



Daiichi Sankyo y Eli Lilly and Company
Nota de prensa

Prasugrel (Efient®) en la revisión de las recomendaciones del NICE británico y en la actualización de las guías de revascularización miocárdica de la ESC/EACTS

El NICE británico amplía las recomendaciones para prasugrel

La revisión de las guías del Instituto Nacional para la Salud y la Excelencia Clínica (NICE, en sus siglas en inglés), amplían la recomendación del agente antiplaquetario de toma única diaria prasugrel (Efient®), asociado a aspirina, como una opción coste-efectiva en comparación con clopidogrel genérico, para un mayor grupo de pacientes con síndrome coronario agudo (SCA) y tratado mediante intervención coronaria percutánea (ICP)

Prasugrel también estará disponible ahora en Reino Unido para la prevención de eventos aterotrombóticos en adultos con SCA sin elevación del segmento ST (SCASEST) sometidos a ICP.¹

El Grupo de Evaluación del NICE ha declarado que el estudio TRITON-TIMI 38 (que comparó prasugrel frente a clopidogrel en 13.608 pacientes con SCA de moderado a alto riesgo tratados mediante ICP)², cuenta con un diseño robusto y una sólida calidad metodológica. Para los pacientes que formaron el núcleo de la cohorte clínica (menores de 75 años, con un peso de 60 kg o más, y sin antecedentes de accidentes de ictus o ataque isquémico transitorio), prasugrel demostró una reducción clínicamente significativa y robusta en el objetivo final primario en comparación con clopidogrel.¹

Esta última recomendación se suma a las ya existentes en la guía NICE inicial de octubre de 2009, según la cual prasugrel se recomienda para los pacientes con SCA con ICP cuando es necesaria la ICP primaria inmediata ante el IAMCEST), o si el paciente tiene diabetes mellitus.³

La actualización de las guías europeas de revascularización miocárdica de la ESC/EACTS recomiendan Efient® (prasugrel) como opción de tratamiento de primera línea en el SCASEST

Prasugrel recibe una recomendación Clase I para iniciación del tratamiento en el momento de la ICP en pacientes con SCASEST, con anatomía coronaria conocida, en la actualización de las guías de revascularización miocárdica de la Sociedad Europea de Cardiología (ESC,



en sus siglas en inglés) y la Asociación Europea de Cirugía Cardio-torácica (EACTS en sus siglas en inglés) ⁴. Esta actualización refleja la información disponible sobre prasugrel, ya publicada, y procedente de los estudios TRITON-TIMI 38² y ACCOAST⁵.

La recomendación Clase I es la más alta y significa que el tratamiento está recomendado para su uso ya que es “beneficioso, útil y efectivo”. Asimismo, la recomendación ya no restringe el uso de prasugrel a pacientes sin tratamiento previo con clopidogrel.

En comparación con las guías de 2011 para el tratamiento del SCASEST⁶, el pretratamiento con inhibidores P2Y12 antes de la ICP ya no se recomienda de forma generalizada. Específicamente, la actualización de las guías recomienda el inicio de tratamiento con prasugrel en pacientes SCASEST cuando se conoce la anatomía coronaria y se va a proceder a ICP, si no hay contraindicación.

Las guías europeas también reafirman prasugrel como opción de tratamiento de primera línea (Clase I) para pacientes con IAMCEST sometidos a intervención coronaria percutánea. Así mismo, las guías recomiendan la administración del inhibidor P2Y12 en el momento del primer contacto médico.

Referencias

1. NICE. Prasugrel with percutaneous coronary intervention for treating acute coronary syndromes (review of technology appraisal guidance 182). Technology appraisal 317. London: NICE; July 2014. (www.nice.org.uk)
2. Wiviott SD, Brandwald E, McCabe CH, et al. Prasugrel versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2007; 357:2001-2015
3. NICE. Prasugrel for the treatment of acute coronary syndromes with percutaneous coronary intervention Technology appraisal 182. London: NICE; October 2009. (www.nice.org.uk)
4. The Task Force on Myocardial Revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). Guidelines on myocardial revascularization. *European Heart Journal*. Published online 30 August 2014: <http://eurheartj.oxfordjournals.org/content/early/2014/08/28/eurheartj.ehu278>.
5. Montalescot G., Bolognese L., Dudek D., et al. Pre-treatment with Prasugrel in Non-ST Elevation Acute Coronary Syndrome. *The New England Journal Medicine*. 2013 Sep 12;369(11):999-1010. doi: 10.1056/NEJMoa1308075. Epub 2013 Sep 1
6. The Task Force for the management of acute coronary syndromes (ACS) in patients presenting without persistent ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. *European Heart Journal*.doi:10.1093/eurheartj/ehr236
7. Efiend Summary of Product Characteristics. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000984/WC500021971.pdf. Accessed August 2014



IA181213

Efient 5 mg comprimidos recubiertos con película.
Efient 10 mg comprimidos recubiertos con película.

Para una información más detallada, se encuentra a disposición de los profesionales sanitarios la ficha técnica de este medicamento.

COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Efient 5 mg:

Cada comprimido contiene 5 mg de prasugrel (como hidrocloreuro).

Excipientes con efecto conocido:

Cada comprimido contiene 2,7 mg de lactosa.

Efient 10 mg:

Cada comprimido contiene 10 mg de prasugrel (como hidrocloreuro).

Excipientes con efecto conocido:

Cada comprimido contiene 2,1 mg de lactosa.

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

FORMA FARMACÉUTICA

Comprimidos recubiertos con película (comprimido).

Efient 5 mg:

Comprimidos amarillos y con forma de doble flecha que llevan grabado "5 MG" en una cara y "4760" en la otra.

Efient 10 mg:

Comprimidos color beige y con forma de doble flecha que llevan grabado "10 MG" en una cara y "4759" en la otra.

DATOS CLÍNICOS

Indicaciones terapéuticas

Efient, co-administrado 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 de la Ficha Técnica.

Posología y forma de administración

Posología

Adultos

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

Los pacientes que toman Efient 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 Efient, 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 Efient (ver secciones 4.4 y 5.1).

Pacientes > 75 años

Generalmente, no se recomienda el uso de Efient en pacientes ≥ 75 años. Si después de una evaluación minuciosa del beneficio/riesgo individual realizada por el médico prescriptor (ver sección "Advertencias y precauciones especiales de empleo"), 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 secciones 4.4, 4.8, 5.1 y 5.2).

Pacientes con peso ≤ 60 kg

Efient debe administrarse como una dosis única de carga de 60 mg y posteriormente debe continuarse con una dosis de 5 mg una vez al día. La dosis de mantenimiento de 10 mg no está recomendada. Esto se debe a un aumento en la exposición al metabolito activo de prasugrel, y a un aumento del riesgo de hemorragia en pacientes con un peso corporal < 60 kg comparado con pacientes ≥ 60 kg cuando se administra una dosis de 10 mg una vez al día (ver secciones 4.4, 4.8 y 5.2).

Insuficiencia renal

No es necesario realizar un ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal, incluidos aquellos que presenten una enfermedad renal en fase terminal (ver sección 5.2 de la Ficha Técnica). La experiencia terapéutica en pacientes con insuficiencia renal es limitada (ver sección "Advertencias y precauciones especiales de empleo").

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 de la Ficha Técnica). La experiencia terapéutica en pacientes con disfunción hepática de leve a moderada es limitada (ver sección "Advertencias y precauciones especiales de empleo"). Efient 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 Efient en niños menores de 18 años. No se dispone de datos.



Forma de administración

Administración por vía oral. Efient puede administrarse con o sin alimentos. La administración de una dosis de carga de 60 mg de prasugrel en ayunas puede proporcionar un inicio de la actividad mucho más rápido (ver sección 5.2 de la Ficha Técnica). No aplaste ni rompa el comprimido.

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).

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 Efient 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 Efient en pacientes con un riesgo aumentado de hemorragias cuando se considera que los beneficios en términos de prevención de eventos isquémicos sean mayores que el riesgo de hemorragias graves. Esto aplica especialmente a pacientes:

- ≥ 75 años (ver más abajo).
- Con una propensión a hemorragia (ej. debido a un trauma reciente, cirugía reciente, hemorragias gastrointestinales recientes o recurrentes, o úlcera péptica activa).
- Con un peso corporal < 60 kg (ver secciones 4.2 y 4.8). En estos pacientes, no se recomienda la dosis de mantenimiento de 10 mg. Se debe emplear una dosis de mantenimiento de 5 mg.
- 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 Efient.

Generalmente, no se recomienda el uso de Efient en pacientes ≥ 75 años y únicamente debe de administrarse con precaución después de que el médico prescriptor, tras realizar una evaluación minuciosa del beneficio/riesgo individual, indique que los beneficios en términos de prevención de eventos isquémicos sean mayores que el riesgo de hemorragias graves. En el ensayo clínico fase 3, estos pacientes presentaron mayor riesgo de hemorragias, incluyendo hemorragia mortal, comparado con pacientes < 75 años. Si se prescribe el medicamento, debe emplearse una dosis menor de mantenimiento de 5 mg; no se recomienda administrar una dosis de mantenimiento de 10 mg (ver secciones 4.4 y 4.8).

La experiencia terapéutica con prasugrel en pacientes con insuficiencia renal (incluyendo insuficiencia renal en 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 periprocedimiento comparado con una dosis de carga de prasugrel administrada en el momento de la ICP. Por lo tanto, en pacientes con AI/IMSEST a los que se les realiza una angiografía coronaria en las 48 horas siguientes al ingreso, la dosis de carga se debe administrar en el momento de la ICP (ver secciones 4.4, 4.8 y 5.1).

Cirugía

Antes de someterse a cualquier intervención quirúrgica y antes de iniciar cualquier otro tratamiento, los pacientes deben informar a sus médicos y dentistas de que están tomando prasugrel. Si un paciente se va a someter a una intervención quirúrgica programada y no se desea un efecto antiagregante, el tratamiento con Efient 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 "Reacciones adversas"). Los beneficios y los riesgos de prasugrel deben considerarse cuidadosamente en aquellos pacientes en los que no se ha definido la anatomía coronaria y la cirugía IDAC urgente es una posibilidad.

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 "Reacciones adversas")

Púrpura trombótica trombocitopénica (PTT)

Se ha notificado PTT con el uso de prasugrel. La PTT es una patología grave y requiere tratamiento inmediato.

Lactosa

Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, insuficiencia de lactasa de Lapp o malabsorción de glucosa o galactosa, no deben tomar Efient.

Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Warfarina: No se ha estudiado la administración concomitante de Efient 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 "Advertencias y precauciones especiales de empleo").

Medicamentos antiinflamatorios no esteroideos (AINES): No se ha estudiado la administración concomitante crónica de AINES. Debido al potencial del aumento del riesgo de hemorragia, los AINES crónicos (incluyendo inhibidores de la COX-2) y Efient deben ser coadministrados con precaución (ver sección "Advertencias y precauciones especiales de empleo").

Efient puede administrarse de forma concomitante con medicamentos metabolizados por el enzima citocromo P450 (incluyendo estatinas), o medicamentos inductores o inhibidores del enzima citocromo P450. Efient 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, Efient 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 EfiEnt

Ácido acetilsalicílico: EfiEnt 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 EfiEnt 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 Tmax 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, EfiEnt 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 del CYP3A: El Ketoconazol (400 mg diarios), un inhibidor potente y selectivo del CYP3A4 y CYP3A5, no afectó a la inhibición de la agregación plaquetaria mediada por prasugrel o al AUC y Tmax 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.

Efectos de EfiEnt 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 EfiEnt deben de coadministrarse con precaución (ver sección "Advertencias y precauciones especiales de empleo").

Medicamentos metabolizados por el CYP2B6: Prasugrel es un inhibidor débil del CYP2B6. En sujetos sanos, prasugrel disminuyó la exposición a la hidroxi bupropiona, 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).

Fertilidad, embarazo y lactancia

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

Embarazo

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

Lactancia

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

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).

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Es esperable que la influencia de prasugrel sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas sea nula o insignificante.

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	Todos los SCA		AI/IMSEST		IMEST	
	Prasugrel ^b +AAS (N = 6.741)	Clopidogrel ^b +AAS (N = 6.716)	Prasugrel ^b +AAS (N = 5.001)	Clopidogrel ^b +AAS (N = 4.980)	Prasugrel ^b +AAS (N = 1.740)	Clopidogrel ^b +AAS (N = 1.736)
Hemorragia mayor TIMI ^c	2,2	1,7	2,2	1,6	2,2	2,0
Potencialmente mortal ^d	1,3	0,8	1,3	0,8	1,2	1,0
Mortal	0,3	0,1	0,3	0,1	0,4	0,1
HIC sintomático ^e	0,3	0,3	0,3	0,3	0,2	0,2

Requiriendo inotrópicos	0,3	0,1	0,3	0,1	0,3	0,2
Requiriendo intervención quirúrgica	0,3	0,3	0,3	0,3	0,1	0,2
Requiriendo transfusión (≥ 4 unidades)	0,7	0,5	0,6	0,3	0,8	0,8
Hemorragia menor TIMI ^f	2,4	1,9	2,3	1,6	2,7	2,6

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

b Otros tratamientos estándar fueron utilizados según se consideraron apropiados.

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

d Hemorragia potencialmente mortal es un subconjunto de hemorragia mayor TIMI e incluye los distintos tipos mencionados más abajo. Los pacientes pueden contarse en más de una fila.

e HIC=hemorragia intracraneal.

f Hemorragia clínicamente aparente asociado a un descenso de la hemoglobina ≥ 3 g/dl pero < 5 g/dl.

Pacientes ≥ 75 años

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

Edad	Prasugrel 10 mg	Clopidogrel 75 mg
≥ 75 años (N=1.785)*	9,0 % (1,0 % mortal)	6,9 % (0,1 % mortal)
< 75 años (N=11.672)*	3,8 % (0,2 % mortal)	2,9 % (0,1 % mortal)
< 75 años (N=7.180)**	2,0 % (0,1 % mortal) ^a	1,3 % (0,1 % mortal)
	Prasugrel 5 mg	Clopidogrel 75 mg
≥ 75 años (N=2.060)**	2,6 % (0,3 % mortal)	3,0 % (0,5 % mortal)

*Estudio TRITON en pacientes con SCA sometidos a ICP

**Estudio TRILOGY-ACS en pacientes no sometidos a ICP (ver 5.1):

^a Prasugrel 10 mg; Prasugrel 5 mg si < 60 kg

Pacientes < 60 kg

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

Peso	Prasugrel 10 mg	Clopidogrel 75 mg
< 60 kg (N=664)*	10,1 % (0 % mortal)	6,5 % (0,3 % mortal)
≥ 60 kg (N=12.672)*	4,2 % (0,3 % mortal)	3,3 % (0,1 % mortal)
≥ 60 kg (N=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 tienopiridina dentro del intervalo de 4 a 7 días antes de ser sometidos a IDAC, las frecuencias disminuyeron hasta un 11,3 % (9 de 80 pacientes) en el grupo de prasugrel y un 3,4 % (3 de 89 pacientes) 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 "Advertencias y precauciones especiales de empleo").

Riesgo de hemorragia asociado con el momento de administración de la dosis de carga en IMSEST

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

Reacción Adversa	Prasugrel antes de angiografía coronaria ^a (N=2.037) %	Prasugrel antes de la ICP ^a (N=1.996) %
Hemorragia mayor TIMI ^b	1,3	0,5
Potencialmente mortal ^c	0,8	0,2
Mortal	0,1	0,0
HIC sintomático ^d	0,0	0,0
Requiriendo inotrópicos	0,3	0,2
Requiriendo intervención quirúrgica	0,4	0,1
Requiriendo transfusión (≥ 4 unidades)	0,3	0,1

Hemorragia menor TIMI ^e	1,7	0,6
------------------------------------	-----	-----

^a Se utilizaron otros tratamientos estándar según fueron considerados. El protocolo del ensayo clínico establecía que todos los pacientes recibieran aspirina y una dosis diaria de mantenimiento de prasugrel.

^b Cualquier hemorragia intracranial o cualquier hemorragia clínicamente aparente asociada con un descenso de la hemoglobina ≥ 5 g/dl.

^c Hemorragia potencialmente mortal es un subconjunto de hemorragia mayor TIMI e incluye los distintos tipos mencionados más abajo. Los pacientes pueden contarse en más de una fila.

^d HIC=hemorragia intracranial.

^e Hemorragia clínicamente aparente asociado a un descenso de la hemoglobina ≥ 3 g/dl pero < 5 g/dl.

Resumen tabulado de las reacciones adversas

La tabla 2 resume las reacciones adversas hemorrágicas y no hemorrágicas en el ensayo TRITON, o las que fueron notificadas de forma espontánea, ordenadas por frecuencia y clasificadas por órganos y sistemas. Los intervalos de frecuencia se definen de la siguiente forma: Muy frecuentes ($\geq 1/10$), 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 de órganos del sistema	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras	No conocidas
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Anemia		Trombocitopenia	Púrpura trombótica trombocitopénica (PTT) – ver sección “Advertencias y precauciones especiales de empleo”
Trastornos del sistema inmunológico		Hipersensibilidad incluyendo angioedema		
Trastornos oculares		Hemorragia ocular		
Trastornos vasculares	Hematoma			
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Epistaxis	Hemoptisis		
Trastornos gastrointestinales	Hemorragia gastrointestinal	Hemorragia retroperitoneal Hemorragia rectal Hematoquecia Hemorragia gingival		
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Erupción Equimosis			
Trastornos renales y urinarios	Hematuria			
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Hematoma en el lugar de punción del vaso Hemorragia en el lugar de punción			
Lesiones, intoxicaciones y complicaciones del procedimiento	Contusión	Hemorragia post-intervención	Hematoma subcutáneo	

La incidencia de ictus en el ensayo clínico de fase 3 en pacientes con o sin historia previa de AIT o ictus, fue como se muestra a continuación (ver sección “Advertencias y precauciones especiales de empleo”):

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 intracranial.

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 Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano: www.notificaRAM.es.

Sobredosis

La sobredosis de EfiEnt 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.

PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

Eficacia y seguridad en el Síndrome Coronario Agudo (SCA)

En el ensayo TRITON de fase 3 se comparó EfiEnt (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 antirombóticos (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 ($p < 0,05$).

Tabla 3: Pacientes con Eventos Evolutivos en el Análisis Primario del ensayo TRITON

Eventos Evolutivos	Prasugrel + AAS	Clopidogrel + AAS	Razón de riesgo (HR) (95 % CI)	Valor-p
Toda la población SCA	(N = 6.813) %	(N = 6.795) %		
Eventos de la variable compuesta primaria Muerte cardiovascular (CV), IM no-mortal o ictus no-mortal	9,4	11,5	0,812 (0,732; 0,902)	<0,001
Eventos individuales de la variable primaria				
Muerte CV	2,0	2,2	0,886 (0,701; 1,118)	0,307
IM no-mortal	7,0	9,1	0,757 (0,672; 0,853)	<0,001
Ictus no-mortal	0,9	0,9	1,016 (0,712; 1,451)	0,930
AI/IMSEST	(N = 5.044) %	(N = 5.030) %		
Eventos de la variable compuesta primaria Muerte cardiovascular (CV), IM no-mortal o ictus no-mortal	9,3	11,2	0,820 (0,726; 0,927)	0,002
Muerte CV	1,8	1,8	0,979 (0,732; 1,309)	0,885
IM no-mortal	7,1	9,2	0,761 (0,663; 0,873)	<0,001
Ictus no-mortal	0,8	0,8	0,979 (0,633; 1,513)	0,922
IMEST	(N = 1.769) %	(N = 1.765) %		
Eventos de la variable compuesta primaria Muerte cardiovascular (CV), IM no-mortal o ictus no-mortal	9,8	12,2	0,793 (0,649; 0,968)	0,019
Muerte CV	2,4	3,3	0,738 (0,497; 1,094)	0,129
IM no-mortal	6,7	8,8	0,746 (0,588; 0,948)	0,016
Ictus no-mortal	1,2	1,1	1,097 (0,590; 2,040)	0,770

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 Efient 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 Efient, 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.

DATOS FARMACÉUTICOS

Incompatibilidades

No procede.

Periodo de validez

2 años.

Precauciones especiales de conservación

Este medicamento no requiere ninguna temperatura especial de conservación. Conservar en el embalaje original para protegerlo del aire y de la humedad.

Precauciones especiales de eliminación

Ninguna especial.

TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Eli Lilly Nederland BV, Grootslag 1-5, NL-3991 RA, Houten, Países Bajos.

FECHA DE REVISIÓN DEL TEXTO

Diciembre 2013

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

Presentaciones y condiciones de prescripción y financiación

Efient 5 mg comprimidos recubiertos con película, 28 comprimidos (C.N:662709.9):

P.V.P.: 55,46 € P.V.P. IVA: 57,68 €

Efient 10 mg comprimidos recubiertos con película, 28 comprimidos (C.N:662710.5):

P.V.P.: 60,94 € P.V.P. IVA: 63,38 €

Medicamento sujeto a prescripción médica y visado de inspección.