

ANEXO I

FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Prasugrel Mylan 5 mg comprimidos recubiertos con película
Prasugrel Mylan 10 mg comprimidos recubiertos con película

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Prasugrel Mylan 5 mg

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

Prasugrel Mylan 10 mg

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

Excipiente con efecto conocido

Cada comprimido contiene 0,016 mg de laca aluminio amarillo anaranjada FD&C (E110).

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido recubierto con película (comprimido).

Prasugrel Mylan 5 mg

Comprimido amarillo recubierto con película, con forma de cápsula, biconvexo, de dimensiones 8,15 mm × 4,15 mm, con “PH3” grabado en una cara y “M” en la otra.

Prasugrel Mylan 10 mg

Comprimido beige recubierto con película, con forma de cápsula, biconvexo, de dimensiones 11,15 mm × 5,15 mm, con “PH4” grabado en una cara y “M” por la otra.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Prasugrel Mylan, 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 Mylan 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 las secciones 4.4, 4.8 y 5.1). Los pacientes que toman Prasugrel Mylan 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 Mylan, 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 Mylan (ver las secciones 4.4 y 5.1).

Pacientes ≥ 75 años

Generalmente, no se recomienda el uso de Prasugrel Mylan 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 sensibilidad mayor a hemorragias y una mayor exposición al metabolito activo de prasugrel (ver las secciones 4.4, 4.8, 5.1 y 5.2).

Pacientes con peso < 60 kg

Prasugrel Mylan 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 las 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 Mylan 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 Mylan en niños menores de 18 años. Los datos disponibles en niños con anemia falciforme son limitados (ver sección 5.1).

Forma de administración

Prasugrel Mylan se debe administrar por vía oral, 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). Los comprimidos no se deben triturar ni romper.

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 las 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.
- 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 Mylan 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 las secciones 4.4 y 4.8).

La experiencia terapéutica con prasugrel en pacientes con insuficiencia renal (incluyendo insuficiencia renal en estadio 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 peri procedimiento comparado con una dosis de carga de prasugrel administrada 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 las secciones 4.2, 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 Mylan 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).

Prasugrel 5 mg Mylan contiene sodio.

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por comprimido; esto es, esencialmente “exento de sodio”.

Prasugrel 10 mg Mylan contiene el colorante azoico laca aluminio amarillo anaranjado FD&C (E110), que puede causar reacciones alérgicas.

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por comprimido; esto es, esencialmente “exento de sodio”.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Warfarina

No se ha estudiado la administración concomitante de Prasugrel Mylan 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).

Antiinflamatorios no esteroideos (AINE)

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

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

Efectos de otros medicamentos sobre Prasugrel Mylan

Ácido acetilsalicílico

Prasugrel Mylan 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 de un incremento del riesgo de hemorragia cuando Prasugrel Mylan 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 H₂) o lansoprazol (un inhibidor de la bomba de protones) no modificó el área bajo la curva (AUC) ni el T_{max} del metabolito activo de prasugrel, pero disminuyó la C_{max} en un 14% y en un 29%, respectivamente. En 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 H₂. La administración de una dosis de carga de prasugrel de 60 mg sin una administración concomitante de inhibidores de la bomba de protones puede proporcionar un inicio de la actividad mucho más rápido.

Inhibidores de CYP3A

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

Inductores de los citocromos P450

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

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 Mylan 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 Prasugrel Mylan 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 sugieren efectos perjudiciales directos sobre el embarazo, desarrollo embrionario/fetal, parto o desarrollo posnatal (ver sección 5.3). Debido a que los estudios de reproducción en animales no son siempre predictivos de una respuesta en humanos, Prasugrel Mylan 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 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.

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/m²).

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de prasugrel sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es 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 significativamente 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	Toda la población SCA		AI/IMSEST		IMEST	
	Prasugrel ^b + AAS (N=6741)	Clopidogrel ^b + AAS (N=6716)	Prasugrel ^b + AAS (N=5001)	Clopidogrel ^b + AAS (N=4980)	Prasugrel ^b + AAS (N=1740)	Clopidogrel ^b + AAS (N=1736)
Hemorragia 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
ICH sintomática ^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 clínicamente 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 ICH = 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=7845)**	2,2% (0,2% mortal) ^a	1,6% (0,2% mortal)
	Prasugrel 5 mg	Clopidogrel 75 mg
< 60 kg (N=1391)**	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 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 3,4% (3 de 89 pacientes) 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 las 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 (N=2037) %	Prasugrel en el momento de la ICP ^a (N=1996) %
Hemorragia mayor TIMI ^b	1,3	0,5
Potencialmente mortal ^c	0,8	0,2
Mortal	0,1	0,0
ICH sintomática ^d	0,0	0,0
Requiriendo inotrópicos	0,3	0,2
Requiriendo intervención quirúrgica	0,4	0,1

Reacción adversa	Prasugrel antes de angiografía coronaria (N=2037) %	Prasugrel en el momento de la ICP ^a (N=1996) %
Requiriendo transfusión (≥ 4 unidades)	0,3	0,1
Hemorragia menor TIMI ^e	1,7	0,6

- a Otros tratamientos estándar fueron utilizados según se consideraron apropiados. 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 ICH = hemorragia intracraneal.
- e Hemorragia clínicamente aparente asociado a un descenso de la hemoglobina ≥ 3 g/dl pero < 5 g/dl.

Tabla de 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 ($\geq 1/10$), Frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), Poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), Raras ($\geq 1/10.000$ 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 por órganos y sistemas	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras	Frecuencia no conocida
<i>Trastornos de la sangre y del sistema linfático</i>	Anemia		Trombocitopenia	Púrpura trombótica trombocitopénica (PTT) –ver sección 4.4
<i>Trastornos del sistema inmunológico</i>		Hipersensibilidad incluyendo angioedema		
<i>Trastornos oculares</i>		Hemorragia ocular		
<i>Trastornos vasculares</i>	Hematoma			
<i>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</i>	Epistaxis	Hemoptisis		
<i>Trastornos gastrointestinales</i>	Hemorragia gastrointestinal	Hemorragia retroperitoneal Hemorragia rectal Hematoquecia Hemorragia gingival		

Clasificación por órganos y sistemas	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras	Frecuencia no conocida
<i>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</i>	Erupción Equimosis			
<i>Trastornos renales y urinarios</i>	Hematuria			
<i>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</i>	Hematoma en el lugar de punción del vaso Hemorragia en el lugar de punción			
<i>Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos</i>	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 nacional de notificación incluido en el [Apéndice V](#).

4.9 Sobredosis

La sobredosis de Prasugrel Mylan 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.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Antitrombóticos, inhibidores de la agregación plaquetaria, heparina excl., 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 P2Y₁₂ 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.

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 aterosclerosis 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 $\geq 20\%$ 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 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/IIIa usado). Aproximadamente el 98% de los pacientes (en cada uno de los grupos de tratamiento) recibieron antitrombóticos (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 las 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 las 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 de <i>p</i>
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
ACV no mortal	0,9	0,9	1,016 (0,712; 1,451)	0,930
Eventos de la variable compuesta primaria AI/IMSEST	(N=5.044) %	(N=5.030) %		
Muerte 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
ACV no-mortal	0,8	0,8	0,979 (0,633; 1,513)	0,922
Eventos de la variable compuesta primaria IMEST	(N=1.769) %	(N=1.765) %		
Muerte 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
ACV 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 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 las 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 las 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.

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).

Farmacocinética(s) 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 aterosclerosis 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 farmacodinámica de prasugrel en pacientes con insuficiencia hepática grave. No debe 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 m²) 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 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 aterosclerosis 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.

Raza

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.

Sexo

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

Población pediátrica:

Las farmacocinéticas y las farmacodinámicas de prasugrel no se han evaluado en la 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/m²), 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 posnatales 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/ m²).

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.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Núcleo

Celulosa microcristalina

Manitol

Crospovidona

Sílice coloidal anhidra

Estearato de magnesio

Recubrimiento con película

Alcohol polivinílico

Talco

Dióxido de titanio (E171)

Glicerol, monocaprilocaprato de

Laurilsulfato de sodio

Oxido de hierro amarillo (E172)

Oxido de hierro rojo (E172) [*solo Prasugrel Mylan 10 mg*]

Laca aluminica amarillo anaranjada FD&C (E110) [*solo Prasugrel Mylan 5 mg*]

6.2 Incompatibilidades

No procede.

6.3 Periodo de validez

24 meses.

6.4 Precauciones especiales de conservación

Prasugrel Mylan 5 mg:

No conservar a temperatura superior a 30°C. Conservar en el envase original para protegerlo de la humedad.

Prasugrel Mylan 10 mg:

Frasco de HDPE: No conservar a temperatura superior a 25°C. Conservar en el envase original para protegerlo de la humedad.

Envases de blíster:

No conservar a temperatura superior a 30°C. Conservar en el envase original para protegerlo de la humedad.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Prasugrel Mylan 5 mg:

Frasco blanco opaco de polietileno de alta densidad (HDPE, por sus siglas en inglés) con cierre de rosca de polipropileno blanco opaco y tapa de aluminio sellada por inducción. Cada frasco contiene un desecante con la etiqueta “NO COMER” y 28 o 30 comprimidos recubiertos con película.

Cada caja contiene un frasco.

Envases de blíster de OPA/aluminio/PE/desecante/PE-aluminio que contienen 28, 30, 84 o 98 comprimidos recubiertos con película.

Prasugrel Mylan 10 mg:

Frasco blanco opaco de polietileno de alta densidad (HDPE, por sus siglas en inglés) con cierre de rosca de polipropileno blanco opaco y tapa de aluminio sellada por inducción. Cada frasco contiene un desecante con la etiqueta “NO COMER” y 28 o 30 comprimidos recubiertos con película.

Cada caja contiene un frasco.

Envases de blíster de OPA/aluminio/PE/desecante/PE-aluminio que contienen 28, 30, 84, 90 o 98 comprimidos recubiertos con película.

Envase de blísteres perforados unidos de OPA/aluminio/PE/desecante/PE-aluminio que contienen 30 × 1 o 90 × 1 comprimidos recubiertos con película.

6.6 Precauciones especiales de eliminación

Ninguna especial.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE LA COMERCIALIZACIÓN

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

8. NÚMEROS DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Prasugrel Mylan 5 mg:

EU/1/18/1273/001

EU/1/18/1273/003

EU/1/18/1273/005

EU/1/18/1273/006

EU/1/18/1273/007

EU/1/18/1273/008

Prasugrel Mylan 10 mg:

EU/1/18/1273/002

EU/1/18/1273/004

EU/1/18/1273/009

EU/1/18/1273/010

EU/1/18/1273/011

EU/1/18/1273/012

EU/1/18/1273/013

EU/1/18/1273/014

EU/1/18/1273/015

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

Fecha de la primera autorización: 16/mayo/2018

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>.

ANEXO II

- A. FABRICANTES RESPONSABLES DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES**
- B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO**
- C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**
- D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO**

A. FABRICANTES RESPONSABLES DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES

Nombre y dirección del (de los) fabricante(s) responsable(s) de la liberación de los lotes

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

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

El prospecto impreso del medicamento debe especificar el nombre y dirección del fabricante responsable de la liberación del lote en cuestión.

B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO

Medicamento sujeto a prescripción médica.

C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

- **Informes periódicos de seguridad (IPS)**

Los requerimientos para la presentación de los IPS para este medicamento se establecen en la lista de fechas de referencia de la Unión (lista EURD) prevista en el artículo 107c (apartado 7) de la Directiva 2001/83/CE y cualquier actualización posterior publicada en el portal web europeo sobre medicamentos.

D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO

- **Plan de gestión de riesgos (PGR)**

El titular de la autorización de comercialización (TAC) realizará las actividades e intervenciones de farmacovigilancia necesarias según lo acordado en la versión del PGR incluido en el Módulo 1.8.2 de la autorización de comercialización y en cualquier actualización del PGR que se acuerde posteriormente.

Se debe presentar un PGR actualizado:

- A petición de la Agencia Europea de Medicamentos;
- Cuando se modifique el sistema de gestión de riesgos, especialmente como resultado de nueva información disponible que pueda conllevar cambios relevantes en el perfil beneficio/riesgo, o como resultado de la consecución de un hito importante (farmacovigilancia o minimización de riesgos).
- **Medidas adicionales de minimización de riesgos**

El TAC debe proporcionar material educativo a todos los médicos que pueden estar implicados en el tratamiento de pacientes con prasugrel. El formato y las formas de diseminación de este material debe discutirse con las sociedades expertas apropiadas. Los resultados de la discusión y el material cuando

sea apropiado deben acordarse con la autoridad competente nacional y estar disponible antes del lanzamiento en cada estado miembro.

El material educativo debe incluir:

- Una copia de la Ficha Técnica
- Enfatizar que:
 - Los eventos hemorrágicos graves son más frecuentes en pacientes ≥ 75 años (incluyendo eventos mortales) o en aquellos con peso < 60 kg.
 - En general no se recomienda el tratamiento con prasugrel para pacientes de ≥ 75 años.
 - Si después de una evaluación minuciosa del beneficio/riesgo individual realizada por el médico prescriptor, el tratamiento se considera necesario en pacientes ≥ 75 años, se debe prescribir una dosis de carga de 60 mg y una dosis reducida de mantenimiento de 5 mg.
 - Los pacientes con peso menor de < 60 kg deben tener una dosis de mantenimiento reducida de 5 mg.

ANEXO III
ETIQUETADO Y PROSPECTO

ETIQUETADO

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR Y EL ACONDICIONAMIENTO PRIMARIO

ETIQUETA DE LA CAJA DEL FRASCO Y DEL FRASCO DE 5 mg COMPRIMIDOS RECUBIERTOS CON PELÍCULA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Prasugrel Mylan 5 mg comprimidos recubiertos con película
prasugrel

2. PRINCIPIO(S) ACTIVOS(S)

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

3. LISTA DE EXCIPIENTES

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Comprimido recubierto con película

28 comprimidos recubiertos con película
30 comprimidos recubiertos con película

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.
Vía oral.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

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

7. OTRAS ADVERTENCIAS ESPECIALES, SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

No conservar a temperatura superior a 30°C. Conservar en el envase original para protegerlo de la humedad.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DE MEDICAMENTOS NO UTILIZADOS Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA**11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Solo para caja:

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

Solo para etiqueta:

Mylan Pharmaceuticals Limited

12. NÚMEROS DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/18/1273/001

EU/1/18/1273/003

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN**15. INSTRUCCIONES DE USO****16. INFORMACIÓN EN BRAILLE**

prasugrel Mylan 5 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Solo para caja:

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO – INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

Solo para caja:

PC

SN

NN

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR Y EL ACONDICIONAMIENTO PRIMARIO

CAJA DE BLÍSTERES DE COMPRIMIDOS RECUBIERTOS CON PELÍCULA DE 5 MG

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Prasugrel Mylan 5 mg comprimidos recubiertos con película
prasugrel

2. PRINCIPIO(S) ACTIVOS(S)

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

3. LISTA DE EXCIPIENTES

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Comprimido recubierto con película

28 comprimidos recubiertos con película

30 comprimidos recubiertos con película

84 comprimidos recubiertos con película

98 comprimidos recubiertos con película

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

Vía oral.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

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

7. OTRAS ADVERTENCIAS ESPECIALES, SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

No conservar a temperatura superior a 30°C. Conservar en el envase original para protegerlo de la humedad.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DE MEDICAMENTOS NO UTILIZADOS Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

12. NÚMEROS DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

prasugrel Mylan 5 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Solo para caja:

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO – INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

Solo para caja:

PC

SN

NN

INFORMACIÓN MÍNIMA A INCLUIR EN BLÍSTERS O TIRAS

CAJA DE BLÍSTERES DE COMPRIMIDOS RECUBIERTOS CON PELÍCULA DE 5 MG

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Prasugrel Mylan 5 mg comprimidos recubiertos con película
Prasugrel

2. NOMBRE DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Mylan Pharmaceuticals Limited

3. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

4. NÚMERO DE LOTE

Lote

5. OTROS

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR Y EL ACONDICIONAMIENTO PRIMARIO

ETIQUETA DE LA CAJA DEL FRASCO Y DEL FRASCO DE 10 mg COMPRIMIDOS RECUBIERTOS CON PELÍCULA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Prasugrel Mylan 10 mg comprimidos recubiertos con película
prasugrel

2. PRINCIPIO(S) ACTIVOS(S)

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

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Contiene laca aluminio amarillo anaranjada FD&C (E110). Para mayor información consultar el prospecto.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Comprimido recubierto con película

28 comprimidos recubiertos con película

30 comprimidos recubiertos con película

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

Vía oral

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

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

7. OTRAS ADVERTENCIAS ESPECIALES, SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

No conservar a temperatura superior a 25°C. Conservar en el envase original para protegerlo de la humedad.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DE MEDICAMENTOS NO UTILIZADOS Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA**11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Solo para caja:

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

Solo para etiqueta:

Mylan Pharmaceuticals Limited

12. NÚMEROS DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/18/1273/002

EU/1/18/1273/004

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN**15. INSTRUCCIONES DE USO****16. INFORMACIÓN EN BRAILLE**

prasugrel Mylan 10 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Solo para caja:

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO – INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

Solo para caja:

PC

SN

NN

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR Y EL ACONDICIONAMIENTO PRIMARIO

CAJA DE BLÍSTERES DE COMPRIMIDOS RECUBIERTOS CON PELÍCULA DE 10 MG

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Prasugrel Mylan 10 mg comprimidos recubiertos con película
prasugrel

2. PRINCIPIO(S) ACTIVOS(S)

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

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Contiene laca aluminio amarillo anaranjada FD&C (E110). Para mayor información consultar el prospecto.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Comprimido recubierto con película

28 comprimidos recubiertos con película
30 comprimidos recubiertos con película
30 × 1 comprimidos recubiertos con película
84 comprimidos recubiertos con película
90 comprimidos recubiertos con película
90 × 1 comprimidos recubiertos con película
98 comprimidos recubiertos con película

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.
Vía oral

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

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

7. OTRAS ADVERTENCIAS ESPECIALES, SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

No conservar a temperatura superior a 30°C. Conservar en el envase original para protegerlo de la humedad.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DE MEDICAMENTOS NO UTILIZADOS Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA**11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

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

12. NÚMEROS DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN**15. INSTRUCCIONES DE USO****16. INFORMACIÓN EN BRAILLE**

prasugrel Mylan 10 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Solo para caja:

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO – INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

Solo para caja:

PC

SN

NN

INFORMACIÓN MÍNIMA A INCLUIR EN BLÍSTERS O TIRAS

CAJA DE BLÍSTERES DE COMPRIMIDOS RECUBIERTOS CON PELÍCULA DE 10 MG

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Prasugrel Mylan 10 mg comprimidos recubiertos con película
Prasugrel

2. NOMBRE DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Mylan Pharmaceuticals Limited

3. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

4. NÚMERO DE LOTE

Lote

5. OTROS

B. PROSPECTO

Prospecto: Información para el usuario

Prasugrel Mylan 5 mg comprimidos recubiertos con película Prasugrel Mylan 10 mg comprimidos recubiertos con película prasugrel

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a tomar el medicamento, porque contiene información importante para usted.

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico o farmacéutico.
- Este medicamento se le ha recetado solamente a usted y no debe dárselo a otras personas, aunque tengan los mismos síntomas que usted, ya que puede perjudicarles.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Ver sección 4.

Contenido del prospecto

1. Qué es Prasugrel Mylan y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar Prasugrel Mylan
3. Cómo tomar Prasugrel Mylan
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de Prasugrel Mylan
6. Contenido del envase e información adicional

1. Qué es Prasugrel Mylan y para qué se utiliza

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

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

Se le ha prescrito Prasugrel Mylan 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 restablecer el flujo sanguíneo al corazón. Prasugrel Mylan reduce la posibilidad de padecer futuros infartos de miocardio o accidente cerebrovascular (ictus) o la posibilidad de morir debido a uno de estos eventos aterotrombóticos. Su médico también le prescribirá ácido acetilsalicílico (p. ej. aspirina), otro agente antiplaquetario.

2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar Prasugrel Mylan

No tome Prasugrel Mylan si:

- es alérgico a prasugrel o a alguno de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6). 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.
- tiene enfermedad hepática grave.

Advertencias y precauciones

- **Antes de tomar Prasugrel Mylan:**

Consulte a su médico antes de empezar a tomar Prasugrel Mylan.

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

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

Debe contactar con su médico inmediatamente si aparece una enfermedad llamada Púrpura Trombótica Trombocitopénica (o PTT). La PTT se asocia con fiebre y moratones (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 4 “Posibles efectos adversos”)

Niños y adolescentes

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

Otros medicamentos y Prasugrel Mylan

Informe a su médico si está tomando, ha tomado recientemente o podría tener que tomar cualquier otro medicamento incluso los adquiridos sin receta, suplementos alimenticios y productos de herbolario.

Es especialmente importante que informe a su médico si está siendo tratado con:

- clopidogrel (un agente antiplaquetario),
- warfarina (un anticoagulante),
- ”medicamentos antiinflamatorios no esteroideos” para el dolor y la fiebre (como ibuprofeno, naproxeno, etoricoxib).

Si se administran junto con Prasugrel Mylan, estos medicamentos pueden aumentar el riesgo de hemorragia. Solo tome otros medicamentos mientras esté tomando Prasugrel Mylan si su médico le indica que puede hacerlo.

Informe a su médico si está tomando morfina u otros opioides (utilizados para tratar dolor agudo).

Embarazo y lactancia

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

Informe a su médico si se queda embarazada o está intentando quedarse embarazada mientras toma Prasugrel Mylan. Debe tomar Prasugrel Mylan 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 a su médico o farmacéutico antes de utilizar este medicamento.

Conducción y uso de máquinas

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

Prasugrel Mylan 5 mg contiene sodio

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por comprimido; esto es, esencialmente “exento de sodio”.

Prasugrel Mylan 10 mg contiene laca aluminio amarillo anaranjada FD&C y sodio

La laca aluminica amarillo anaranjada FD&C (E110) es un colorante que puede provocar reacciones de tipo alérgico.

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por comprimido; esto es, esencialmente “exento de sodio”.

3. Cómo tomar Prasugrel Mylan

Siga exactamente las instrucciones de administración de Prasugrel Mylan indicadas por su médico. En caso de duda, debe consultar de nuevo a su médico o farmacéutico.

La dosis habitual de prasugrel es de 10 mg al día. Comenzará el tratamiento con una dosis única de 60 mg. Si pesa menos de 60 kg o tiene más de 75 años, la dosis es de 5 mg de Prasugrel Mylan al día. Su médico también le indicará que tome ácido acetilsalicílico y la dosis exacta a tomar (normalmente entre 75 mg y 325 mg al día).

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

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

Si toma más Prasugrel Mylan del que debe

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

Si olvidó tomar Prasugrel Mylan

Si olvidó tomar su dosis diaria pautada, tome Prasugrel Mylan cuando se acuerde. Si olvida tomar su dosis durante un día entero, vuelva a tomar su dosis habitual de Prasugrel Mylan al día siguiente. No tome dos dosis en un día.

Si interrumpe el tratamiento con Prasugrel Mylan

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

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

4. Posibles efectos adversos

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento 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 Prasugrel Mylan en pacientes que no han sufrido nunca un accidente cerebrovascular o un ataque isquémico transitorio.

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

- Fiebre y moratones (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 “Qué necesita saber antes de empezar a tomar Prasugrel Mylan”).
- Una erupción, picor o hinchazón de cara, hinchazón de labios/lengua, o dificultad para respirar. Estos pueden ser signos de una reacción alérgica grave (ver sección 2 “Qué necesita saber antes de empezar a tomar Prasugrel Mylan”).

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Comunicación de efectos adversos

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarlos directamente a través del sistema nacional de notificación incluido en el [Apéndice V](#). Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

5. Conservación de Prasugrel Mylan

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

No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en el frasco y cartón después de “CAD”. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

Prasugrel Mylan 5 mg: No conservar a temperatura superior a 30°C. Conservar en el envase original para protegerlo de la humedad.

Prasugrel Mylan 10 mg: No conservar a temperatura superior a 25°C. Conservar en el envase original para protegerlo de la humedad.

Solo para envases de blíster: No conservar a temperatura superior a 30°C. Conservar en el envase original para protegerlo de la humedad.

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 ya no necesita. De esta forma, ayudará a proteger el medio ambiente.

6. Contenido del envase e información adicional

Composición de Prasugrel Mylan

– El principio activo es prasugrel.

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

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

– Los demás componentes son:

Prasugrel Mylan 5 mg: celulosa microcristalina, manitol, crospovidona, sílice anhidra coloidal, estearato de magnesio, alcohol polivinílico, talco, dióxido de titanio (E171), glicerol monocaprilocaprato, laurilsulfato de sodio, óxido de hierro amarillo (E172).

Prasugrel Mylan 10 mg: celulosa microcristalina, manitol, crospovidona, sílice anhidra coloidal, estearato de magnesio, alcohol polivinílico, talco, dióxido de titanio (E171), glicerol monocaprilocaprato, laurilsulfato de sodio, óxido de hierro amarillo (E172), laca aluminio amarillo anaranjada FD&C (E110) (ver la sección 2, “Prasugrel Mylan 10 mg contiene laca aluminio amarillo anaranjada FD&C”), óxido de hierro rojo (E172).

Aspecto del producto y contenido del envase

Prasugrel Mylan 10 mg comprimidos recubiertos con película son comprimidos beige recubiertos con película, con forma de cápsula, biconvexos, de dimensiones 11,15 mm × 5,15 mm, con “PH4” grabado en una cara del comprimido y “M” por la otra.

Este medicamento está disponible en frascos de plástico que contienen un desecante y 28 o 30 comprimidos recubiertos con película y en envases de blíster que contienen 28, 30, 84, 90 o 98 comprimidos recubiertos con película y en envases de blíster perforados que contienen 30 × 1 y 90 × 1 comprimidos recubiertos con película.

Prasugrel Mylan 5 mg comprimidos recubiertos con película, son comprimidos amarillos recubiertos con película, con forma de cápsula, biconvexos, de dimensiones 8,15 mm × 4,15 mm, con “PH3” grabado en una cara del comprimido y “M” por la otra.

Este medicamento está disponible en frascos de plástico que contienen un desecante y 28 o 30 comprimidos recubiertos con película y en envases de blíster que contienen 28, 30, 84 o 98 comprimidos recubiertos con película.

No coma ni retire el desecante que contiene el frasco

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

Titular de la autorización de comercialización

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

Responsable de la fabricación

Mylan Hungary Kft
Mylan utca 1, Komárom, 2900, Hungría

McDermott Laboratories Limited bajo el nombre comercial de Gerard Laboratories
35/36 Baldoyle Industrial Estate, Grange State, Dublín 13, Irlanda

Pueden solicitar más información respecto a este medicamento dirigiéndose al representante local del titular de la autorización de comercialización.

België/Belgique/Belgien

Mylan bvba/sprl
Tél/Tel: + 32 (0)2 658 61 00

Lietuva

Mylan Healthcare UAB
Tel.: +370 5 205 1288

България

Майлан ЕООД
Тел: +359 2 44 55 400

Luxemburgo/Luxemburg

Mylan bvba/sprl
Tel.: + 32 (0)2 658 61 00
(Belgique/Belgien)

Česká republika

Mylan Healthcare CZ s.r.o
Tel.: + 420 222 004 400

Magyarország

Mylan EPD Kft
Tel.: + 36 1 465 2100

Danmark

Viatrix ApS
Tlf: +45 28 11 69 32

Malta

V.J. Salomone Pharma Ltd
Tel.: + 356 21 22 01 74

Deutschland

Viatrix Healthcare GmbH
Tel.: +49 800 0700 800

Nederland

Mylan BV
Tel.: +31 (0)20 426 3300

Eesti

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

Norge

Viatrix AS
Tlf: + 47 66 75 33 00

Ελλάδα

Generics Pharma Hellas EΠE
Τηλ: +30 210 993 6410

España

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

France

Viatrix SantéΤέλ. : +33 4 37 25 75 00

Hrvatska

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

Ireland

Mylan Ireland Limited
Tel.: +353 1 8711600

Ísland

Icepharma hf
Sími: +354 540 8000

Italia

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

Κύπρος

Varnavas Hadjipanayis Ltd
Τηλ: +357 2220 7700

Latvija

Mylan Healthcare SIA
Tel.: +371 676 055 80

Österreich

Arcana Arzneimittel GmbH
Tel.: +43 1 416 2418

Polska

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

Portugal

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

România

BGP Products SRL
Tel.: + 40 372 579 000

Slovenija

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

Slovenská republika

Viatrix Slovakia s.r.o.
Tel.: +421 2 32 199 100

Suomi/Finland

ViatrixMylan Finland Oy
Puh/Tel: + 358 20 720 9555

Sverige

Viatrix AB
Tel.: + 46 (0)8 630 19 00

United Kingdom (Northern Ireland)

Mylan IRE Healthcare Limited
Tel.: +353 18711600

Fecha de la última revisión de este prospecto: {MM/AAAA}.

Otras fuentes de información

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>.