



Produktkooperation* zwischen:

Lilly Deutschland GmbH
Werner-Reimers-Str. 2-4
61352 Bad Homburg
Telefon 06172 273-0
www.lilly-pharma.de

Geschäftsführung:
Jeremy Morgan
AG Gießen HRB 524
Sitz der Gesellschaft:
Teichweg 3
35396 Gießen

DAIICHI SANKYO
DEUTSCHLAND GmbH
Ganghoferstr. 70a
80339 München
Telefon 089 7808-0
www.daiichi-sankyo.de

Geschäftsführung:
Ralf Göddertz
AG München
HRB AG 7243

November 2013

Erhöhtes Risiko schwerwiegender Blutungen bei Patienten mit instabiler Angina pectoris (UA)/NSTEMI, die EFIENT vor einer diagnostischen Koronarangiographie erhalten.

Sehr geehrte Frau Doktor, sehr geehrter Herr Doktor,

in Abstimmung mit der Europäischen Arzneimittelagentur (EMA) und dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) möchten Lilly und Daiichi Sankyo Ihnen die folgende Empfehlung zur Anwendung von Efient® (Prasugrel) geben, einem Thrombozytenaggregationshemmer, indiziert zur Behandlung von Patienten mit akutem Koronarsyndrom (ACS) und perkutaner Koronarintervention (PCI):

Bei UA/NSTEMI Patienten, bei denen die Koronarangiographie innerhalb von 48 Stunden nach der Krankenhausaufnahme durchgeführt wird, sollte die Aufsättigungsdosis erst zum Zeitpunkt der PCI verabreicht werden, um das Risiko von Blutungen zu minimieren.

Dies basiert auf den Ergebnissen einer kürzlich abgeschlossenen klinischen Studie bei NSTEMI Patienten¹, für die eine Koronarangiographie innerhalb von 2-48 Stunden nach der Randomisierung vorgesehen war. Die Studie verglich die Wirkung einer initialen Aufsättigungsdosis von 30 mg Prasugrel vor der Koronarangiographie (durchschnittlich 4 Stunden) und eine weitere 30 mg Dosis zum Zeitpunkt der PCI mit der Wirkung einer Aufsättigungsdosis von 60 mg Prasugrel zum Zeitpunkt der PCI. Das Ergebnis zeigte ein erhöhtes Risiko von Blutungen, wenn eine initiale Aufsättigungsdosis vor der Koronarangiographie gefolgt von einer weiteren Dosis zum Zeitpunkt der PCI gegeben wurde im Vergleich zu einer einzelnen Prasugrel Aufsättigungsdosis zum Zeitpunkt der PCI. Es zeigten sich keine Unterschiede in der Wirksamkeit der beiden Dosierungsregime.

¹ "ACCOAST" Studie mit dem 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".

Weitere Informationen zu diesen Sicherheitsinformationen

Die ACCOAST Studie mit 4033 NSTEMI Patienten untersuchte über 30 Tage Patienten mit erhöhten Troponinwerten, für die eine Koronarangiographie mit anschließender PCI innerhalb von 2-48 Stunden nach der Randomisierung vorgesehen war. Patienten, die eine Aufsättigungsdosis von 30 mg Prasugrel durchschnittlich 4 Stunden vor der Koronarangiographie gefolgt von einer weiteren 30 mg Aufsättigungsdosis zum Zeitpunkt der PCI erhielten (N=2037), hatten ein erhöhtes Risiko für nicht-CABG-bedingte peri-prozedurale Blutungen und hatten keinen zusätzlichen Nutzen im Vergleich zu den Patienten, die eine 60 mg Aufsättigungsdosis zum Zeitpunkt der PCI erhielten (N=1996). Insbesondere wurde die Häufigkeit des Auftretens des kombinierten Endpunktes (kardiovaskulärer Tod, Myokardinfarkt, Schlaganfall, dringende Revaskularisation oder Glykoprotein (GP) IIb/IIIa Inhibitor als Notfallgabe während der ersten 7 Tage nach der Randomisierung) bei Patienten, die Prasugrel vor der Angiographie erhielten, nicht signifikant reduziert im Vergleich zu Patienten, die die gesamte Dosis zum Zeitpunkt der PCI erhielten. Des Weiteren war die Rate wichtiger Sicherheitsendpunkte für alle TIMI-Major-Blutungen (CABG und nicht-CABG bedingte Ereignisse) bei allen behandelten Patienten während 7 Tagen nach der Randomisierung bei den Patienten signifikant erhöht, die Prasugrel vor der Angiographie erhielten im Vergleich zu den Patienten, die die gesamte Dosis zum Zeitpunkt der PCI erhielten.

Diese Mitteilung erfolgt in Abstimmung mit der Europäischen Arzneimittelagentur (EMA) und dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM).

Aufforderung zur Meldung unerwünschter Arzneimittelwirkungen

Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn, Website: www.bfarm.de anzuzeigen. Alternativ kann die Meldung erfolgen an: Lilly Deutschland GmbH, Werner-Reimers-Str. 2-4, 61352 Bad Homburg, Fax: 06172-273 2446, www.lilly-pharma.de.

Medizinische Information

Für weitere Fragen oder Informationen wenden Sie sich bitte an unsere Abteilung Medizinische Information; Tel.: 06172-273 2222 oder per E-Mail an: ds_lly_medinfo_de@lilly.com

Mit freundlichen Grüßen



Dr. Hans-Peter Hundemer
Senior Medical Director
Lilly Deutschland GmbH



Dr. med. Rüdiger Smolnik
Medical Director
Daiichi Sankyo Deutschland GmbH

Änderungen der EFIENT-Fachinformation im Zusammenhang mit dieser Mitteilung:

Kapitel																												
4.2	Bei UA/NSTEMI Patienten, bei denen die Koronarangiographie innerhalb von 48 Stunden nach Krankenhausaufnahme durchgeführt wird, sollte die Aufsättigungsdosis erst zum Zeitpunkt der PCI verabreicht werden (siehe Abschnitte 4.4, 4.8 und 5.1).																											
4.4	<p><u>Blutungsrisiko im Zusammenhang mit dem Zeitpunkt der Verabreichung der Aufsättigungsdosis bei NSTEMI Patienten.</u></p> <p>In einer klinischen Studie mit NSTEMI Patienten (ACCOAST Studie), wurden die Patienten für eine Koronarangiographie innerhalb von 2-48 Stunden nach Randomisierung vorgesehen. Eine Prasugrel Aufsättigungsdosis, die durchschnittlich 4 Stunden vor der Koronarangiographie verabreicht wurde, führte zu einem erhöhten Risiko für schwere und leichte peri-prozedurale Blutungen im Vergleich mit einer Aufsättigungsdosis, die zum Zeitpunkt der PCI gegeben wurde.</p> <p>Daher sollte bei UA/NSTEMI Patienten, bei denen die Koronarangiographie innerhalb von 48 Stunden nach Krankenhausaufnahme durchgeführt wird, die Aufsättigungsdosis erst zum Zeitpunkt der PCI verabreicht werden (siehe Abschnitte 4.2, 4.8 und 5.1).</p>																											
4.8	<p><u>Blutungsrisiko im Zusammenhang mit dem Zeitpunkt der Verabreichung der Aufsättigungsdosis bei NSTEMI Patienten.</u></p> <p>In einer klinischen Studie mit NSTEMI Patienten (ACCOAST Studie), wurden die Patienten für eine Koronarangiographie innerhalb von 2-48 Stunden nach Randomisierung vorgesehen. Die Patienten erhielten eine 30 mg Aufsättigungsdosis, die durchschnittlich 4 Stunden vor der Koronarangiographie verabreicht wurde, gefolgt von einer weiteren 30 mg Aufsättigungsdosis zum Zeitpunkt der PCI. Dies führte zu einem erhöhten Risiko für nicht-CABG-bedingte peri-prozedurale Blutungen und hatte keinen zusätzlichen Nutzen im Vergleich zu den Patienten, die eine 60 mg Aufsättigungsdosis zum Zeitpunkt der PCI erhielten (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4). Die nicht-CABG-bedingten TIMI Blutungsraten der Patienten nach 7 Tagen waren wie folgt:</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Ereignis</th> <th>Prasugrel vor der Koronarangiographie^a (N=2037) %</th> <th>Prasugrel zum Zeitpunkt der PCI^a (N=1996) %</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>TIMI- Major-Blutung^b</td> <td>1,3</td> <td>0,5</td> </tr> <tr> <td>Lebensbedrohlich^c</td> <td>0,8</td> <td>0,2</td> </tr> <tr> <td>Tödlich</td> <td>0,1</td> <td>0,0</td> </tr> <tr> <td>Symptomatische intrakranielle Blutung (ICH)^d</td> <td>0,0</td> <td>0,0</td> </tr> <tr> <td>Einsatz von Inotropika notwendig</td> <td>0,3</td> <td>0,2</td> </tr> <tr> <td>Operativer Eingriff notwendig</td> <td>0,4</td> <td>0,1</td> </tr> <tr> <td>Transfusion notwendig (≥ 4 Einheiten)</td> <td>0,3</td> <td>0,1</td> </tr> <tr> <td>TIMI-Minor-Blutung^e</td> <td>1,7</td> <td>0,6</td> </tr> </tbody> </table> <p>^aAndere Standardtherapien wurden angewendet soweit angemessen. Der klinische Prüfplan sah für alle Patienten eine tägliche Verabreichung von Acetylsalicylsäure (ASS) und eine Prasugrel Erhaltungsdosis vor.</p> <p>^bJede intrakranielle Blutung oder jede klinisch sichtbare Blutung, die mit einem Hämoglobinabfall ≥ 5 g/dl verbunden war.</p> <p>^cLebensbedrohliche Blutung ist eine Untergruppe der TIMI-Major-Blutungen und schließt die darunter nachfolgenden eingerückten Typen ein. Patienten können in mehr als einer Zeile aufgeführt sein.</p> <p>^dICH=intracranial haemorrhage.</p> <p>^eKlinisch sichtbare Blutung, die mit einem Abfall von Hämoglobin von ≥ 3 g/dl, aber < 5 g/dl verbunden war.</p>	Ereignis	Prasugrel vor der Koronarangiographie ^a (N=2037) %	Prasugrel zum Zeitpunkt der PCI ^a (N=1996) %	TIMI- Major-Blutung ^b	1,3	0,5	Lebensbedrohlich ^c	0,8	0,2	Tödlich	0,1	0,0	Symptomatische intrakranielle Blutung (ICH) ^d	0,0	0,0	Einsatz von Inotropika notwendig	0,3	0,2	Operativer Eingriff notwendig	0,4	0,1	Transfusion notwendig (≥ 4 Einheiten)	0,3	0,1	TIMI-Minor-Blutung ^e	1,7	0,6
Ereignis	Prasugrel vor der Koronarangiographie ^a (N=2037) %	Prasugrel zum Zeitpunkt der PCI ^a (N=1996) %																										
TIMI- Major-Blutung ^b	1,3	0,5																										
Lebensbedrohlich ^c	0,8	0,2																										
Tödlich	0,1	0,0																										
Symptomatische intrakranielle Blutung (ICH) ^d	0,0	0,0																										
Einsatz von Inotropika notwendig	0,3	0,2																										
Operativer Eingriff notwendig	0,4	0,1																										
Transfusion notwendig (≥ 4 Einheiten)	0,3	0,1																										
TIMI-Minor-Blutung ^e	1,7	0,6																										

* Die Gesellschaften sind gesellschaftsrechtlich nicht, auch nicht als BGB-Gesellschaften, verbunden.

5.1	<p>Die ACCOAST Studie mit 4033 NSTEMI Patienten untersuchte über 30 Tage Patienten mit erhöhten Troponinwerten, für die eine Koronarangiographie mit anschließender PCI innerhalb von 2-48 Stunden nach der Randomisierung vorgesehen war. Patienten, die eine Aufsättigungsdosis von 30 mg Prasugrel durchschnittlich 4 Stunden vor der Koronarangiographie gefolgt von einer weiteren 30 mg Aufsättigungsdosis zum Zeitpunkt der PCI erhielten (N=2037), hatten ein erhöhtes Risiko für nicht-CABG-bedingte peri-prozedurale Blutungen und hatten keinen zusätzlichen Nutzen im Vergleich zu den Patienten, die eine 60 mg Aufsättigungsdosis zum Zeitpunkt der PCI erhielten (N=1996). Insbesondere wurde die Häufigkeit des Auftretens des kombinierten Endpunktes (kardiovaskulärer Tod, Myokardinfarkt, Schlaganfall, dringende Revaskularisation oder Glykoprotein (GP) IIb/IIIa Inhibitor als Notfallgabe während der ersten 7 Tage nach der Randomisierung) bei Patienten, die Prasugrel vor der Angiographie erhielten, nicht signifikant reduziert im Vergleich zu Patienten, die die gesamte Dosis zum Zeitpunkt der PCI erhielten. Die Rate wichtiger Sicherheitsendpunkte für alle TIMI-Major-Blutungen (CABG und nicht-CABG bedingte Ereignisse) war bei allen behandelten Patienten während 7 Tagen nach der Randomisierung bei den Patienten signifikant erhöht, die Prasugrel vor der Angiographie erhielten im Vergleich zu den Patienten, die die gesamte Dosis zum Zeitpunkt der PCI erhielten. Daher sollte bei UA/NSTEMI Patienten, bei denen die Koronarangiographie innerhalb von 48 Stunden nach der Krankenhausaufnahme durchgeführt wird, die Aufsättigungsdosis erst zum Zeitpunkt der PCI verabreicht werden (siehe Abschnitte 4.2, 4.4 und 4.8).</p>
-----	---

Die vollständige aktualisierte Fachinformation mit markierten Änderungen ist verfügbar unter: www.lilly-pharma.de und www.daiichi-sankyo.de