



Procardia

Prasugrel

Vía oral

Comprimidos recubiertos 5 y 10 mg

Fórmulas

Procardia 5 Comprimidos recubiertos: Cada comprimido recubierto contiene Prasugrel (como clorhidrato) 5 mg. Excipientes: Dióxido de silicio coloidal; Lauril sulfato de sodio; Celulosa; Lactosa monohidrato; Croscarmelosa sódica; Manitol; Estearato de magnesio; Óxido de hierro amarillo; Alcohol polivinílico; Dióxido de titanio; Talco; Polietilenglicol 3000.

Procardia 10 Comprimidos recubiertos: Cada comprimido recubierto contiene Prasugrel (como clorhidrato) 10 mg. Excipientes: Dióxido de silicio coloidal; Lauril sulfato de sodio; Celulosa; Lactosa monohidrato; Croscarmelosa sódica; Manitol; Estearato de magnesio; Óxido de hierro amarillo; Alcohol polivinílico; Dióxido de titanio; Talco; Polietilenglicol 3000.

Acción terapéutica

Antiagregante plaquetario.

Indicaciones

Procardia está indicado, asociado con aspirina, para la prevención de eventos aterotrombóticos en pacientes con síndrome coronario agudo (angina inestable, infarto de miocardio con o sin elevación del segmento ST) sometidos a intervención coronaria percutánea primaria o aplazada.

Acción farmacológica

Prasugrel es un inhibidor de la agregación y la activación plaquetaria a través de la unión irreversible de su metabolito activo a los receptores P2Y₁₂ de ADP de las plaquetas. Como las plaquetas participan en el inicio y el desarrollo de las complicaciones trombóticas de la enfermedad aterosclerótica, la inhibición de la función plaquetaria puede producir una reducción de la tasa de eventos cardiovasculares tales como la muerte, el infarto de miocardio o el accidente cerebro vascular.

Farmacocinética:

Prasugrel es una prodroga. Es rápidamente metabolizado *in vivo* a un metabolito activo y a metabolitos inactivos. Se ha informado que Prasugrel presenta farmacocinética similar en sujetos sanos, en pacientes con enfermedad aterosclerótica estable y en pacientes sometidos a intervención coronaria percutánea. La absorción y el metabolismo de Prasugrel son rápidos, presentando concentración plasmática máxima (C_{max}) del metabolito activo aproximadamente a los 30 minutos. La exposición al metabolito activo (AUC) aumenta de forma proporcional por encima del rango de dosis terapéutica. Aunque los alimentos no alteran la absorción en forma significativa, pueden disminuir y retrasar la concentración máxima. Por lo tanto, puede administrarse en forma independiente de las comidas, pero la administración de la dosis de carga en ayunas puede producir un comienzo de

acción mucho más rápido. El metabolito activo se encuentra unido a las proteínas del plasma en un 98 %. 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 el citocromo P450, principalmente por las isoenzimas 3A4 y el 2B6 y en menor medida por las 2C9 y 2C19. El metabolito activo posteriormente es metabolizado por S-metilación o por conjugación con cisteína a dos componentes inactivos. Se ha informado que la variación genética de los CYP3A5, CYP2B6, CYP2C9 o CYP2C19, no afectó significativamente la farmacocinética o la acción farmacológica de Prasugrel. Prasugrel se elimina bajo la forma de metabolitos inactivos, aproximadamente el 68 % de la dosis en la orina y el 27 % en las heces. El metabolito activo tiene una vida media de eliminación de aproximadamente 7,4 horas (rango de 2 a 15 horas). Ancianos: Se ha informado que la exposición media (AUC) al metabolito activo de Prasugrel es significativamente mayor (19 %) en pacientes muy mayores (de 75 años de edad o mayores) que en sujetos menores 75 años. Prasugrel debe administrarse con precaución en pacientes de 75 años o mayores debido al riesgo potencial de hemorragias en esta población.

Insuficiencia hepática: No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve a moderada (Child-Pugh clase A y B). No debe administrarse Prasugrel a pacientes con insuficiencia hepática grave.

Insuficiencia renal: No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal, incluyendo aquellos con enfermedad renal terminal.

Peso corporal: La exposición media (AUC) al metabolito activo de Prasugrel es aproximadamente un 30 a un 40 % más alta en sujetos sanos y en pacientes con peso corporal menor de 60 kg comparado con individuos y pacientes que pesan 60 kg o más. Prasugrel debe administrarse con precaución en pacientes con un peso corporal menor de 60 kg debido al riesgo potencial de hemorragia de esta población.

Etnia: Se ha informado que la AUC del metabolito activo fue aproximadamente un 19 % más alta en sujetos chinos, japoneses y coreanos en comparación con los caucásicos, predominantemente relacionada con una exposición más alta en sujetos asiáticos con peso corporal menor de 60 kg. No se recomienda un ajuste de dosis basado únicamente en la etnia.

Niños y adolescentes: No se ha evaluado la farmacocinética de Prasugrel en la población pediátrica.

Posología y forma de administración

Adultos:

Se debe iniciar el tratamiento con una dosis única de carga de 60 mg y posteriormente se continúa con 10 mg una vez al día.

Los pacientes en tratamiento con **Procardia** deben a su vez tomar diariamente 75 mg a 325 mg de aspirina.

En pacientes con síndrome coronario agudo tratados con intervención coronaria percutánea, la interrupción prematura del tratamiento con cualquier agente antiagregante plaquetario, incluido **Procardia**, puede ocasionar un aumento del riesgo de trombosis, infarto de miocardio o muerte debido a la enfermedad subyacente del paciente. Se recomienda continuar el tratamiento hasta 12 meses, a menos que esté clínicamente indicada su interrupción.

Pacientes de 75 años de edad o mayores:

Generalmente, no se recomienda el uso de **Procardia** en pacientes de 75 años de edad o mayores. Si se considera necesario, luego de una evaluación minuciosa del riesgo/beneficio individual realizada por el médico, el tratamiento se debe iniciar con una dosis única de carga de 60 mg y luego continuar con una dosis reducida de mantenimiento de 5 mg una vez al día. Los pacientes de 75 o más años de edad tienen una sensibilidad mayor a las hemorragias y una mayor exposición al metabolito activo de Prasugrel. Pacientes con peso corporal menor de 60 kg:

El tratamiento se debe iniciar con una dosis única de carga de 60 mg y luego continuar con una dosis reducida de mantenimiento de 5 mg una vez al día. Esto se debe a un aumento en la exposición al metabolito activo de Prasugrel y del riesgo de hemorragia en pacientes con un peso corporal menor de 60 kg.

Insuficiencia renal:

No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal, incluidos aquellos que presenten enfermedad renal terminal. La experiencia terapéutica en pacientes con insuficiencia renal es limitada.

Insuficiencia hepática:

No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia hepática de leve a moderada (clase A o B de la escala Child-Pugh). La experiencia terapéutica en pacientes con disfunción hepática de leve a moderada es limitada. No administrar en insuficiencia hepática severa (Child-Pugh clase C).

Niños y adolescentes:

No está recomendado el uso de **Procardia** en niños y adolescentes menores de 18 años.

Forma de administración:

Procardia puede administrarse con los alimentos o lejos de ellos. No cortar, romper, ni masticar el comprimido.

Contraindicaciones

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

Precauciones y advertencias

Se ha informado que los pacientes con síndromes coronarios agudos sometidos a una intervención coronaria percutánea, tratados con Prasugrel y aspirina presentaron un aumento del riesgo de hemorragias mayores y menores. Por tal motivo, solamente debe considerarse el uso de **Procardia** en pacientes con riesgo aumentado de hemorragia cuando se considere que los beneficios en términos de prevención de eventos isquémicos sean mayores que el riesgo de hemorragias graves. Esto aplica especialmente a pacientes con edad de 75 años o mayores, propensos a la hemorragia (Ej.: Traumatismo reciente, cirugía reciente, hemorragias gastrointestinales recientes o recurrentes o úlcera péptica activa), con peso corporal menor de 60 kg o que estén recibiendo concomitantemente medicamentos que puedan incrementar el riesgo de hemorragia (anticoagulantes orales, clopidogrel, medicamentos antiinflamatorios no esteroides (AINEs) o fibrinolíticos). Puede ser apropiada la transfusión plaquetaria en pacientes con hemorragia activa en los que se requiere inversión de los efectos farmacológicos del Prasugrel. Generalmente, no se recomienda el uso de Prasugrel en pacientes de 75 años o mayores y únicamente debe administrarse a estos pacientes con precaución y después que el médico compruebe, tras realizar una evaluación minuciosa del riesgo/beneficio individual, que los beneficios en términos de prevención de eventos isquémicos sean mayores que el riesgo de hemorragias graves. Se ha informado que estos pacientes presentan mayor riesgo de hemorragias, incluyendo hemorragia mortal, comparados con pacientes menores de 75 años. Si finalmente se indica el medicamento, debe emplearse una dosis de mantenimiento menor (5 mg/día).

Los antecedentes terapéuticos con Prasugrel en pacientes con insuficiencia renal (incluyendo insuficiencia renal en estadio terminal) y en pacientes con insuficiencia hepática moderada son limitados. Estos pacientes pueden presentar un riesgo incrementado de hemorragia. Por lo tanto, **Procardia** debe emplearse con precaución en estos pacientes. La experiencia terapéutica con Prasugrel en pacientes asiáticos es limitada. Por lo tanto, **Procardia** debe emplearse con precaución en estos pacientes. Se debe informar a los pacientes que las hemorragias pueden tardar un poco más de lo normal en detenerse cuando están tomando Prasugrel y aspirina, y que deben notificar al médico cualquier hemorragia inusual (tanto por el lugar como por la duración). Los pacientes deben informar a sus médicos y dentistas que están tomando Prasugrel antes de someterse a cualquier intervención quirúrgica y antes de iniciar cualquier otro tratamiento. 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 de by pass coronario en los 7 días siguientes a la interrupción del tratamiento con Prasugrel.

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 de by pass coronario urgente es una posibilidad.

Se ha notificado púrpura trombótica trombocitopénica con el uso de otras tienopiridinas. Esta es una patología grave y requiere tratamiento inmediato. No se han informado casos de esta enfermedad en relación con Prasugrel.

Embarazo: Se ha informado que Prasugrel no produjo efectos nocivos directos sobre el embarazo, el desarrollo embrionario/fetal, el parto, ni en el desarrollo postnatal, en los estudios en animales. No se han efectuado estudios clínicos en mujeres embarazadas. Por tal motivo, no deberá usarse **Procardia** durante el embarazo, a menos 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 humana. Los estudios preclínicos han demostrado que Prasugrel se excreta en la leche materna en los animales. Se recomienda no usar **Procardia** en mujeres que se encuentran amamantando.

Uso pediátrico: No se ha demostrado la eficacia y la seguridad de Prasugrel en niños y adolescentes menores de 18 años.

Interacciones medicamentosas

Warfarina: Debido a la posibilidad de aumento del riesgo de hemorragia, el uso concomitante de **Procardia** y warfarina (u otros derivados cumarínicos) debe efectuarse con precaución.

Medicamentos antiinflamatorios no esteroideos (AINEs): Debido a la posibilidad de aumento del riesgo de hemorragia, el uso concomitante de **Procardia** y AINEs, incluyendo los inhibidores de la COX-2, debe efectuarse con precaución.

Procardia puede administrarse concomitantemente con medicamentos metabolizados por el citocromo P450 (incluyendo estatinas), o medicamentos inductores o inhibidores del citocromo P450.

Procardia también puede administrarse concomitantemente con aspirina, 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, se ha informado la administración concomitante con heparina de bajo peso molecular, bivalirudina e inhibidores de la GP IIb/IIIa en estudios clínicos, sin evidencia de interacciones clínicamente significativas.

Efectos de otros medicamentos sobre Prasugrel:

Aspirina: Prasugrel debe administrarse concomitantemente con aspirina, la demostración de su eficacia y seguridad proviene de estudios clínicos efectuados con esta asociación. Es posible una interacción farmacodinámica con la aspirina conduciendo a un aumento del riesgo de hemorragia.

Heparina: Se ha informado que la heparina no modificó la inhibición de la agregación plaquetaria mediada por Prasugrel en forma significativa. Del mismo modo, Prasugrel no modificó de forma significativa el efecto de la heparina sobre los parámetros de coagulación. Ambos medicamentos pueden administrarse de forma concomitante, aunque es posible un aumento del riesgo de hemorragia.

Estatinas: Se ha informado que la atorvastatina no modificó la farmacocinética de Prasugrel ni su efecto sobre la agregación plaquetaria. Por lo tanto, es poco probable 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: Se ha informado que 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. La administración de una dosis de carga de Prasugrel puede proporcionar un inicio de la actividad mucho más rápido sin la administración concomitante de inhibidores de la bomba de protones.

Inhibidores del CYP3A: El Ketoconazol, un inhibidor potente y selectivo del CYP3A4 y CYP3A5, no afectó la inhibición de la agregación plaquetaria inducida por Prasugrel,

ni modificó el AUC y el T_{max} del metabolito activo, pero disminuyó la C_{max} entre 34 % y 46 %. Por lo tanto, es poco probable que los inhibidores del CYP3A tales como antifúngicos azólicos, inhibidores de la proteasa HIV, claritromicina, telitromicina, verapamilo, diltiazem, indinavir, ciprofloxacina y jugo de pomelo, tengan un efecto significativo sobre la farmacocinética del metabolito activo.

Inductores del citocromo P450: La rifampicina, 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, se considera poco probable que los inductores conocidos del CYP3A, tales como rifampicina, carbamacepina y otros inductores del citocromo P450, tengan un efecto significativo sobre la farmacocinética del metabolito activo.

Efectos de Prasugrel sobre otros medicamentos:

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

Medicamentos metabolizados por el CYP2C9: Prasugrel no inhibe el CYP2C9, ya que no afectó la farmacocinética de la S-warfarina. Debido al potencial de aumento del riesgo de hemorragia, la coadministración de warfarina y Prasugrel debe efectuarse con precaución.

Medicamentos metabolizados por el CYP2B6: Prasugrel es un inhibidor débil del CYP2B6. En sujetos sanos, Prasugrel disminuyó la exposición al hidroxibupropion, un metabolito del bupropion 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).

Reacciones adversas

Se ha informado que la tasa de interrupción del medicamento debido a eventos adversos en los estudios clínicos fue de 7,2 % con Prasugrel y de 6,3 % con clopidogrel. De estos, la hemorragia fue la reacción adversa que llevó con mayor frecuencia a la interrupción del tratamiento con ambos medicamentos (2,5 % con Prasugrel y 1,4 % con clopidogrel).

El sitio más frecuente donde la hemorragia se produjo en forma espontánea fue el tracto gastrointestinal y en forma provocada en la zona de punción arterial. Se ha informado una mayor incidencia de hemorragia en los pacientes de 75 años de edad o mayores, que en los menores de 75 años. También se ha comunicado una mayor incidencia de hemorragia en los individuos con peso corporal menor de 60 kg. Con Prasugrel se observó una mayor incidencia de hemorragia que con clopidogrel en pacientes que fueron sometidos a cirugía de bypass coronario. El mayor riesgo de hemorragia persistió hasta un máximo de siete días después de la administración de la última dosis.

A continuación se detallan las reacciones adversas hemorrágicas y no hemorrágicas informadas en los estudios clínicos:

De la piel y los tejidos blandos: Frecuentes: Erupción, equimosis.

Gastrointestinales: Frecuentes: Hemorragia gastrointestinal; Poco frecuentes: Hemorragia retroperitoneal, hemorragia rectal, proctorragia, hemorragia gingival. Generales y locales: Frecuentes: Hematoma en el lugar de la punción, hemorragia en el lugar de la punción.

Genitourinarias: Frecuentes: Hematuria.

Hematológicas y linfáticas: Frecuentes: Anemia.

Lesiones y complicaciones del procedimiento: Frecuentes: Contusión; Poco frecuentes: Hemorragia post intervención; Raras: Hematoma subcutáneo.

Oculares: Poco frecuentes: Hemorragia ocular.

Respiratorias: Frecuentes: Epistaxis; Poco frecuentes: Hemoptisis.

Vasculares: Frecuentes: Hematoma.

Se ha informado mayor incidencia de ictus con Prasugrel que con clopidogrel en pacientes con antecedentes previos de ictus o accidente isquémico transitorio.

Sobredosisificación

La sobredosis de Prasugrel puede provocar prolongación del tiempo de sangría y 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.

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

Presentaciones

Procardia 5 Comprimidos recubiertos:

Envase conteniendo 30 comprimidos recubiertos.



Comprimidos redondos, color amarillo, codificados PG 5 en una cara y con isotipo de identificación Roemmers en la otra.

Procardia 10 Comprimidos recubiertos:

Envase conteniendo 30 comprimidos recubiertos.

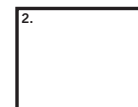
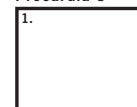


Comprimidos redondos, color amarillo, codificados PG 10 en una cara y con isotipo de identificación Roemmers en la otra.

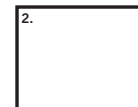
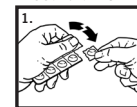
Instrucciones para desprender los comprimidos:

1. Separar completamente la unidad del blister por el recorte.
2. Expulsar el comprimido presionando sobre el alveolo.

Procardia 5



Procardia 10



MANTENER EN SU ENVASE ORIGINAL HASTA SU UTILIZACION

Venta bajo receta. *Industria Argentina.* Medicamento autorizado por el Ministerio de Salud. Certificado N° 55.230. Directora Técnica: Jorgelina D'Angelo, Farmacéutica. Elaborado en José E. Rodo 6424, C1440AKJ Ciudad Autónoma de Buenos Aires. Fecha de última actualización: Octubre de 2009.

Producto medicinal. Mantener fuera del alcance de los niños. Conservar en lugar seco a temperatura ambiente a 30°C.

Información a profesionales y usuarios: ☎ 0-800-333-5658

Roemmers S.A.I.C.F., F. J. Sarmiento 2350, B1636AKJ Olivos, Pcia. de Buenos Aires.

www.roemmers.com.ar

B 1156401871
12798 0317



70



ROEMMERS
CONCIENCIA POR LA VIDA