

Risicominimalisatie-materiaal voor voorschrijvers: verhoogd risico op ernstige bloedingen bij gebruik van prasugrel

Dit materiaal beschrijft aanbevelingen om belangrijke risico's van prasugrel te beperken of te voorkomen en heeft betrekking op patiënten onder de 60 kg lichaamsgewicht en op patiënten van 75 jaar en ouder. Het materiaal is beoordeeld door het College ter Beoordeling van Geneesmiddelen (CBG).

BELANGRIJKE VEILIGHEIDSINFORMATIE OVER PRASUGREL

Indicatie

Prasugrel, gelijktijdig toegediend met acetylsalicylzuur (ASA), is geïndiceerd voor de preventie van atherotrombotische complicaties bij volwassen patiënten met acuut coronair syndroom 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 prasugrel significant de incidentie van het primaire eindpunt met 2.1% (absolute risicoreductie), overeenkomend met 18% relatieve risicoreductie. (prasugrel 9,4% versus clopidogrel 11,5%; HR 0,812; 95% CI: 0,732 -0,902; $p < 0,001$).

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 twee 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 prasugrel 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 prasugrel 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.

Meld bijwerkingen bij het Nederlands Bijwerkingencentrum Lareb

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb; website www.lareb.nl

Aanvullende informatie betreffend Prasugrel Vivanta is beschikbaar in de Samenvatting van productkenmerken (SmPC) en bijsluiter op www.cbg-meb.nl. Het additioneel risicominimalisatie-materiaal is ook online beschikbaar op www.vivantagenerics.nl.

Bijwerkingen kunnen ook altijd gemeld worden bij de houder van de handelsvergunning van het product (Vivanta Generics; pharmacovigilance@vivantagenerics.com).

Achtergrond informatie

- Volgens het fase III klinisch onderzoek TRITON-TIMI 38 is gebleken dat prasugrel, een 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 nietfataal 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 Efient; $p=0,0004$), de toename in grote bloedingen volgens TIMI-criteria was 0,5% (1,7% versus 2,2%; $p=0,03$).

Subgroepen met risico van bloedingen

- In TRITON-TIMI 38 werden 3 subgroepen geïdentificeerd met een hogere bloedingratio dan het totale cohort. 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

Aanbevelingen voor behandeling met Prasugrel

- 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 prasugrel, omdat in deze leeftijdsklasse 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.
- Patiënten met een gewicht van minder dan 60 kg dienen een onderhoudsdosis van 5 mg te krijgen, omdat blootstelling aan de actieve metabooliet van prasugrel 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.