FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Prasugrel Teva-ratiopharm 10 mg comprimidos recubiertos con película EFG

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido recubierto con película contiene 10 mg de prasugrel (como hidrobromuro de prasugrel).

Excipiente con efecto conocido:
Cada comprimido recubierto con película contiene 5,5 mg de estearato de sacarosa que equivale a 0,22 mg de sacarosa.
Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido recubierto con película.

Comprimidos recubiertos con película de color beige, ovalados, marcados con "P10" en una cara y con una ranura en la otra cara del comprimido. Las dimensiones son de 11x6 mm aproximadamente.
El comprimido se puede dividir en dosis iguales.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

Prasugrel Teva-ratiopharm, coadministrado con ácido acetilsalicílico (AAS), está indicado para la prevención de eventos aterotrombóticos en pacientes adultos 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.

Para más información ver sección 5.1.

4.2. Posología y forma de administración

Posología
Adultos
Se debe iniciar el tratamiento con prasugrel con una dosis única de carga de 60 mg y posteriormente se continúa con 10 mg una vez al día. En pacientes con AI/IMSEST, a los que se les realiza una angiografía coronaria en las 48 horas siguientes a su ingreso, la dosis de carga solo se debe administrar en el momento de la ICP (ver secciones 4.4, 4.8 y 5.1).
Los pacientes que toman prasugrel deben a su vez tomar AAS diariamente (de 75 mg a 325 mg).

En pacientes con síndrome coronario agudo (SCA), que son tratados mediante una ICP, la retirada prematura de cualquier agente antiplaquetario, incluido prasugrel, podría resultar en un aumento del riesgo de trombosis, infarto de miocardio o muerte debido a la enfermedad subyacente del paciente. Se recomienda un tratamiento de hasta 12 meses, a menos que esté clínicamente indicada la retirada del tratamiento con prasugrel (ver secciones 4.4 y 5.1).

Pacientes ≥ 75 años
Generalmente, no se recomienda el uso de prasugrel en pacientes ≥ 75 años. Si después de una evaluación minuciosa del beneficio/riesgo individual realizada por el médico prescriptor (ver sección 4.4), 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

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

sensibilidad mayor a hemorragias y una mayor exposición al metabolito activo de prasugrel (ver secciones 4.4, 4.8, 5.1 y 5.2).

Pacientes con peso < 60 kg
Prasugrel 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 (ver secciones 4.4, 4.8 y 5.2).

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 sección 5.2). La experiencia terapéutica en pacientes con insuficiencia renal es limitada (ver sección 4.4).

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 sección 5.2). La experiencia terapéutica en pacientes con disfunción hepática de leve a moderada es limitada (ver sección 4.4). Prasugrel está contraindicado en pacientes con insuficiencia hepática grave (Clase C de la escala Child Pugh).

Población pediátrica
No se ha establecido la seguridad y eficacia de prasugrel en niños menores de 18 años. Los datos disponibles en niños con anemia falciforme son limitados (ver sección 5.1).

Forma de administración
Administración por vía oral. Prasugrel 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 sección 5.2).

El comprimido puede dividirse en dosis iguales. No aplaste el comprimido.

4.3. Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.
Hemorragia patológica activa.
Historia de ictus o accidente isquémico transitorio (AIT).
Insuficiencia hepática grave (Clase C de la escala Child Pugh).

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

Riesgo de hemorragia
Dentro de los principales criterios de exclusión en un ensayo clínico de fase 3 (TRITON) 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 ICP, tratados con prasugrel 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 prasugrel 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 (ver más abajo).
- 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 secciones 4.2 y 4.8). En estos pacientes, no se recomienda la dosis de mantenimiento de 10 mg. Se debe emplear una dosis de mantenimiento de 5 mg.

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

- 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 prasugrel.

Generalmente, no se recomienda el uso de prasugrel en pacientes ≥ 75 años y únicamente debe de administrarse con precaución después de que el médico prescriptor, 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 secciones 4.4 y 4.8).

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.

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).

Riesgo de hemorragia asociado con el momento de administración de la dosis de carga en IMSEST
En un ensayo clínico en pacientes con IMSEST (el estudio ACCOAST), donde los pacientes estaban programados para someterse a una angiografía coronaria en un plazo de 2 a 48 horas tras la aleatorización, una dosis de carga de prasugrel administrada una media de 4 horas antes de la angiografía coronaria, aumentó el riesgo de hemorragia mayor y menor periprocedimiento comparado con una dosis de carga de prasugrel administrada en el momento de la ICP. Por lo tanto, en pacientes con AI/IMSEST a los que se les realiza una angiografía coronaria en las 48 horas siguientes al ingreso, la dosis de carga se debe administrar en el momento de la ICP (ver secciones 4.4, 4.8 y 5.1).

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 prasugrel se debe suspender al menos 7 días antes de la intervención. Puede ocurrir un aumento en la frecuencia (por 3 veces) y en la gravedad de la hemorragia en pacientes sometidos a una cirugía IDAC en los 7 días siguientes a la interrupción del tratamiento con prasugrel (ver sección 4.8). 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.

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 sección 4.8.)

Púrpura trombótica trombocitopénica (PTT)
Se ha notificado PTT con el uso de prasugrel. La PTT es una patología grave y requiere tratamiento inmediato.

Morfina y otros opioides
Se ha observado una reducción de la eficacia de prasugrel en pacientes en los que se administra de forma conjunta prasugrel con morfina (ver sección 4.5).

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

Estearato de sacarosa
Este medicamento contiene sacarosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a fructosa, malabsorción de glucosa o galactosa, o insuficiencia de sacarasa-isomaltasa, no deben tomar este medicamento.

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Warfarina
No se ha estudiado la administración concomitante de prasugrel 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 sección 4.4).

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 prasugrel deben ser coadministrados con precaución (ver sección 4.4).

Prasugrel puede administrarse de forma concomitante con medicamentos metabolizados por el enzima citocromo P450 (incluyendo estatinas), o medicamentos inductores o inhibidores del enzima citocromo P450. Prasugrel 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, prasugrel ha sido coadministrado en ensayos clínicos de fase 3 con heparina de bajo peso molecular, bivalirudina e inhibidores de la GP IIb/IIIa (no existe información disponible que haga referencia al tipo de inhibidor GP IIb/IIIa empleado) sin evidencia de interacciones adversas clínicamente significativas.

<u>Efectos de otros medicamentos sobre prasugrel</u>

Ácido acetilsalicílico:
Prasugrel 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 prasugrel. Asimismo, prasugrel no modificó de forma significativa el efecto de la heparina sobre las medidas de la coagulación. Por lo tanto, ambos medicamentos pueden administrarse de forma concomitante. Es posible que se dé un incremento del riesgo de hemorragia cuando prasugrel 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 (AUC) ni el T_{max} del metabolito activo de prasugrel, pero disminuyó la C_{max} en un 14 % y en un 29 %, respectivamente. En el ensayo clínico de fase 3, prasugrel se administró sin tener en cuenta la coadministración de un inhibidor de la bomba de protones o de un bloqueante 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:

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

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

Morfina y otros opioides:
Se ha observado una exposición retardada y disminuida a los inhibidores orales de P2Y12, incluido prasugrel y su metabolito activo, en pacientes con síndrome coronario agudo tratados con morfina. Esta interacción puede estar relacionada con una motilidad gastrointestinal reducida y aplicarse a otros opioides. La relevancia clínica es desconocida, pero los datos indican la posibilidad de una reducción de la eficacia de prasugrel en pacientes en los que se administra de forma conjunta prasugrel con morfina. En pacientes con síndrome coronario agudo, en los que no se puede suspender la morfina y la inhibición rápida de P2Y12 se considera crucial, se puede considerar el uso de un inhibidor de P2Y12 parenteral.

Efectos de prasugrel sobre otros medicamentos

*Digoxin*a:
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 prasugrel deben de coadministrarse con precaución (ver sección 4.4).

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).

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

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

Embarazo
Los estudios en animales no muestran efectos dañinos directos sobre el embarazo, desarrollo embrional/fetal, parto o desarrollo postnatal (ver sección 5.3). Debido a que los estudios de reproducción en animales no son siempre predictivos de una respuesta en humanos, prasugrel debe usarse únicamente durante el embarazo siempre que el beneficio potencial para la madre justifique el riesgo potencial para el feto.

Lactancia
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.

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

Fertilidad
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).

4.7. 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.

4.8. Reacciones adversas

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

Hemorragia
Hemorragia no relacionada con Injerto de Derivación de la Arteria Coronaria (IDAC)
En la Tabla 1 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 espontáneo más frecuente fue el tracto gastrointestinal (tasa del 1,7 % con prasugrel y del 1,3 % con clopidogrel); el lugar de hemorragia provocado más frecuente fue el de la zona de punción arterial (tasa del 1,3 % con prasugrel y del 1,2 % con clopidogrel).

Tabla 1: Incidencia de hemorragia no relacionada con IDAC[a] (% 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

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

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.*
[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
Las tasas de hemorragia mayor o menor TIMI no relacionada con IDAC:

Edad	Prasugrel **10 mg**	Clopidogrel 75 mg
≥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)
<75 años (N=7.180)**	2.0% (0.1% mortal) [a]	1.3% (0.1% mortal)
	Prasugrel **5 mg**	Clopidogrel 75 mg
≥75 años (N=2.060)**	2.6% (0.3% mortal)	3.0% (0.5% mortal)

**Estudio TRITON en pacientes con SCA sometidos a ICP*
***Estudio TRILOGY-ACS en pacientes no sometidos a ICP (ver 5.1):*
[a] *Prasugrel 10 mg; Prasugrel 5 mg si < 60 kg*

Pacientes < 60 kg
Las tasas de hemorragia mayor o menor TIMI no relacionada con IDAC:

Peso	Prasugrel **10 mg**	Clopidogrel 75 mg
<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)
≥60 kg (N=7.845)**	2.2% (0.2% mortal) [a]	1.6% (0.2% mortal)
	Prasugrel **5 mg**	Clopidogrel 75 mg
<60kg (N=1.391)**	1.4% (0.1% mortal)	2.2% (0.3% mortal)

**Estudio TRITON en pacientes con SCA sometidos a ICP*
***Estudio TRILOGY-ACS en pacientes no sometidos a ICP (ver 5.1):*
a Prasugrel 10 mg; Prasugrel 5 mg si ≥ 75 años

Pacientes ≥ 60 kg y < 75 años
En pacientes con ≥ 60 kg y < 75 años, las tasas de hemorragia mayor o menor TIMI 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 tienopiridina 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 3,4 % (3 de 89 pacientes)

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

en el grupo de clopidogrel. Pasados 7 días después de interrumpir el tratamiento, se observaron tasas de hemorragia relacionada con IDAC similares entre los grupos de tratamiento (ver sección 4.4).

Riesgo de hemorragia asociado con el momento de administración de la dosis de carga en IMSEST
En un ensayo clínico en pacientes con IMSEST (el estudio ACCOAST), donde los pacientes estaban programados para someterse a una angiografía coronaria en un plazo de 2 a 48 horas tras la aleatorización, los pacientes que recibieron una dosis de carga de 30 mg, una media de 4 horas antes de la angiografía coronaria, seguido de una dosis de carga de 30 mg en el momento de la ICP, presentaron un aumento del riesgo de hemorragia periprocedimiento no IDAC y no hubo beneficio adicional comparado con los pacientes que recibieron una dosis de carga de 60 mg en el momento de la ICP (ver secciones 4.2 y 4.4). Las tasas de hemorragia TIMI no relacionadas con IDAC para los pacientes a los 7 días fueron las siguientes:

Reacción adversa	**Prasugrel antes de angiografía coronaria[a] (N=2.037) %**	**Prasugrel antes de la ICP[a] (N=1.996) %**
Hemorragia mayor TIMI[b]	1.3	0.5
Potencialmente mortal[c]	0.8	0.2
Mortal	0.1	0.0
HIC sintomático[d]	0.0	0.0
Requiriendo inotrópicos	0.3	0.2
Requiriendo intervención quirúrgica	0.4	0.1
Requiriendo transfusión (≥4 unidades)	0.3	0.1
Hemorragia menor TIMI[e]	1.7	0.6

[a] *Se utilizaron otros tratamientos estándar según fueron considerados.El protocolo del ensayo clínico establecía que todos los pacientes recibieran aspirina y una dosis diaria de mantenimiento de prasugrel.*
[b] *Cualquier hemorragia intracraneal o cualquier hemorragia clínicamente aparente asociada con un descenso de la hemoglobina ≥ 5 g/dl.*
[c] *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.*
[d] *HIC=hemorragia intracraneal.*
[e] *Hemorragia clínicamente aparente asociado a un descenso de la hemoglobina ≥ 3 g/dl pero < 5 g/dl.*

Resumen tabulado de las reacciones adversas
La tabla 2 resume las reacciones adversas hemorrágicas y no hemorrágicas en el ensayo TRITON, o las que fueron notificadas de forma espontánea, ordenadas por frecuencia y clasificadas por órganos y sistemas. Los intervalos de frecuencia se definen de la siguiente forma: 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 puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Tabla 2: **Reacciones adversas Hemorrágicas y No-hemorrágicas**

Clasificación de órganos del sistema	**Frecuentes**	**Poco frecuentes**	**Raras**	**No conocidas**
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Anemia		Trombocitopenia	Púrpura trombótica trombocitopénica (PTT) – *ver sección 4.4*
Trastornos del sistema		Hipersensibilidad incluyendo		

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

inmunológico		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 sección 4.4):

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.*

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de medicamentos de Uso Humano: https://www.notificaram.es.

4.9. Sobredosis

La sobredosis de prasugrel 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.

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Inhibidores de la agregación plaquetaria, excluyendo heparina, código ATC: B01AC22.

Mecanismo de acción / Efectos farmacodinámicos
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 ateroesclerotica, 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.

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 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.

Datos para el cambio: 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 AAS), 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. En un estudio con 276 pacientes con SCA sometidos a ICP, se cambió desde una dosis de carga inicial de 600 mg de clopidogrel o de placebo administrada a la llegada al hospital antes de la angiografía coronaria a una dosis de carga de prasugrel de 60 mg administrada en el momento de la intervención coronaria percutánea, esto dio lugar a un aumento similar de la inhibición de la agregación plaquetaria durante las 72 horas de duración del estudio.

Eficacia clínica y seguridad

Síndrome Coronario Agudo (SCA)
En el ensayo TRITON de fase 3 se comparó prasugrel con clopidogrel, ambos coadministrados con AAS 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 AI de moderado a alto riesgo, IMSEST o IMEST y tratados con 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

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

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 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 compuesta 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: Prasugrel mostró una eficacia superior comparado con clopidogrel en la reducción de los eventos evolutivos incluidos en la variable compuesta primaria así como de los eventos evolutivos secundarios pre-especificados, incluyendo trombosis del stent (ver Tabla 3). 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 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 CV, IM 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 IM no-mortal (ver Tabla 3). Los sujetos con diabetes tuvieron disminuciones significativas en las variables compuestas 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 compuesta primaria.

Tabla 3: 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**

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

Toda la población SCA	**(N = 6.813) %**	**(N = 6.795) %**		
Eventos de la variable compuesta 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 compuesta 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
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 compuesta 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. 2,41 %) 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 prasugrel 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 compuesta de muerte debida a cualquier causa, infarto de miocardio no-mortal, ictus no-mortal y hemorragia mayor TIMI no relacionada con IDAC, favoreció a prasugrel 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 prasugrel, hubo

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

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.

Los resultados de un estudio farmacodinámico/farmacogenómico en 720 pacientes asiáticos con SCA e ICP, demostraron que se consiguen unos niveles mayores de la inhibición plaquetaria con prasugrel comparado con clopidogrel, y que la dosis de carga de 60 mg de prasugrel con 10 mg de dosis de mantenimiento es el régimen posológico adecuado en personas asiáticas que pesen al menos 60 kg y tengan menos de 75 años de edad (ver sección 4.2).

En un estudio de 30 meses de duración (TRILOGY-ACS) en 9.326 pacientes con SCA por AI/IMSEST controlados médicamente sin revascularización (indicación no aprobada), prasugrel no redujo significativamente la variable principal compuesta de muerte cardiovascular, infarto de miocardio o ictus comparado con clopidogrel. Las tasas de hemorragia mayor TIMI (incluyendo aquellas que ponen en peligro la vida, producen muerte o ICH) fueron parecidas en los pacientes tratados con prasugrel y clopidogrel. Los pacientes ≥ 75 años o aquellos cuyo peso era inferior a 60 kg (N=3.022) fueron aleatorizados a prasugrel 5 mg. Al igual que los pacientes < 75 años y ≥ 60 kg tratados con prasugrel 10 mg, no hubo diferencias entre prasugrel 5 mg y clopidogrel 75 mg en los resultados cardiovasculares. Las tasas de hemorragia mayor fueron parecidas en pacientes tratados con prasugrel 5 mg y aquellos tratados con clopidogrel 75 mg. Prasugrel 5 mg proporcionó un efecto antiplaquetario mayor que clopidogrel 75 mg. Prasugrel se debe usar con precaución en pacientes ≥ 75 años y en pacientes con un peso < 60 kg (ver secciones 4.2, 4.4 y 4.8).

En un estudio de 30 días (ACCOAST) en 4.033 pacientes con IMSEST con troponina elevada que estaban programados para una angiografía coronaria seguida de ICP en un plazo de 2 a 48 horas tras la aleatorización, los pacientes que recibieron una dosis de carga de 30 mg de prasugrel en una media de 4 horas antes de la angiografía coronaria, seguida por una dosis de carga de 30 mg en el momento de la ICP (n= 2.037) presentaron un aumento de riesgo de hemorragia periprocedimiento no-IDAC y no hubo beneficio adicional comparado con los pacientes que recibieron una dosis de carga de 60 mg en el momento de la ICP (n=1.996). Concretamente, prasugrel no redujo significativamente la frecuencia de la variable compuesta de muerte cardiovascular (CV), infarto de miocardio (IM), ictus, revascularización urgente (RU) o uso de inhibidores de la glicoproteína (GP) IIb/IIIa como rescate a los 7 días desde la aleatorización en los pacientes que recibieron prasugrel antes de la angiografía coronaria comparado con los pacientes que recibieron una dosis de carga completa de prasugrel en el momento de ICP, y la tasa del objetivo principal de seguridad para todas las hemorragias mayor TIMI (eventos IDAC y no IDAC) a los 7 días desde la aleatorización en todos los pacientes tratados fue significativamente mayor en pacientes que recibieron prasugrel antes de la angiografía coronaria frente a pacientes que recibieron una dosis de carga completa de prasugrel en el momento de la ICP. Por lo tanto, en pacientes con IA/IMSEST, a los que se les va a realizar una angiografía coronaria en las 48 horas tras el ingreso, la dosis de carga se debe administrar en el momento de la ICP. (Ver secciones 4.2, 4.4 y 4.8).

Población pediátrica

El estudio TADO, de fase III, investigó el uso de prasugrel (n = 171) frente a placebo (n = 170) en pacientes con edades de 2 a menos de 18 años, con anemia falciforme para la reducción de crisis vaso oclusivas. El estudio no cumplió con ninguna de las variables primarias o secundarias. En general, no se identificaron nuevos hallazgos de seguridad para prasugrel como monoterapia en esta población de pacientes.

5.2. 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 farmacocinéticas de prasugrel en sujetos sanos, pacientes con enfermedad aterosclerótica estable y pacientes sometidos a una intervención coronaria percutánea son similares.

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

Absorción
La absorción y el metabolismo de prasugrel son rápidos, presentando un pico de concentración plasmática (C_{max}) del metabolito activo que aparece aproximadamente a los 30 minutos. La exposición del metabolito activo (AUC) aumenta de forma proporcional por encima del rango de dosis terapéutica. En un ensayo de sujetos sanos, el AUC del metabolito activo no se vio afectado por la ingesta de una comida rica en grasas y altamente calórica, pero la C_{max} disminuyó en un 49 % y el tiempo en alcanzar la C_{max} (T_{max}) se incrementó de 0,5 a 1,5 horas. Prasugrel se administró en el ensayo TRITON independientemente de las comidas. Por lo tanto, prasugrel 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 sección 4.2).

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

Biotransformación
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 prasugrel, 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.

Eliminación
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).

Farmacocinéticas en poblaciones especiales

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 (AUC) del metabolito activo fue un 19 % más alta en pacientes muy mayores (≥ 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 sección 4.2 y 4.4). En un estudio en sujetos con ateroesclerosis estable, la exposición media estimada (AUC) al metabolito activo en pacientes ≥ 75 años que tomaron prasugrel 5 mg fue aproximadamente la mitad que en pacientes < 65 años que tomaron prasugrel 10 mg, y el efecto antiplaquetario de 5 mg estaba reducido pero no fue inferior comparado a 10 mg.

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 sección 4.3).

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 farmacocinéticas de prasugrel y su inhibición de la agregación plaquetaria en pacientes con insuficiencia renal moderada (FGR 30-< 50 ml/min/1,73 m^2) y en sujetos sanos son similares. La inhibición de la agregación plaquetaria mediada por prasugrel fue

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

también similar en pacientes con ERFT que requerían hemodiálisis comparada con sujetos sanos, aunque la C_{max} y la AUC del metabolito activo disminuyó en un 51 % y en un 42 % respectivamente, en pacientes ERFT.

Peso corporal:
La exposición media (AUC) 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 sección 4.4). En un estudio en sujetos con ateroesclerosis estable, la exposición media estimada (AUC) del metabolito activo en pacientes < 60 kg tomando prasugrel 5 mg fue 38 % menor que en pacientes ≥ 60 kg tomando prasugrel 10 mg, y el efecto antiplaquetario de 5 mg fue parecido a 10 mg.

Etnia:
En ensayos clínicos farmacológicos, después de ajustar por peso corporal, la AUC 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.

Género:
En sujetos sanos y en pacientes, las farmacocinéticas de prasugrel son similares en hombres y en mujeres.

Población pediátrica:
Las farmacocinéticas y las farmacodinamias de prasugrel no se han evaluado en población pediátrica (ver sección 4.2).

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

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 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

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

6 . DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Núcleo del comprimido:
Celulosa microcristalina
Manitol
Hipromelosa
Hidroxipropilcelulosa de baja sustitución
Dibehenato de glicerol
Estearato de sacarosa

Recubrimiento:
Alcohol polivinílico parcialmente hidrolizado
Dióxido de titanio (E171)
Macrogol 3350
Talco
Óxido de hierro amarillo (E172)
Óxido de hierro rojo (E172)

6.2. Incompatibilidades

No procede.

6.3. Periodo de validez

2 años

6.4. Precauciones especiales de conservación

No conservar a temperatura superior a 25°C.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Blister OPA/Al/PVC//Al o blister unidosis de 10, 14, 28, 28x1, 30, 30x1, 56, 84, 90, 90x1 y 98 comprimidos recubiertos con película.

Blister OPA/Al/PE+desecante//Al/PE o blister unidosis de 10, 14, 28, 28x1, 30, 30x1, 56, 84, 90, 90x1 y 98 comprimidos recubiertos con película.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Ninguna especial.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Teva GmbH
Graf-Arco-Str. 3 Ulm, 89079
Alemania

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/ RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Marzo 2018

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Mayo 2019

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) (http://www.aemps.gob.es/).