



Eli Lilly Hrvatska d.o.o

Ulica grada Vukovara 269G  
10000 Zagreb, Hrvatska  
Tel +385 1 2444 124  
Fax +385 1 23000 79

[www.lilly.com](http://www.lilly.com)

Zagreb, 24. studeni 2014.

## **Pismo zdravstvenim radnicima o preporučenim udarnim dozama i dozama održavanja za lijek Efient (prasugrel) zbog povećanog rizika od ozbiljnog krvarenja**

Poštovani,

Eli Lilly Hrvatska d.o.o. Vas u suradnji s Agencijom za lijekove i medicinske proizvode (HALMED) i Europskom agencijom za lijekove (EMA) želi obavijestiti o preporučenim udarnim dozama i dozama održavanja za lijek Efient (prasugrel) zbog povećanog rizika od ozbiljnog krvarenja.

### **Sažetak**

- U bolesnika s UA/NSTEMI u kojih se koronarna angiografija provodi unutar 48 sati nakon primitka u bolnicu, udarna doza lijeka EFIENT smije se dati samo u vrijeme perkutane koronarne intervencije, kako bi se minimizirao rizik od krvarenja<sup>1</sup>.
- U bolesnika s akutnim koronarnim sindromom (UA/NSTEMI i STEMI) zbog rizika od krvarenja niža doza održavanja koja iznosi 5 mg dnevno mora se primjenjivati u<sup>2</sup>:
  - bolesnika tjelesne težine manje od 60 kg
  - bolesnika starih 75 i više godina. Primjena lijeka Efient općenito se ne preporučuje u bolesnika u dobi od  $\geq 75$  godina. Ako propisivač nakon pažljive procjene koristi i rizika u svakog pojedinog bolesnika ipak ocijeni da je primjena ovog lijeka neophodna u ovih bolesnika, primjenjuje se navedena niža doza održavanja.

### **Dodatne informacije preporučenoj udarnoj dozi**

Preporuka o udarnoj dozi u bolesnika s UA/NSTEMI u kojih se koronarna angiografija provodi unutar 48 sati nakon primitka u bolnicu temelji se na ishodu nedavno dovršenog kliničkog ispitivanja ACCOAST u bolesnika s NSTEMI koji su trebali biti podvrgnuti koronarnoj angiografiji unutar 2 do 48 sati nakon randomizacije. U ispitivanju su se uspoređivali učinci primjene početne udarne doze prasugrela od 30 mg prije koronarne angiografije (prosječno 4 sata prije) i zatim dodatne doze od 30 mg u vrijeme perkutane koronarne intervencije s učincima primjene pune udarne doze od 60 mg u vrijeme perkutane koronarne intervencije.

Ovo 30-dnevno ispitivanje provedeno je u 4033 bolesnika s NSTEMI i povišenim razinama troponina koji su trebali biti podvrgnuti koronarnoj angiografiji i zatim perkutanoj koronarnoj intervenciji unutar 2 do 48 sati nakon randomizacije. Ispitanici koji su primili udarnu dozu prasugrela od 30 mg prosječno 4 sata prije koronarne angiografije te zatim udarnu dozu od

30 mg u vrijeme perkutane koronarne intervencije (n=2037) imali su povećan rizik od krvarenja nevezanog za ugradnju prenosnice koronarne arterije (engl. *coronary artery bypass graft*, CABG) tijekom postupka, a nisu imali nikakve dodatne koristi u odnosu na bolesnike koji su primili udarnu dozu od 60 mg u vrijeme perkutane koronarne intervencije (n=1996).

Konkretno, u bolesnika koji su primili prasugrel prije koronarne angiografije, prasugrel tijekom 7 dana nakon randomizacije nije značajno smanjio učestalost kompozitne mjere ishoda, koja je uključivala smrt zbog kardiovaskularnih uzroka, infarkt miokarda, moždani udar, hitnu revaskularizaciju ili hitno liječenje inhibitorom glikoproteina IIb/IIIa, u usporedbi s bolesnicima koji su primili cijelu udarnu dozu prasugrela u vrijeme perkutane koronarne intervencije. Osim toga, stopa pojavljivanja ključnog ishoda za sigurnost primjene - svih značajnih krvarenja prema TIMI kriterijima (vezanih i nevezanih uz CABG) tijekom 7 dana nakon randomizacije u svih liječenih ispitanika bila je značajno veća u ispitanika koji su primili prasugrel prije koronarne angiografije nego u bolesnika koji su primili cijelu udarnu dozu prasugrela u vrijeme perkutane koronarne intervencije.

#### **Dodatne informacije o nižim preporučenim dozama održavanja u bolesnika tjelesne težine < 60 kg i dobi od ≥ 75 godina**

Preporuka o primjeni doza održavanja od 5 mg u dvije navedene skupine bolesnika zbog rizika od krvarenja temelji se na dodatnoj analizi podskupina ispitanika u ispitivanju TRITON–TIMI 38. Detalji o ovom ispitivanju i preporukama koje su iz njega proizašle navedeni su u priloženom edukacijskom materijalu za zdravstvene radnike.

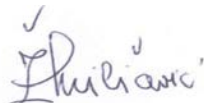
#### **Poziv na prijavljivanje nuspojava**

Sve nuspojave kao i sumnju na neispravnost u kakvoći lijeka potrebno je prijaviti Agenciji za lijekove i medicinske proizvode na službenim obrascima dostupnim na internetskoj stranici ([www.halmed.hr](http://www.halmed.hr)). Prijave je moguće poslati poštom (Roberta Frangeša Mihanovića 9, 10000 Zagreb), telefaksom (01/4884-119) ili elektronskom poštom u word formatu ([nuspojave@halmed.hr](mailto:nuspojave@halmed.hr)).

Nuspojave možete prijaviti i farmaceutskom društvu Eli Lilly Hrvatska d.o.o. poštom: dr.med. Mate Kardoš, ulica grada Vukovara 269G, 10 000 Zagreb, telefaksom (01/ 23000 79) ili elektroničkom poštom [PHV\\_CENTRE\\_SEE@LILLY.COM](mailto:PHV_CENTRE_SEE@LILLY.COM).

S poštovanjem,

Željko Miličević, dr.med.  
Direktor



Mate Kardoš, dr.med.  
Odgovorna osoba za farmakovigilanciju



#### **Reference**

1. Ispitivanje ACCOAST, „A Comparison of Prasugrel at the Time of Percutaneous Coronary Intervention Or as Pre-treatment at the Time of Diagnosis in Patients with Non-ST-Elevation Myocardial Infarction.“
2. Ispitivanje TRITON–TIMI 38, NEJM 2007;357(20):2001-2015

**Privitak:**

1. Edukacijski materijal za zdravstvene radnike odobren od strane HALMED-a „Važne informacije o sigurnosti lijeka EFIENT® namijenjene zdravstvenim djelatnicima – rizici primjene lijeka u bolesnika tjelesne težine manje od 60 kg i bolesnika u dobi od 75 i više godina“, verzija 1, 14.07.2014.
2. Najnoviji Sažetak opisa svojstava lijeka

# Privitak 1: Edukacijski materijal za zdravstvene radnike odobren od strane HALMED-a

**Važne informacije o sigurnosti lijeka EFIENT<sup>®</sup> namijenjene zdravstvenim djelatnicima** – rizici primjene lijeka u bolesnika tjelesne težine manje od 60 kg i bolesnika u dobi od 75 i više godina.

## Indikacija

Lijek EFIENT<sup>®</sup> indiciran je za sprječavanje aterotrombotskih događaja, u kombinaciji s acetilsalicilatnom kiselinom (ASK), u bolesnika s akutnim koronarnim sindromom (tj. nestabilnom anginom, infarktom miokarda bez elevacije ST-spojnice [UA/NSTEMI] ili infarktom miokarda s elevacijom ST-spojnice [STEMI]) koji su podvrgnuti primarnoj ili odgođenoj perkutanoj koronarnoj intervenciji.<sup>1</sup>

## Rezultati pivotalnog registracijskog ispitivanja TRITON-TIMI 38

Djelotvornosti i sigurnosti prasugrela ispitana je u pivotalnom ispitivanju TRITON-TIMI 38 u kojem je sudjelovalo 13 608 bolesnika s akutnim koronarnim sindromom (UA/NSTEMI i STEMI) koji su podvrgnuti perkutanoj koronarnoj intervenciji.

Prasugrel je izravno uspoređivan s klopidogrelom, mjerenjem incidencije jedne od objedinjenih mjera ishoda (kardiovaskularne smrti, nesmrtonosnog infarkta miokarda ili nesmrtonosnog moždanog udara).

EFIENT<sup>®</sup> je značajno smanjio incidenciju primarne mjere ishoda za 2,2% (apsolutno smanjenje rizika), što odgovara relativnom smanjenju rizika od 19%.

## Važne informacije o sigurnosti

Incidencija značajnih krvarenja (prema TIMI kriterijima) nevezanih uz premosnice koronarnih arterija (CABG) bila je **značajno povišena** kod primjene prasugrela (2,4%) u usporedbi s klopidogrelom (1,8%). Daljnja analiza podataka ukazala je na **dvije podskupine** u kojih postoji osobito visok rizik od teških događaja krvarenja kod primjene doze od 10 mg: bolesnici male tjelesne težine (< 60 kg) i stariji bolesnici u dobi od 75 i više godina.

Stoga se preporučuje sljedeći način primjene lijeka EFIENT<sup>®</sup>:

- Bolesnici tjelesne težine manje od 60 kg moraju uzimati nižu dozu održavanja od 5 mg jer primjena doze od 10 mg u tih bolesnika dovodi do viših razina aktivnih metabolita u serumu nego u bolesnika veće tjelesne težine, a samim time uzrokuje i teže događaje krvarenja.
- Budući da su teški događaji krvarenja (uključujući slučajeve sa smrtnim ishodom) bili češći u bolesnika u dobi od  $\geq 75$  godina, liječenje lijekom EFIENT<sup>®</sup> općenito se ne preporučuje za bolesnike u dobi od 75 ili više godina.
- Ako nakon pažljive procjene koristi i rizika u svakog pojedinog bolesnika liječnik propisivač ocijeni da je liječenje neophodno u bolesnika u dobnoj skupini

≥ 75 godina, tada se nakon udarne doze od 60 mg mora propisati niža doza održavanja od 5 mg.

Podaci koji podupiru primjenu doze od 5 mg temelje se samo na farmakodinamičkim i farmakokinetičkim analizama i zasad nema kliničkih podataka o sigurnosti ove doze u navedenim rizičnim podskupinama bolesnika.

### **Poziv na prijavljivanje nuspojava:**

Sve nuspojave kao i sumnju na neispravnost u kakvoći lijeka potrebno je prijaviti Agenciji za lijekove i medicinske proizvode (HALMED) putem:

- obrasca dostupnog na internetskoj stranici [www.halmed.hr](http://www.halmed.hr). Prijave je moguće poslati poštom (Roberta Frangeša Mihanovića 9, 10 000 Zagreb), telefaksom (01/4884-119) ili elektronskom poštom u Word formatu ([nuspojave@halmed.hr](mailto:nuspojave@halmed.hr)).
- on-line prijave nuspojava dostupne na internetskoj stranici [www.halmed.hr](http://www.halmed.hr)

Nuspojave možete prijaviti i farmaceutskom društvu Eli Lilly Hrvatska d.o.o. poštom: dr.med. Mate Kardoš, ulica grada Vukovara 269G, 10 000 Zagreb, telefaksom (01/ 23000 79) ili elektroničkom poštom [PHV\\_CENTRE\\_SEE@LILLY.COM](mailto:PHV_CENTRE_SEE@LILLY.COM).

### Reference:

- 1) Sažetak opisa svojstava lijeka
- 2) Wiviott et al. *NEJM* 2007;357(20):2001-2015