemorragia, incluyendo la mortal (ver secciones 4.2, 4.4 y 4.8). Los pacientes ≥ 75 años en los que el beneficio con prasugrel fue más evidente incluían aquellos con diabetes, IAMST, riesgo mayor de trombosis del stent o eventos recurrentes.

Los pacientes con una historia de AIT o una historia de ictus isquémico de más de 3 meses antes del comienzo del tratamiento con prasugrel no mostraron una reducción en la variable combinada primaria.

Tabla 1: Pacientes con eventos evolutivos en el análisis primario del ensayo TRITON

Eventos Evolutivos	**Prasugrel + AAS**	**Clopidogrel + AAS**	**Razón de riesgo (HR) (95 % CI)**	**Valor-p**
Toda la población SCA	**(N=6.813) %**	**(N=6.795) %**		
Eventos de la variable combinada primaria Muerte cardiovascular (CV), IM no-mortal o ictus no-mortal	9,4	11,5	0,812 (0,732; 0,902)	<0,001
Eventos individuales de la variable primaria				
Muerte CV	2,0	2,2	0,886 (0,701; 1,118)	0,307
IM no-mortal	7,0	9,1	0,757 (0,672; 0,853)	<0,001
Ictus no-mortal	0,9	0,9	1,016 (0,712; 1,451)	0,930
AI/IMSEST Eventos de la variable combinada primaria	**(N= 5.044) %**	**(N=5.030) %**		
Muerte cardiovascular (CV), IM no-mortal o ictus no-mortal	9,3	11,2	0,820 (0,726; 0,927)	0,002

MARCELA MAURIÑO
CO-DIRECTORA TECNICA

Muerte CV	1,8	1,8	0,979 (0,732; 1,309)	0,885
IM no-mortal	7,1	9,2	0,761 (0,663; 0,873)	<0,001
Ictus no-mortal	0,8	0,8	0,979 (0,633; 1,513)	0,922
IMEST **Eventos de la variable combinada primaria**	**(N=1.769)** **%**	**(N=1.765)** **%**		
Muerte cardiovascular (CV), IM no-mortal o ictus no-mortal	9,8	12,2	0,793 (0,649; 0,968)	0,019
Muerte CV	2,4	3,3	0,738 (0,497; 1,094)	0,129
IM no-mortal	6,7	8,8	0,746 (0,588; 0,948)	0,016
Ictus no-mortal	1,2	1,1	1,097 (0,590; 2,040)	0,770

En toda la población con SCA, el análisis de cada variable secundaria mostró un beneficio significativo (p< 0,001) para prasugrel frente a clopidogrel. Éstos incluyeron trombosis del stent probable o definida al final del ensayo (0,9 % vs. 1,8 %; HR 0,498; IC 0,364; 0,683); muerte cardiovascular, IM no-mortal, o revascularización urgente del vaso diana a los 30 días (5,9 % vs. 7,4 %; HR 0,784; IC 0,688; 0,894); muerte por cualquier causa, IM no-mortal, o ictus no-mortal hasta el final del ensayo (10,2 % vs. 12,1 %; HR 0,831; IC 0,751; 0,919); muerte CV, IM no-mortal, ictus no-mortal o rehospitalización por un evento isquémico cardíaco hasta el final del ensayo (11,7 % vs. 13,8 %; HR 0,838; IC 0,762; 0,921). El análisis de los casos de muerte por cualquier causa no mostró ninguna diferencia significativa entre prasugrel y clopidogrel en toda la población con SCA (2,76 % vs. 2,90 %), en la población con AI/IMSEST (2,58 % vs. 2,4 %) ni en la población con IMEST (3,28 % vs. 4,31 %).

Prasugrel se asoció con una reducción del 50 % de la trombosis del stent a lo largo de los 15 meses del período de seguimiento. La reducción de la trombosis del stent con Effient® se observó para stent metálicos y stent liberadores de fármaco tanto precozmente como más allá de los 30 días.

En un análisis de los pacientes que sobrevivieron a un evento isquémico, prasugrel se asoció con una reducción de la incidencia de eventos posteriores incluidos en la variable primaria (7,8 % para prasugrel vs. 11,9 % para clopidogrel).

Aunque la hemorragia se incrementó con prasugrel, un análisis de la variable combinada de muerte debida a cualquier causa, infarto de miocardio no-mortal, ictus no-mortal y hemorragia mayor TIMI no relacionada con IDAC, favoreció a Effient® en comparación con clopidogrel (Razón de riesgo, 0,87; 95 % IC, de 0,79 a 0,95; p=0,004). En el ensayo TRITON, de cada 1.000 pacientes tratados con Effient®, hubo 22 pacientes menos con infarto de miocardio, y 5 más con hemorragia mayor TIMI no relacionada con IDAC, en comparación con pacientes tratados con clopidogrel.

Propiedades Farmacocinéticas

Prasugrel es un profármaco y es rápidamente metabolizado *in vivo* a un metabolito activo y a metabolitos inactivos. La exposición del metabolito activo (AUC) tiene una variabilidad de moderada a baja interindividual (27 %) e intraindividual (19 %). Las propiedades farmacocinéticas de prasugrel en sujetos sanos, pacientes con enfermedad aterosclerótica estable y pacientes sometidos a una intervención coronaria percutánea son similares.

Absorción

La absorción y el metabolismo de prasugrel son rápidos, presentando un pico de concentración plasmática (Cmax) del metabolito activo que aparece aproximadamente a los 30 minutos. La exposición del metabolito activo (área bajo la curva; ABC) aumenta de forma proporcional por encima del rango de dosis

MARCELA MAURIÑO
CO-DIRECTORA TECNICA

terapéutica. En un ensayo de sujetos sanos, el ABC del metabolito activo no se vio afectado por la ingesta de una comida rica en grasas y altamente calórica, pero la Cmax disminuyó en un 49 % y el tiempo en alcanzar la Cmax (Tmax) se incrementó de 0,5 a 1,5 horas. Effient® se administró en el ensayo TRITON independientemente de las comidas. Por lo tanto, Effient® puede administrarse independientemente de las comidas; sin embargo, la administración de una dosis de carga de prasugrel en situación de ayunas puede producir un comienzo de la acción mucho más rápido (ver *POSOLOGÍA y MODO DE ADMINISTRACIÓN*).

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

Metabolismo y eliminación
Prasugrel no se detecta en plasma tras su administración oral. Es hidrolizado rápidamente en el intestino a una tiolactona, la cual se convierte en el metabolito activo mediante un único paso de metabolismo por citocromo P450, principalmente por el CYP3A4 y el CYP2B6 y en menor medida por los CYP2C9 y CYP2C19. El metabolito activo es metabolizado posteriormente a dos componentes inactivos por S-metilación o por conjugación con cisteína.

En sujetos sanos, en pacientes con aterosclerosis estable y en pacientes con SCA que recibieron Effient® la farmacocinética de prasugrel o su inhibición de la agregación plaquetaria no se vio afectada de manera relevante por la variación genética en los CYP3A5, CYP2B6, CYP2C9 o CYP2C19.

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

Poblaciones especiales
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 (ERFT). Las propiedades farmacocinéticas de prasugrel y su inhibición de la agregación plaquetaria en pacientes con insuficiencia renal moderada (FGR 30 - < 50 ml/min/1,73m^2) y en sujetos sanos son similares. La inhibición de la agregación plaquetaria mediada por prasugrel fue también similar en pacientes con ERFT que requerían hemodiálisis comparada con sujetos sanos, aunque la Cmax y la AUC del metabolito activo disminuyeron en un 51 % y en un 42 % respectivamente, en pacientes con ERFT.

Insuficiencia Hepática
No es necesario un ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia hepática de leve a moderada (Child Pugh Clase A y B). La farmacocinética de prasugrel y su inhibición de la agregación plaquetaria fue similar en aquellos sujetos con insuficiencia hepática de leve a moderada comparado con sujetos sanos.
No se ha estudiado la farmacocinética y la farmacodinamia de prasugrel en pacientes con insuficiencia hepática grave. No debe de administrarse prasugrel en pacientes con insuficiencia hepática grave (ver *CONTRAINDICACIONES*).

Pacientes de edad avanzada
En un ensayo en sujetos sanos de edades comprendidas entre los 20 y 80 años, la edad no causó un efecto significativo sobre la farmacocinética de prasugrel o su inhibición de la agregación plaquetaria. En el ensayo clínico de fase 3, la exposición media estimada (ABC) del metabolito activo fue un 19 % más alta en pacientes muy mayores

MARCELA MAIRIÑO
CO-DIRECTORA TÉCNICA

(≥ 75 años de edad) comparado con sujetos < 75 años. Prasugrel debe administrarse con precaución en pacientes ≥ 75 años debido al riesgo potencial de hemorragias en esta población (ver *POSOLOGIA y MODO DE ADMINISTRACIÓN y ADVERTENCIAS y PRECAUCIONES ESPECIALES DE USO*).

Pacientes Pediátricos y Adolescentes
La farmacocinética y la farmacodinamia de prasugrel no se han evaluado en población pediátrica (ver *POSOLOGÍA y MODO DE ADMINISTRACIÓN*).

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

Raza
En ensayos clínicos farmacológicos, después de ajustar por peso corporal, el ABC del metabolito activo fue aproximadamente de un 19 % más alto en sujetos chinos, japoneses y coreanos en comparación a la de caucasianos, predominantemente relacionados con una exposición más alta en sujetos asiáticos < 60 kg. No existe ninguna diferencia en exposición entre sujetos chinos, japoneses y coreanos. La exposición en sujetos de descendencia africana o hispana es comparable con aquella en sujetos de descendencia caucasiana. No se recomienda un ajuste de dosis basada únicamente en la etnia.

Peso Corporal
La exposición media (ABC) del metabolito activo de prasugrel es de aproximadamente un 30 a un 40 % más alta en sujetos sanos y en pacientes con un peso corporal de < 60 kg comparado con aquellos pacientes que pesan ≥ 60 kg. Prasugrel debe administrarse con precaución en pacientes con un peso corporal de < 60 kg debido al riesgo potencial de hemorragia de esta población (ver *ADVERTENCIAS y PRECAUCIONES ESPECIALES DE USO*).

POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN
El médico tratante debe indicar la posología y el tiempo de tratamiento apropiados para cada caso en particular, no obstante, la posología y administración recomendada se detallan a continuación.

Adultos
Se debe iniciar el tratamiento con Effient®con una dosis única de carga de 60 mg y posteriormente se continúa con 10 mg una vez al día. Los pacientes que toman Effient® deben a su vez tomar ácido acetil salicílico (AAS) diariamente (de 75 mg a 325 mg).

En pacientes con síndrome coronario agudo (SCA), que son tratados mediante una intervención coronaria percutánea (ICP), el retiro prematuro de cualquier agente antiplaquetario, incluido Effient® 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 el retiro del tratamiento con Effient® (ver *ADVERTENCIAS y PRECAUCIONES ESPECIALES DE USO y Propiedades Farmacodinámicas*).

Pacientes > 75 años
Generalmente, no se recomienda el uso de Effient® en pacientes ≥ 75 años. Si después de una evaluación minuciosa del beneficio/riesgo individual realizada por el médico tratante (ver *ADVERTENCIAS y PRECAUCIONES ESPECIALES DE USO*), 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 de ≥ 75 años tienen una sensibilidad mayor a hemorragias y una mayor exposición

MARCELA MAURIÑO
CO-DIRECTORA TECNICA
ELI LILLY INTERAMERICA INC SUC ARGENTINA

al metabolito activo de prasugrel (ver secciones *ADVERTENCIAS y PRECAUCIONES ESPECIALES DE USO, REACCIONES ADVERSAS y PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS).* La evidencia para la dosis de 5 mg está basada únicamente en el análisis farmacodinámico/farmacocinético y actualmente no existen datos clínicos acerca de la seguridad de esta dosis en el grupo de pacientes ≥ 75 años.

Pacientes con peso < 60 kg
Effient® debe administrarse como una dosis única de carga de 60 mg y posteriormente debe continuarse con una dosis de 5 mg una vez al día. La dosis de mantenimiento de 10 mg no está recomendada. Esto se debe a un aumento en la exposición al metabolito activo de prasugrel, y a un aumento del riesgo de hemorragia en pacientes con un peso corporal < 60 kg comparado con pacientes ≥ 60 kg cuando se administra una dosis de 10 mg una vez al día. No se ha evaluado de una forma prospectiva la eficacia y seguridad de la dosis de 5 mg (ver *ADVERTENCIAS y PRECAUCIONES ESPECIALES DE USO, REACCIONES ADVERSAS y Propiedades Farmacocinéticas*).

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 (ver *Propiedades Farmacocinéticas*). La experiencia terapéutica en pacientes con insuficiencia renal es limitada (ver *ADVERTENCIAS y PRECAUCIONES ESPECIALES DE USO*).

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) (ver *Propiedades Farmacocinéticas*). La experiencia terapéutica en pacientes con disfunción hepática de leve a moderada es limitada (ver *ADVERTENCIAS y PRECAUCIONES ESPECIALES DE USO*).

Niños y adolescentes
Effient® no está recomendado para uso en niños menores de 18 años debido a la ausencia de datos sobre seguridad y eficacia.

Forma de administración
Administración por vía oral. Effient® puede administrarse con o sin alimentos. La administración de una dosis de carga de 60 mg de prasugrel en ayunas puede proporcionar un inicio de la actividad mucho más rápido (ver *Propiedades Farmacocinéticas*). No aplaste ni rompa el comprimido.

CONTRAINDICACIONES
- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.
- Hemorragia patológica activa.
- Historia de ictus o accidente isquémico transitorio (AIT).
- Insuficiencia hepática grave (Clase C de la escala Child Pugh).

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES ESPECIALES DE USO
Úsese solo por indicación y bajo supervisión médica.

Riesgo de hemorragia
Dentro de los principales criterios de exclusión en un ensayo clínico de fase 3 se incluyeron un incremento del riesgo de hemorragia, anemia, trombocitopenia e historia de hallazgos intracraneales patológicos. Los pacientes con síndromes coronarios agudos sometidos a una intervención coronaria percutánea (ICP),

MARCELA MAURIÑO
CO-DIRECTORA TÉCNICA
ELI LILLY INTERAMERICA INC SUC ARGENTINA

tratados con Effient® y AAS mostraron un aumento del riesgo de hemorragias mayores y menores, según el sistema de clasificación TIMI. Por lo tanto, solamente debe considerarse el uso de Effient® en pacientes con un riesgo aumentado de hemorragias cuando se considera que los beneficios en términos de prevención de eventos isquémicos sean mayores que el riesgo de hemorragias graves. Esto aplica especialmente a pacientes:

- ≥ 75 años.
- Con una propensión a hemorragia (ej. debido a un trauma reciente, cirugía reciente, hemorragias gastrointestinales recientes o recurrentes, o úlcera péptica activa).
- Con un peso corporal < 60 kg (ver *POSOLOGÍA y MODO DE ADMINISTRACIÓN* y *REACCIONES ADVERSAS*). En estos pacientes, no se recomienda la dosis de mantenimiento de 10 mg. Se debe emplear una dosis de mantenimiento de 5 mg.
- Con la administración concomitante de medicamentos que pueden incrementar el riesgo de hemorragia, incluyendo anticoagulantes orales, clopidogrel, medicamentos anti inflamatorios no esteroideos (AINES) y fibrinolíticos.

Puede ser apropiada la transfusión plaquetaria en pacientes con hemorragia activa en los que se requiere inversión de los efectos farmacológicos de Effient®.

Generalmente, no se recomienda el uso de Effient® en pacientes ≥ 75 años y únicamente debe de administrarse con precaución después de que el médico tratante, tras realizar una evaluación minuciosa del beneficio/riesgo individual, indique que los beneficios en términos de prevención de eventos isquémicos sean mayores que el riesgo de hemorragias graves. En el ensayo clínico fase 3, estos pacientes presentaron mayor riesgo de hemorragias, incluyendo hemorragia mortal, comparado con pacientes < 75 años. Si se prescribe el medicamento, debe emplearse una dosis menor de mantenimiento de 5 mg; no se recomienda administrar una dosis de mantenimiento de 10 mg (ver *REACCIONES ADVERSAS*).

La experiencia terapéutica con prasugrel en pacientes con insuficiencia renal (incluyendo insuficiencia renal en estadío terminal) y en pacientes con insuficiencia hepática moderada es limitada. Estos pacientes pueden presentar un riesgo incrementado de hemorragia. Por lo tanto, prasugrel debe emplearse con precaución en estos pacientes.

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

Se debe comunicar a los pacientes que, cuando están tomando prasugrel (en combinación con AAS), puede que las hemorragias tarden un poco más de lo normal en detenerse, y que deben notificar al médico cualquier hemorragia inusual (tanto por el lugar como por la duración).

Cirugía

Antes de someterse a cualquier intervención quirúrgica y antes de iniciar cualquier otro tratamiento, los pacientes deben informar a sus médicos y dentistas de 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 Effient® 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 (Injerto de Derivación de la Arteria Coronaria) en los 7 días siguientes a la interrupción del tratamiento con prasugrel (ver *REACCIONES ADVERSAS*). Los beneficios y los riesgos de prasugrel deben considerarse cuidadosamente en aquellos pacientes en los que no se ha definido la anatomía coronaria y la cirugía IDAC urgente es una posibilidad.

MARCELA MAURIÑO
CO-DIRECTORA TÉCNICA
ELI LILLY ARGENTINA

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 (ver REACCIONES ADVERSAS.)

Púrpura trombótica trombocitopénica (PTT)
Se ha notificado PTT con el uso de prasugrel . La PTT puede ocurrir después de una breve (menos de 2 semanas) exposición al medicamento. La PTT es una patología grave que puede ser fatal y que requiere de tratamiento inmediato incluyendo plasmaféresis (intercambio de plasma). La PTT se caracteriza por trombocitopenia, anemia microangiopática hemolítica, hallazgos neurológicos, disfunción renal y fiebre. (ver *REACCIONES ADVERSAS*).

Lactosa
Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, insuficiencia de lactasa de Lapp o mala absorción de glucosa o galactosa no deben tomar Effient®.

Fertilidad, embarazo y lactancia
No se han llevado a cabo ensayos clínicos en mujeres embarazadas o en mujeres en período de lactancia.

Los estudios en animales no muestran efectos dañinos directos sobre el embarazo, desarrollo embrional/fetal, parto o desarrollo postnatal (ver *Carcinogénesis, Mutagénesis y alteración de la fertilidad*). Debido a que los estudios de reproducción en animales no son siempre predictivos de una respuesta en humanos, Effient® debe usarse únicamente durante el embarazo siempre que el beneficio potencial para la madre justifique el riesgo potencial para el feto.

Se desconoce si en humanos prasugrel se excreta en la leche materna. Los estudios en animales han mostrado que prasugrel se excreta en la leche materna. No es recomendable el uso de prasugrel durante el período de lactancia.

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).

Carcinogénesis, Mutagénesis y alteración de la fertilidad
Los datos de los estudios no clínicos no muestran riesgos especiales para los seres humanos según los estudios convencionales de farmacología de seguridad, toxicidad a dosis repetidas, genotoxicidad, potencial carcinogénico o toxicidad para la reproducción. Únicamente se observaron reacciones en los estudios no clínicos con exposiciones consideradas superiores a la máxima humana, lo que indica poca relevancia para su uso clínico.

Los estudios toxicológicos de desarrollo embriofetal en ratas y ratones no mostraron ninguna evidencia de malformaciones debido a prasugrel. A dosis muy altas (> 240 veces la dosis de mantenimiento humana recomendada en base a mg/m^2), las cuales causaron efectos en el peso corporal materno y/o consumo de alimentos, se produjo un ligero descenso en el peso corporal de la cría (comparado con los controles). En estudios pre y postnatales en ratas, el tratamiento maternal no tuvo ningún efecto en el desarrollo

MARCELA MAURIÑO
CO-DIRECTORA TÉCNICA
ELI LILLY INTERAMERICA INC. SUCURSAL ARGENTINA

reproductivo o del comportamiento de las crías a dosis de hasta una exposición 240 veces mayor a la dosis de mantenimiento diaria recomendada en humanos (basada en mg/ m^2).

No se observaron tumores relacionados con el compuesto en un estudio en ratas de 2 años de duración con exposiciones a prasugrel dentro de un rango de exposición mayor de 75 veces la exposición terapéutica recomendada en humanos (basado en exposiciones plasmáticas a los metabolitos humanos circulantes activo y principales). Hubo un incremento en la incidencia de tumores (adenomas hepatocelulares) en ratones expuestos durante 2 años a dosis altas (> 75 veces a la exposición humana), pero esto fue considerado secundario a la inducción enzimática inducida por prasugrel. Está bien documentada la asociación específica en roedores de tumores hepáticos e inducciones enzimáticas inducidas por el medicamento. El aumento de tumores hepáticos con la administración de prasugrel en ratones no se considera un riesgo humano relevante.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas
No se han realizado estudios de los 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.

INTERACCIONES CON OTROS MEDICAMENTOS Y OTRAS FORMAS DE INTERACCIÓN
A continuación se detallan las interacciones de EFFIENT® con otros medicamentos:

Warfarina: No se ha estudiado la administración concomitante de Effient® con otros derivados cumarínicos distintos a la warfarina. Debido al potencial del aumento del riesgo de hemorragia, warfarina (u otros derivados cumarínicos) y prasugrel deben ser coadministrados con precaución (ver *ADVERTENCIAS y PRECAUCIONES ESPECIALES DE USO*).

Medicamentos antiinflamatorios no esteroideos (AINES): No se ha estudiado la administración concomitante crónica de AINES. Debido al potencial del aumento del riesgo de hemorragia, los AINES crónicos (incluyendo inhibidores de la COX-2) y Effient® deben ser coadministrados con precaución (ver *ADVERTENCIAS y PRECAUCIONES ESPECIALES DE USO*).

Effient® puede administrarse de forma concomitante con medicamentos metabolizados por el enzima citocromo P450 (incluyendo estatinas), o medicamentos inductores o inhibidores del enzima citocromo P450. Effient® 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 H_2. Aunque no se han realizado estudios específicos de interacción, Effient® 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.

Efectos de otros medicamentos sobre Effient®:
Ácido acetilsalicílico: Effient® debe 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

MARCELA MAURIÑO
CO-DIRECTOR TÉCNICA
ELI LILLY INTERAMERICA INC. SUC. ARGENTINA

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 de un incremento del riesgo de hemorragia cuando Effient® 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.

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 área bajo la curva (ABC) ni el Tmax del metabolito activo de prasugrel, pero disminuyó la Cmax en un 14 % y en un 29 %, respectivamente. En el ensayo clínico de fase 3, Effient® se administró sin tener en cuenta la coadministración de un inhibidor de la bomba de protones o de un bloqueante H_2. 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 ABC y Tmax del metabolito activo de prasugrel, pero disminuyó la Cmax 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, ciprofloxacino y zumo de pomelo tengan un efecto significativo sobre la farmacocinética del metabolismo 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 Effient® 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 Effient® deben de coadministrarse con precaución (ver *ADVERTENCIAS y PRECAUCIONES ESPECIALES DE USO*).

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).

MARCELA MAURIÑO
CO-DIRECTORA TECNICA
ELI LILLY INTERAMERICA INC. SUC ARGENTINA

REACCIONES ADVERSAS

a. Resúmen 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 Injerto de Derivación de la Arteria Coronaria (IDAC)

En la Tabla 2 se muestra la frecuencia de pacientes que sufrieron hemorragia no relacionada con IDAC en el ensayo TRITON. La incidencia de hemorragia mayor TIMI no relacionada con IDAC, 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 significantemente mayor en sujetos tratados con prasugrel comparado con clopidogrel en las poblaciones de AI/IMSEST y en la de todos los SCA. No se vio ninguna diferencia significativa en la población con IMEST. El lugar de hemorragia espontánea más frecuente fue el tracto gastrointestinal (tasa 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).

Tabla 2: Incidencia de hemorragia no relacionada con IDAC[a] (% de pacientes)

Evento	Todos los SCA		AI/IMSEST		IMEST	
	Prasugrel[b] +AAS (N=6.741)	**Clopidogrel[b] +AAS (N=6.716)**	**Prasugrel[b] +AAS (N=5.001)**	**Clopidogrel[b] +AAS (N=4.980)**	**Prasugrel[b] +AAS (N=1.740)**	**Clopidogrel[b] +AAS (N=1.736)**
Hemorragia mayor TIMI[c]	2,2	1,7	2,2	1,6	2,2	2,0
Potencialmente mortal[d]	1,3	0,8	1,3	0,8	1,2	1,0
Mortal	0,3	0,1	0,3	0,1	0,4	0,1
HIC sintomático[e]	0,3	0,3	0,3	0,3	0,2	0,2
Requiriendo inotrópicos	0,3	0,1	0,3	0,1	0,3	0,2
Requiriendo intervención quirúrgica	0,3	0,3	0,3	0,3	0,1	0,2
Requiriendo transfusión (≥4 unidades)	0,7	0,5	0,6	0,3	0,8	0,8
Hemorragia menor TIMI[f]	2,4	1,9	2,3	1,6	2,7	2,6

a Eventos centralmente adjudicados definidos por los criterios del Grupo de Estudio de "Thrombolysis in Myocardial Infarction" (TIMI).

b Otros tratamientos estándar fueron utilizados según se consideraron apropiados.

c Cualquier hemorragia intracraneal o cualquier hemorragia aparente asociada con un descenso de la hemoglobina ≥ 5 g/dl.

MARCELA MAURIÑO
CO-DIRECTOR TÉCNICA

d Hemorragia potencialmente mortal es un subconjunto de hemorragia mayor TIMI e incluye los distintos tipos mencionados más abajo. Los pacientes pueden contarse en más de una fila.
e HIC=hemorragia intracraneal.
f Hemorragia clínicamente aparente asociado a un descenso de la hemoglobina ≥ 3 g/dl pero < 5 g/dl.

Pacientes ≥ 75 años
En el ensayo clínico de fase 3, las tasas de hemorragia TIMI mayor o menor no relacionada con IDAC para pacientes separados en dos grupos por edad, fueron:

Edad	Prasugrel	Clopidogrel
≥ 75 años (N=1.785)	9,0 % (1,0 % mortal)	6,9 % (0,1 % mortal)
< 75 años (N=11.672)	3,8 % (0,2 % mortal)	2,9 % (0,1 % mortal)

Pacientes < 60 kg
En el ensayo clínico de fase 3, las tasas de hemorragia TIMI mayor o menor no relacionada con IDAC para pacientes separados en dos grupos según el peso, fueron:

Peso	Prasugrel	Clopidogrel
< 60 kg (N=664)	10,1 % (0 % mortal)	6,5 % (0,3 % mortal)
≥ 60 kg (N=12.672)	4,2 % (0,3 % mortal)	3,3 % (0,1 % mortal)

En pacientes con ≥ 60 kg y < 75 años, las tasas de hemorragia TIMI mayor o menor no relacionada con IDAC fue del 3,6 % para prasugrel y del 2,8 % para clopidogrel; las tasas de hemorragia que produjeron la muerte fueron del 0,2 % para prasugrel y del 0,1 % para clopidogrel.

Hemorragia relacionada con IDAC
En el ensayo clínico de fase 3, 437 pacientes fueron sometidos a IDAC durante el transcurso del ensayo. De esos pacientes, la tasa de hemorragia TIMI mayor o menor relacionada con IDAC fue del 14,1 % para el grupo de prasugrel y del 4,5 % para el grupo de clopidogrel. El mayor riesgo de eventos hemorrágicos en sujetos tratados con prasugrel persistió hasta un máximo de 7 días a partir de la administración de la dosis más reciente del medicamento en estudio. En el caso de los pacientes a los que se les administró su tienopiridina en el intervalo de 3 días antes de ser sometidos a IDAC, las frecuencias de hemorragia TIMI mayor o menor fue del 26,7 % (12 de 45 pacientes) en el grupo de prasugrel, comparado con el 5,0 % (3 de 60 pacientes) en el grupo de clopidogrel. En aquellos pacientes a los que se les administró su última dosis de tienopiridica dentro del intervalo de 4 a 7 días antes de ser sometidos a IDAC, las frecuencias disminuyeron hasta un 11,3 % (9 de 80 pacientes) en el grupo de prasugrel y un 3,3 % (3 de 90 pacientes) en el grupo de clopidogrel. Pasados 7 días después de interrumpir el tratamiento, se observaron tasas de hemorragia relacionado con IDAC similares entre los grupos de tratamiento (ver *ADVERTENCIAS y PRECAUCIONES ESPECIALES DE USO*).

b. Resúmen tabulado de las reacciones adversas
La tabla 3 resume las reacciones adversas hemorrágicas y no hemorrágicas en el ensayo TRITON, o las que fueron notificadas de forma espontánea, clasificadas por frecuencia y según el sistema de clasificación de órganos.
Las distintas frecuencias se definen de la siguiente manera: Muy frecuentes (≥1/10), Frecuentes (≥1/100 a <1/10), Poco frecuentes (≥1/1.000 a <1/100), Raras (≥1/10.000 a <1/1.000), Muy raras (<1/10.000) y frecuencia no conocida (No se puede estimar a partir de los datos disponibles).

MARCELA MAURINO
CO-DIRECTORA TÉCNICA

Tabla 3: Reacciones adversas Hemorrágicas y No-hemorrágicas

Clasificación de órganos del sistema	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras	No conocidas
Trastormos de la sangre y del sistema linfático	Anemia		Trombocitopenia (recuento de plaquetas <50 x 10^9/L)	Púrpura trombótica trombocitopénica (PTT) (ver ADEVERTENCIAS y PRECAUCIONES ESPECIALES DE USO)
Trastornos del sistema inmunológico		Hipersensibilidad incluyendo angioedema		
Trastornos oculares		Hemorragia ocular		
Trastornos vasculares	Hematoma			
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Epistaxis	Hemoptisis		
Trastornos gastrointestinales	Hemorragia gastrointestinal	Hemorragia retroperitoneal Hemorragia rectal Hematoquecia Hemorragia gingival		
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Erupción Equimosis			
Trastornos renales y urinarios	Hematuria			
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Hematoma en el lugar de punción del vaso Hemorragia en el lugar de punción			
Lesiones, intoxicaciones y complicaciones del procedimiento	Contusión	Hemorragia post-intervención	Hematoma subcutáneo	

La incidencia de ictus en el ensayo clínico de fase 3 en pacientes con o sin historia previa de AIT o ictus, fue como se muestra a continuación (ver *ADVERTENCIAS y PRECAUCIONES ESPECIALES DE USO*):

Historia de AIT o ictus	Prasugrel	Clopidogrel
Sí (N=518)	6,5 % (2,3 % ICH*)	1,2 % (0 % ICH*)
No (N=13.090)	0,9 % (0,2 % ICH*)	1,0 % (0,3 % ICH*)

**ICH=hemorragia intracraneal.*

SOBREDOSIS

La sobredosis de Effient® 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.

En Argentina: Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología:
Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666 / 2247
Hospital Alejandro Posadas: (011) 4658-7777

MARCELA MAURIÑO
CO-DIRECTORA TÉCNICA

PRECAUCIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN
Conservar a temperatura no mayor a 30°C en el envase original para protegerlo del aire y de la humedad.

NO REPITA EL TRATAMIENTO SIN INDICACION MEDICA
NO RECOMIENDE ESTE MEDICAMENTO A OTRA PERSONA
MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

PRESENTACION
Effient® se encuentra disponible en blíster de aluminio en envases con 14 y 28 comprimidos recubiertos.

Los comprimidos de Effient® 5 mg son de color amarillo y con forma de doble flecha que llevan grabado "5 MG" en una cara y "4760" en la otra.

Los comprimidos de Effient® 10 mg son de color beige y con forma de doble flecha que llevan grabado "10 MG" en una cara y "4759" en la otra.

Fabricado por: Eli Lilly and Company, Lilly Technology Center – Indianápolis IN 46221, USA.
Acondicionado por: Lilly S.A. Alcobendas, España.

Importado por:

Argentina: Venta bajo receta médica. Industria Norteamericana. Medicamento autorizado por el Ministerio de Salud. Certificado N° 55.177. Importado por Eli Lilly Interamérica Inc. (Suc.Argentina), Tronador 4890 Piso 12 (C1430DNN) Buenos Aires. Dirección Técnica: Dr. Livio Sergio Centanni, Farmacéutico y Lic. en Cs. Químicas.

Fecha última revisión ANMAT: __/__/__

MARCELA MAURINO
CO-DIRECTORA TECNICA
ELI LILLY INTERAMERICA INC SUC ARGENTINA

Folleto de información al Paciente

EFFIENT®
Prasugrel

Comprimidos recubiertos

Lea cuidadosamente este folleto antes de la administración de este medicamento. Contiene información importante acerca de su tratamiento. Si tiene cualquier duda o no está seguro de algo, pregunte a su médico o farmacéutico. Guarde este folleto, puede necesitar leerlo nuevamente. Verifique que este medicamento corresponda exactamente al indicado por su médico.

1. ¿Qué es EFFIENT®?

Effient® 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).

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

Se le ha prescrito Effient® 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. Effient® reduce la posibilidad de padecer futuros infartos de miocardio o accidente cerebrovascular (ictus) o la posibilidad de morir debido a uno de estos

MARCELA MAURIÑO
CO-DIRECTORA TECNICA
ELI LILLY INTERNATIONAL INC. SUC. ARGENTINA

eventos aterotrombóticos. Su médico también le prescribirá acido acetilsalicílico (p.ej. aspirina), otro agente antiplaquetario.

2. ¿Quiénes no deben utilizar EFFIENT®?

No utilizar EFFIENT® si:

- Usted es alérgico (hipersensible) a prasugrel o a cualquiera de los demás componentes de Effient®. 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.**
- padece una enfermedad que le esté causando una hemorragia, como una hemorragia del estómago o de los intestinos.
- alguna vez ha padecido un accidente cerebrovascular o un ataque isquémico transitorio.
- sufre una enfermedad grave del hígado.

3. ¿Qué le debo decir a mi médico antes de utilizar EFFIENT®?

Antes de empezar el tratamiento con Effient®, informe a su médico si se encuentra en alguna de las situaciones descritas a continuación:

- Si tiene alto riesgo de sufrir una hemorragia porque:
  - tiene 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, pólipos en el colon).
  - pesa menos de 60 kg. En este caso, su médico debe prescribirle una dosis diaria de 5 mg de Effient®.
  - padece enfermedad del riñón o problemas moderados del hígado.

MARCELA MAURIÑO
CO-DIRECTORA TÉCNICA

- está usando otro tipo de medicamentos.
- tiene 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 Effient® debido a un aumento del riesgo de hemorragia.

- Si es asiático, hay una experiencia limitada del uso de Effient® en asiáticos.
- Si ha tenido reacciones alérgicas (hipersensibilidad) a clopidogrel o a cualquier otro agente antiplaquetario, por favor comuníqueselo a su médico antes de comenzar el tratamiento con Effient. Si tras tomar Effient, 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 Effient

Debe contactar con su médico inmediatamente si aparece una enfermedad llamada Púrpura Trombótica Trombocitopénica (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) (ver REACCIONES ADVERSAS)

Uso de otros medicamentos

Informe a su médico sobre todas las medicinas que toma incluyendo las medicinas bajo prescripción médica, las adquiridas sin receta, vitaminas y suplementos herbales. 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 Effient®, estos medicamentos pueden aumentar el riesgo de hemorragia.

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

Toma de Effient con los alimentos y bebidas

Puede tomar Effient con o sin alimentos.

MARCELA MAURIÑO
CO-DIRECTORA TÉCNICA
ELI LILLY INTERNATIONAL CORPORATION ARGENTINA

Embarazo y lactancia

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

Si está en período de lactancia, consulte con su médico o farmacéutico antes de tomar cualquier medicamento.

Conducción y uso de máquinas

No se han realizado estudios de los efectos de Effient® sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas. Es poco probable que Effient® afecte a su capacidad para conducir y utilizar máquinas.

Información importante sobre algunos de los componentes de Effient

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

4. ¿Cómo debo utilizar EFFIENT®?

Su médico tratante debe indicar la posología y el tiempo de tratamiento apropiado para su caso, no obstante, la dosis usual recomendada se detalla a continuación:

La dosis habitual de Effient® es de 10 mg al día. Su tratamiento comenzará con una dosis única de 60 mg (dosis de carga). Si su peso es menor de 60 kg o tiene más de 75 años, la dosis es de 5 mg de Effient® al día. Su médico también le indicará que tome ácido acetilsalicílico y la dosis exacta que debe tomar (normalmente está comprendida entre 75 mg y 325 mg al día).

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

Es importante que le indique a su médico, dentista y farmacéutico que está tomando Effient®. No debe administrarse Effient® en niños ni adolescentes menores de 18 años de edad.

MARCELA MAURIÑO
CO-DIRECTORA TÉCNICA
ELI LILLY INTERAMERICANA ARGENTINA

Si toma más Effient® del que debiera, contacte con su médico u hospital directamente ya que puede tener riesgo de hemorragia excesiva. Debe mostrar a su médico el envase de Effient®.

Si olvidó tomar su dosis diaria pautada, tome Effient® cuando se acuerde. Si olvida tomar su dosis durante un día entero, vuelva a tomar su dosis habitual de Effient® al día siguiente. No tome dos dosis en un día. En los envases, puede comprobar el último día que tomó un comprimido de Effient® mirando el calendario impreso en el blíster.

No interrumpa su tratamiento sin consultar a su médico. Es especialmente importante que consulte con su médico antes de interrumpir el tratamiento con Effient® porque tanto los riesgos como los beneficios se basan en un uso regular.

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

5. ¿Cuáles son los posibles efectos adversos de EFFIENT®?

Al igual que todos los medicamentos, Effient® puede producir 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 es un efecto adverso poco frecuente de Effient® 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:

MARCELA MAURIÑO
CO-DIRECTOR TÉCNICA
ELI LILLY INTERAMERICANA INC. SUC. ARGENTINA

- 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) (ver sección 2 "QUIENES NO DEBEN UTILIZAR EFFIENT")
- Una erupción, picor o hinchazón de cara, hinchazón de labios/lengua, o dificultad para respirar.
  Estos pueden ser signos de una reacción alérgica (ver sección 2 "QUIENES NO DEBEN UTILIZAR EFFIENT")

Informe a su médico **inmediatamente** 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 Effient®
Aunque son poco frecuentes, las hemorragias graves pueden provocar la muerte.

Efectos adversos frecuentes *(afectan entre 1 y 10 pacientes de cada 100)*
- 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 donde se haya aplicado una inyección, o en un músculo, provocando hinchazón)
- Recuento bajo de hemoglobina o de glóbulos rojos (anemia)
- Moretones

Efectos adversos poco frecuentes *(afectan entre 1 y 10 pacientes de cada 1,000)*
- 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 *(afectan entre 1 y 10 pacientes de cada 10,000)*

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

Estos no son todos los efectos colaterales que pueden surgir con EFFIENT®. Si considera que alguno de los efectos adversos que sufre es grave o si aprecia cualquier efecto adverso no mencionado en este prospecto, informe a su médico o farmacéutico.

6. ¿Cómo debo almacenar EFFIENT®?

Conservar a temperatura no mayor a 30°C en el envase original para protegerlo del aire y de la humedad.

Mantener fuera del alcance y de la vista de los niños.

No use Effient® después de la fecha de expiración que aparece en el envase. La fecha de expiración es el último día del mes que se indica.

Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. Pregunte a su farmacéutico cómo deshacerse de los envases y de los medicamentos que no necesita. De esta forma ayudará a proteger el medio ambiente.

7. ¿Qué ingredientes contiene EFFIENT®?

Ingrediente activo: prasugrel

Ingredientes inactivos: celulosa microcristalina, manitol (E421), croscarmelosa de sodio, hipromelosa (E464), estearato de magnesio, lactosa monohidrato, dióxido de titanio (E171), triacetina (E1518), óxido de hierro rojo (sólo los comprimidos de 10 mg) (E172), óxido de hierro amarillo (E172) y talco.

MARCELA
CO-DIRECTOR
ELI LILLY INTERNACIONAL INC. SUC. ARGENTINA

Aspecto de Effient® y contenido del envase

Effient® 10 mg: Los comprimidos son de color beige y con forma de doble flecha, con "10 MG" grabado en una cara y "4759" en la otra.

Effient® 5 mg: Los comprimidos son de color amarillo y con forma de doble flecha, con "5 MG" grabado en una cara y "4760" en la otra.

Effient® se encuentra disponible en envases de 14 y 28 comprimidos.

MARCELA MAURIÑO
CO-DIRECTORA TECNICA
ELI LILLY FARMACEUTICA INC SUC ARGENTINA