

Modtaget SST

C 131205 - 3304

Eli Lilly Danmark A/S
Lyskær 3E, 2. tv
DK-2730 Herlev
Tlf. (+45) 4526 6000
Fax (+45) 4526 6001
CVR-nr. 51 61 98 11

Sundhedsstyrelsen
Enhed for Lægemiddelovervågning
Akademisk Medarbejder Michala Oron Lexner
Axel Heides Gade 1
2300 København S

Herlev, den 03. december 2013

Øget risiko for alvorlig blødning hos patienter med ustabil angina (UA)/NSTEMI, når EFIENT administreres før diagnostisk koronarangiografi.

Til det sundhedsfaglige personale,

I samråd med det Europæiske Lægemiddelagentur og Sundhedsstyrelsen vil Eli Lilly and Company (Lilly) hermed informere om følgende anbefaling vedrørende brugen af EFIENT (prasugrel), en trombocythæmmer indiceret til behandling af akut koronarsyndrom (AKS) hos patienter, som gennemgår PCI:

For UA/NSTEMI-patienter, hvor koronarangiografi udføres indenfor 48 timer efter indlæggelse, skal loadingdosis af EFIENT først indgives på tidspunktet for PCI for at minimere risikoen for blødninger.

Dette er baseret på resultatet af et nyligt afsluttet klinisk studie med NSTEMI-patienter¹, hvor koronarangiografi var planlagt udført indenfor 2 til 48 timer efter randomisering. Studiet sammenlignede effekten af at give en initial loadingdosis på 30 mg prasugrel før koronarangiografi (4 timer i gennemsnit) efterfulgt af en yderligere dosis på 30 mg på tidspunktet for PCI, med effekten af at give en fuld 60 mg loadingdosis på tidspunktet for PCI. Resultatet viste en øget risiko for blødning ved brug af en initial loadingdosis før koronarangiografi efterfulgt af en yderligere dosis på tidspunktet for PCI, sammenlignet med en enkelt loadingdosis prasugrel på tidspunktet for PCI. Der blev ikke fundet forskelle i virkningen af de to doseringsregimer.

¹ "ACCOAST"-studiets titel: *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.*

Yderligere oplysninger om sikkerheden

ACCOAST var et 30-dages studie med 4033 patienter, som havde NSTEMI med forhøjet troponin, og hvor koronarangiografi efterfulgt af PCI var planlagt indenfor 2 til 48 timer efter randomisering. De patienter, som fik en loadingdosis på 30 mg prasugrel gennemsnitligt 4 timer før koronarangiografi efterfulgt af en 30 mg loadingdosis på tidspunktet for PCI (n=2037), havde en øget risiko for non-CABG blødning i forbindelse med indgrebet og ingen yderligere fordele sammenlignet med de patienter, som fik en 60 mg loadingdosis på tidspunktet for PCI (n=1996). Specifikt reducerede prasugrel ikke signifikant hyppigheden af det sammensatte endepunkt kardiovaskulær død, myokardieinfarkt, apopleksi, akut revaskularisering eller brug af glykoprotein (GP) IIb/IIIa inhibitorer som redningsbehandling indenfor 7 dage efter randomisering hos de patienter, der fik prasugrel før koronarangiografi, sammenlignet med de patienter, som fik den fulde prasugrel loadingdosis på tidspunktet for PCI. Yderligere var hyppigheden af det væsentlige sikkerhedsmål for alle TIMI større blødninger (CABG og non-CABG hændelser) indenfor 7 dage efter randomisering for alle behandlede patienter signifikant højere hos de patienter, som fik prasugrel før koronarangiografi i forhold til de patienter, som fik den fulde prasugrel loadingdosis på tidspunktet for PCI.

Denne information er sendt ud i samråd med det Europæiske Lægemiddelagentur og Sundhedsstyrelsen.

Indberetning af bivirkninger

For indberetning af bivirkninger hos patienter, der tager EFIENT, kontakt Lilly på:

Eli Lilly Danmark A/S
Lyskær 3E, 2. tv.
2730 Herlev
Tlf: 45 26 60 00
Fax: 45 26 60 01

Bivirkninger kan også indberettes til Sundhedsstyrelsen på:

Sundhedsstyrelsen
Axel Heides Gade 1
DK-2300 København S
Websted: www.meldenbivirkning.dk
E-mail: sst@sst.dk

Hvis du har spørgsmål til informationen i dette brev eller til sikkerheden og virkningen af EFIENT kontakt venligst den medicinske informationsafdeling hos Eli Lilly Danmark A/S på 4526 6100.

Med venlig hilsen,

Eli Lilly and Company



Dorte Buch, MD, MMBS
Medical Director, Northern Europe
Lyskær 3E, 2. tv.
2730 Herlev

**Bilag:* CHMPs anbefalede revisioner til ordlyden af produktresuméet.

Bilag: Revisioner til ordlyden af produktresuméet

4.2 Dosering og administration

Dosering

Voksne

Behandling med Efient bør initieres med en enkelt 60 mg loadingdosis og derpå fortsættes med 10 mg én gang daglig. Hos UA/NSTEMI-patienter, hvor koronar angiografi udføres indenfor 48 timer efter indlæggelse, skal loadingdosis først indgives på tidspunktet for PCI (se pkt 4.4, 4.8 og 5.1).

De patienter, som tager Efient, bør også tage ASA daglig (75 mg til 325 mg).

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Blødningsrisiko forbundet med tidspunktet for loadingdosis for NSTEMI-patienter

I et klinisk studie med NSTEMI-patienter (ACCOAST-studiet), hvor koronarangiografi var planlagt udført indenfor 2 til 48 timer efter randomisering, øgede indgivelse af en prasugrel loadingdosis gennemsnitlig 4 timer før koronarangiografi risikoen for større eller mindre blødninger i forbindelse med indgrebet sammenlignet med indgivelse af en prasugrel loadingdosis på tidspunktet for PCI. Loadingdosis skal derfor indgives på tidspunktet for PCI hos UA/NSTEMI-patienter, hvor koronarangiografi udføres indenfor 48 timer efter indlæggelse (se pkt 4.4, 4.8 og 5.1).

4.8 Bivirkninger

Blødningsrisiko forbundet med tidspunktet for loadingdosis for NSTEMI-patienter

I et klinisk studie med NSTEMI-patienter (ACCOAST-studiet), hvor koronarangiografi var planlagt udført indenfor 2 til 48 timer efter randomisering, havde de patienter, som fik en 30 mg loadingdosis gennemsnitlig 4 timer før koronarangiografi efterfulgt af en 30 mg loadingdosis på tidspunktet for PCI, en øget risiko for non-CABG blødning i forbindelse med indgrebet og ingen yderligere fordele sammenlignet med de patienter, som fik en 60 mg loadingdosis på tidspunktet for PCI (se pkt. 4.2 og 4.4). Hyppighederne for non-CABG-relateret TIMI blødning indenfor 7 dage var følgende:

Bivirkning	Prasugrel før koronarangiografi ^a (N=2037) %	Prasugrel på tidspunktet for PCI ^a (N=1996) %
TIMI større blødning ^b	1,3	0,5
Livstruende ^c	0,8	0,2
Dødelig	0,1	0,0
Symptomatisk ICH ^d	0,0	0,0
Inotrop-behandling påkrævet	0,3	0,2
Operation påkrævet	0,4	0,1
Transfusion (≥4 enheder) påkrævet	0,3	0,1
TIMI mindre blødning ^e	1,7	0,6

^a Andre standardbehandlinger blev brugt, når det var nødvendigt. Protokollen for det kliniske studie foreskrev, at alle patienter fik acetylsalicylsyre og en daglig vedligeholdelsesdosis af prasugrel.

^b Enhver intrakraniell blødning eller enhver klinisk åbenbar blødning relateret til et fald i hæmoglobin på ≥ 5 g/dl.

^c Livstruende er en undergruppe af TIMI større blødning og inkluderer de indrykkede typer nedenunder. Patienterne kan være talt med i mere end en række.

^d ICH=intrakraniell blødning.

^e Klinisk åbenbar blødning relateret til et fald i hæmoglobin på ≥ 3 g/dl men < 5 g/dl.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

I et 30-dages studie (ACCOAST) med 4033 patienter, som havde NSTEMI med forhøjet troponin, og hvor koronarangiografi efterfulgt af PCI var planlagt indenfor 2 til 48 timer efter randomisering, havde de patienter, som fik en 30 mg loadingdosis gennemsnitligt 4 timer før koronarangiografi efterfulgt af en 30 mg loadingdosis på tidspunktet for PCI (n=2037), en øget risiko for non-CABG blødning i forbindelse med indgrebet og ingen yderligere fordele sammenlignet med de patienter, som fik en 60 mg loadingdosis på tidspunktet for PCI (n=1996). Specifikt reducerede prasugrel ikke signifikant hyppigheden af det sammensatte endepunkt kardiovaskulær (CV) død, myokardieinfarkt (MI), apopleksi, akut revaskularisering (UR) eller glykoprotein (GP) IIb/IIIa inhibitor som redningsbehandling indenfor 7 dage efter randomisering hos patienter, der fik prasugrel før koronarangiografi sammenlignet med patienter, som fik den fulde prasugrel loadingdosis på tidspunktet for PCI, og hyppigheden af det væsentlige sikkerhedsmål for alle TIMI større blødninger (CABG og non-CABG hændelser) indenfor 7 dage efter randomisering for alle behandlede patienter var signifikant højere hos patienter, som fik prasugrel før koronarangiografi i forhold til de patienter, som fik den fulde prasugrel loadingdosis på tidspunktet for PCI. Loadingdosis skal derfor indgives på tidspunktet for PCI hos UA/NSTEMI-patienter, hvor koronarangiografi udføres indenfor 48 timer efter indlæggelse (se pkt 4.2, 4.4 og 4.8).