

Belangrijke Veiligheidsinformatie over EFIENT[®] (prasugrel)

EFIENT (prasugrel) behoort tot de farmacotherapeutische groep van de bloedplaatjesaggregatieremmers (heparine niet meegerekend), een groep waaronder ook clopidogrel valt.

Behandeling van patiënten onder de 60 kg lichaamsgewicht en van patiënten van 75 jaar en ouder.

Geachte,

Daiichi-Sankyo en Lilly informeren u graag over enkele belangrijke aspecten van de behandeling met EFIENT[®] (prasugrel).

Indicatie

Efient, gelijktijdig toegediend met acetylsalicylzuur (ASA), is geïndiceerd voor de preventie van atherotrombotische complicaties bij patiënten met acuut coronair syndroom (d.w.z. instabiele angina pectoris [UA], myocardinfarct zonder ST-elevatie [NSTEMI] of myocardinfarct met ST-elevatie [STEMI]) die primaire of uitgestelde percutane coronaire interventie (PCI) ondergaan.

Resultaten van het belangrijkste registratieonderzoek TRITON-TIMI 38

Het TRITON-TIMI 38 onderzoek omvatte 13 608 patiënten met ACS (UA/NSTEMI en STEMI) die werden behandeld met PCI; prasugrel werd daarbij direct vergeleken met clopidogrel teneinde de werkzaamheid en veiligheid te onderzoeken door het meten van de incidentie van een samengesteld eindpunt (cardiovasculair overlijden, niet-fataal myocardinfarct (MI), of niet-fataal CVA).

In dit onderzoek verminderde EFIENT[®] (prasugrel) significant de incidentie van het primaire eindpunt met 2.1% (absolute risicoreductie), overeenkomend met 18% relatieve risicoreductie. (EFIENT[®] (prasugrel) 9,4% versus clopidogrel 11,5%; HR 0,82; 95% CI: 0,732 -0,902; p<0,001)¹.

Belangrijke Veiligheidsinformatie

De incidentie van niet-CABG-gerelateerde ernstige bloedingen volgens TIMI criteria was bij prasugrel (2.4%) in vergelijking met clopidogrel (1.8%) significant toegenomen (HR 1,32; 95% CI: 1,03 – 1,68; p=0,03). Verdere analyse van de gegevens maakte duidelijk dat er bij toediening van een dosering van 10 mg 2 subgroepen zijn met een bijzonder risico van ernstige bloedingen: patiënten met een laag lichaamsgewicht (< 60 kg) en patiënten van 75 jaar en ouder.

Daarom wordt de volgende wijze van toediening van EFIENT[®] aanbevolen:

- Patiënten met een gewicht van minder dan 60 kg dienen een gereduceerde onderhoudsdosis van 5 mg te krijgen, omdat een dosis van 10 mg bij deze

patiënten hogere serumspiegels van de actieve metaboliet en daarmee meer ernstige bloedingen veroorzaakt vergeleken met patiënten met een hoger lichaamsgewicht.

- Omdat ernstige bloedingen (waaronder fatale bloedingen) bij patiënten boven de 75 jaar vaker voorkwamen, wordt het gebruik van EFIENT® in het algemeen niet aanbevolen voor patiënten van 75 jaar of ouder.
- Als, na een zorgvuldige individuele evaluatie van de voor- en nadelen door de voorschrijvende arts, behandeling noodzakelijk geacht wordt in de leeftijdsgroep van 75 jaar en ouder dient na een oplaaddosis van 60 mg een gereduceerde onderhoudsdosis van 5 mg te worden voorgeschreven.

Het bewijs voor de 5 mg dosis is enkel gebaseerd op farmacodynamische/farmacokinetische analyses, en er bestaan geen huidige klinische gegevens over de veiligheid van deze dosering bij de risicosubgroepen.

Bijgesloten gelieve u een kopie van de Samenvatting van de Productkenmerken aan te treffen.

Als u verder nog vragen heeft belt u dan alstublieft met telefoonnummer: XXXX XXXXXXXX.

Referenties

- 1) Samenvatting van de Productkenmerken

Achtergrond

- Volgens het fase III klinisch onderzoek TRITON-TIMI 38 is gebleken dat prasugrel, een nieuwe thienopyridine bloedplaatjesaggregatieremmer, werkzaam is dan clopidogrel bij de preventie van atherotrombotische voorvallen, zoals gemeten in de primaire uitkomstmaat van het onderzoek (cardiovasculair overlijden, niet-fataal myocardinfarct of niet-fataal CVA) bij patiënten met acuut coronair syndroom, die PCI (percutane coronair interventie) ondergingen.
- Deze verbetering in werkzaamheid ging echter, vergeleken met clopidogrel, bij sommige personen gepaard aan een verhoogd risico van ernstige bloedingen, waaronder fatale bloedingen.
- De reductie van ischemische voorvallen was 2,1% (11,5% voor clopidogrel versus 9,4% voor Efiënt; $p=0,0004$), de toename in grote bloedingen volgens TIMI-criteria was 0,5% (1,7% versus 2,2%; $p=0,03$).
- 1.

Subgroepen met risico van bloedingen

- In TRITON-TIMI 38 werden 3 subgroepen geïdentificeerd met een hogere bloedingratio dan het totale cohort¹. Deze bestaan uit patiënten met:
 - Voorgeschiedenis van cerebrovasculair accident (CVA) of transient ischaemic attack (TIA)
 - Leeftijd ≥ 75 jaar
 - Lichaamsgewicht < 60 kg
- Dit is in overeenstemming met de tevoren geïdentificeerde risicofactoren voor een toegenomen kans op tegengestelde uitkomsten bij het gebruik van bloedplaatjesaggregatieremmers of atherotrombotische middelen^{2,3}

¹Wiviott et al. *NEJM* 2007;357(20):2001-2015; ²Alexander et al. *JAMA* 2005; 294:3108-16;

³Mahaffey et al. *Circulation* 1999;99:2371-7.

Aanbevelingen voor behandeling met Efixent[®]

- Behandel geen patiënten met een voorgeschiedenis van cerebrovasculair accident (CVA) of transient ischaemic attack (TIA).
- Patiënten van 75 jaar of ouder dienen in het algemeen niet behandeld te worden met Efixent[®], omdat in deze leeftijdklasse ernstige bloedingen, waaronder fatale bloedingen, frequenter voorkomen.
 - Als, na een zorgvuldige individuele evaluatie van de voor- en nadelen door de voorschrijvende arts, behandeling noodzakelijk geacht wordt in de leeftijdsgroep van 75 jaar en ouder dient na een oplaaddosis van 60 mg een gereduceerde onderhoudsdosis van 5 mg te worden voorgeschreven.

Aanbevelingen voor behandeling met Efient[®] II

- Patiënten met een gewicht van minder dan 60 kg dienen een onderhoudsdosis van 5 mg te krijgen, omdat blootstelling aan de actieve metaboliet van Efient toeneemt met een lager lichaamsgewicht. Er is geen noodzaak om de oplaaddosis te verminderen.
- De aanbeveling voor een 5 mg dosis is gebaseerd op farmacodynamische/farmacokinetische analyses. Er bestaan geen huidige klinische gegevens over algemene werkzaamheid en veiligheid van deze dosering.
- Voor patiënten met een lichaamsgewicht hoger dan 60 kg en een leeftijd van 75 jaar of minder wordt de onderhoudsdosis van 10 mg aanbevolen.