

boletín de Evaluación farmacoterapéutica de nuevos medicamentos

Nº. 1 - año 2011

CENTRO DE INFORMACIÓN Farmacoterapéutica

Prasugrel

Principio activo.....	Prasugrel
Nombre comercial.....	Efient®
Presentación/PVP	10 mg, 28 comprimidos recubiertos 63,38€
.....	5 mg, 28 comprimidos recubiertos..... 57,68€
Grupo terapéutico	BO1AC22. Inhibidores de agregación plaquetaria
Laboratorio fabricante	Lilly
Fecha de comercialización	Mayo 2010
Condiciones de dispensación	Receta médica. Aportación reducida. CPD (visado de inspección)

Evaluación	MODESTA MEJORA TERAPÉUTICA
El medicamento constituye un avance modesto, pero real, sobre otros medicamentos disponibles	
Fecha de evaluación	Enero 2011

1 Descripción

Prasugrel (PRS) es un agente antiplaquetario perteneciente a la familia de las tienopiridinas (como ticlopidina y clopidogrel). Las tienopiridinas inhiben la activación y la agregación plaquetaria mediante bloqueo de los receptores ADP de la superficie de las plaquetas.

Después de administrar una dosis de carga de 60 mg seguida de una dosis diaria de mantenimiento de 10 mg, la inhibición plaquetaria comienza a los 15-30 minutos alcanzando el estado estacionario a los 3-5 días, la agregación vuelve a sus valores basales a los 5 días tras interrumpir la dosis de mantenimiento. La variabilidad de respuesta interindividual e intra-individual es baja (9% y 12% respectivamente).

Tras la administración oral la absorción y metabolismo son rápidos alcanzando la concentración plasmática máxima (Cp. max) del metabolito activo a los 30 minutos aproximadamente (dosis por encima de las terapéuticas implican incrementos del metabolito activo en sangre proporcionales a esa dosis). PRS puede administrarse independientemente de las comidas, pero la dosis de carga es mejor darla en ayunas ya que puede producir un comienzo de acción mas rápido. El PRS no se detecta en sangre por su rápida metabolización al metabolito activo por el citocromo P450, principalmente CYP3A4 y CYP2B6 y en menor grado

por el CYP2C9 e CYP2C19.

La farmacocinética, tanto en individuos sanos como con problemas cardiovasculares, no se vio afectada por las variaciones genéticas de estos citocromos. La excreción se realiza por medio de metabolitos inactivos por los riñones y las heces, siendo la semivida media del metabolito activo de 7 horas aproximadamente.

Las reacciones adversas más frecuentes están relacionadas directamente con el efecto terapéutico, como hemorragia de diferente gravedad, anemia, hematomas, epistaxis, equimosis y hematuria.

2 Indicación autorizada

- Prasugrel co-administrado con ácido acetilsalicílico (AAS) está indicado para la prevención de eventos aterotrombóticos en pacientes con síndrome coronario agudo (SCA) (p.ej. angina de pecho inestable, infarto agudo de miocardio sin elevación del segmento ST [AI/IMSEST] o infarto de miocardio con elevación del segmento ST [IMEST] sometidos a intervención coronaria percutánea (IPC) primaria o aplazada.

3 Posología y forma de administración

Adultos

Se debe iniciar administrando una dosis única de carga de 60 mg y posteriormente continuar con 10 mg/día. El paciente deberá tomar a la vez AAS diariamente (de 75 mg a 325 mg).

"La retirada prematura de PRS como de cualquier agente antiplaquetario en pacientes con SCA que son tratados mediante una IPC podría incrementar el riesgo de trombosis, IAM o muerte. Se recomienda un tratamiento de hasta 12 meses, a menos que este clínicamente indicada la retirada de PRS."

Paciente $\geq$ 75 años

Generalmente no se recomienda el uso de PRS en estos pacientes, pues tienen una mayor tendencia a hemorragias y mayor exposición al metabolito activo. En el caso de utilizar PRS en estos pacientes se hará iniciando con una dosis de carga de 60 mg y después se continuará con una dosis reducida de

mantenimiento de 5 mg/día. La evidencia para la dosis de 5 mg está basada únicamente en datos farmacodinámicos /farmacocinéticos, actualmente no existe datos clínicos a cerca de la seguridad en estos pacientes.

Pacientes con peso < 60 kg

No es recomendable dosis de mantenimiento de 10 mg. PRS en estos pacientes se iniciará con dosis de carga de 60 mg para continuar con dosis de 5 mg/día. Esto es debido a que tienen un mayor riesgo de hemorragias comparados con los pacientes con peso $\geq$ 60 kg por tener una mayor exposición a PRS. No se estudió de forma prospectiva la eficacia de seguridad de esta dosis en estos pacientes.

Poblaciones especiales

- Insuficiencia Hepática (IH): no es necesario ajuste de dosis en IH leve a moderada (clase A o B de la escala Child-Pugh). En el caso de insuficiencia moderada se tendrá precaución

pues la experiencia es limitada, pudiendo presentar un mayor riesgo de hemorragia.

- Insuficiencia Renal (IR): no es necesario ajuste de dosis en IR, incluidos aquellos que presenten una enfermedad renal terminal, pero se tendrá precaución en cualquier grado de IR pues la experiencia es limitada, pudiendo presentar un mayor riesgo de hemorragia.
- Niño y adolescente: no está recomendado en menores de 18 años por ausencia de datos de eficacia/seguridad.
- Embarazo y lactancia: no se llevaron a cabo ensayos en mujeres embarazadas o en período de lactancia. En el embarazo únicamente se usará cuando el beneficio potencial para la madre justifique el riesgo potencial para el feto. En la lactancia no está recomendado su uso.

4 Datos de eficacia en los ensayos clínicos realizados

INTRODUCCIÓN: La doble terapia antiagregante plaquetaria con AAS y Clopidogrel (CLP) se asocia a una reducción de la tasa de recurrencias de eventos cardiovasculares a corto y largo plazo en pacientes con SCA independientemente de si son sometidos a IPC.

Presentamos datos del estudio pivotal en fase III cuyo propósito es comparar la doble terapia antiagregante con AAS y PRS frente a AAS y CLP en pacientes con SCA sometidos a IPC.

ESTUDIO: multicéntrico (707 hospitales de 30 países), aleatorizado con estratificación por tipo de SCA, doble ciego.

POBLACIÓN A ESTUDIO: Se seleccionaron 13.608 pacientes (mayores de 18 años) con SCA e IPC programada en dos estratos: 10.074 pacientes con angina inestable con riesgo de moderado a alto o con AI/IMSEST y 3.534 pacientes con IAM con elevación de ST.

Entre los criterios de exclusión destacamos: riesgo aumentado de hemorragia, IH severa, anemia, trombopenia, insuficiencia cardíaca crónica (NYHA IV), arritmias ventriculares, patología intracraneal y uso de cualquiera tienopiridina en los 5 días antes de la incorporación al estudio.

Los pacientes fueron asignados aleatoriamente al brazo tratado de AAS+PRS o AAS+CLP.

TRATAMIENTO: Dosis de carga de medicación del estudio: 60 mg de PRS o 300 mg de CLP desde la aleatorización hasta 1 hora después de salir de la sala de cateterización para seguir con una dosis de mantenimiento de 10 mg de PRS o 75 mg de CLP. En los dos grupos se administró AAS 75-162 mg.

Las visitas en el estudio se llevaron a cabo en el momento del alta hospitalaria, a los 30 días, a 90 días, y en intervalos de 3 meses, para un total de 6-15 meses

OBJETIVOS DEL ESTUDIO

EFICACIA:

Primario:

- Combinado de muerte cardiovascular, IAM no fatal o ACV no fatal.

Secundario:

- Combinado de muerte cardiovascular, IAM no fatal o ACV no fatal a 30 y 90 días.
- Combinado de muerte cardiovascular, IAM no fatal o revascularización urgente del vaso tratado (RUVT) a 30 y a 90 días.

- Trombosis de stent.

- Combinado de muerte cardiovascular, IAM no fatal, ACV no fatal o ingreso por SCA

SEGURIDAD:

Primario:

- Hemorragia mayor (criterios TIMI) no relacionada con cirugía coronaria.

Secundarios:

- Hemorragia amenazante para la vida (criterios TIMI) no relacionada con cirugía coronaria. Hemorragia mayor o menor (criterios TIMI) no relacionada con cirugía coronaria.

ANÁLISIS:

Por intención de tratar (ITT). Se Comparó el tiempo hasta el primer evento. La mediana de seguimiento de los pacientes incluidos en el estudio fue de 14,5 meses. Durante el estudio se contabilizaron 14 pérdidas de seguimiento (0,1%). El tratamiento fue interrumpido debido a efectos adversos (EA) en 490 pacientes (7,2%) en el grupo PRS y 435 (6,4%) en el grupo CPL.

RESULTADOS:

Características basales más relevantes de los pacientes (datos EPAR)

TABLA 1

Eventos	PRASUGREL	CLOPIDOGREL
Presentación clínica n (%)	N= 6813	N=6795
AI/IAM sin elevación ST	5044 (74%)	5030 (74%)
IAM con elevación ST	1769 (25%)	1765 (26%)
IMEST≤12 horas	1203 (17,7%)	1235 (18%)
IMEST>12 horas	564 (8,3%)	1235 (7,80%)
Procedimiento de intervención	N=6813	N=6795
IPC	99%	99%
Stent	6018 (95,7%)	6004 (96%)
Stent farmacoactivo	2860 (45,5%)	2872 (46%)
Stent convencional	3190 (51%)	3185 (51%)
Cirugía coronaria	1%	1%
Uso inhibidor GPIIb/IIIa	3670 (54%)	3733 (55%)

Otros datos basales: edad (media: 61), sexo (mujeres 25%), peso (media: 83 Kg.), enfermedades subyacentes: DM (23%), HTA (64%), hipercolesterolemia (55%), AI previo (18%), IPC previa (13%); cirugía coronaria previa –bypass–(8%).

Eficacia

TABLA 2

Características	PRASUGREL	CLOPIDOGREL	NNT IC 95%	P
Todos los pacientes	N=6813	N=6795		
Variable principal ¹⁺²⁺³	643 (9,9%)	781 (12,10%)	49 (33-100)	< 0,001
Muerte cardiovascular ¹	133 (2,1%)	150 (2,4%)		NS
IAM no fatal ²	475 (7,3%)	620 (9,5%)	47 (33-84)	< 0,001
ACV no fatal ³	61 (1%)	60 (1%)		NS
AI/IAM sin elevación ST	N=5044 (74%)	N=5030 (74%)		
Variable principal ¹⁺²⁺³	9,9%	12,1%	49 (32-126)	0,002
Muerte cardiovascular ¹	1,8%	1,8%		NS
IAM no fatal ²	7,1%	9,2%	47 (32-91)	< 0,001
ACV no fatal ³	0,8%	0,8%		NS
AI/IAM con elevación ST	N=1769 (25%)	N=1565 (26%)		
Variable principal ¹⁺²⁺³	10%	12,4%	41 (24-226)	0,02
Muerte cardiovascular ¹	2,4%	3,4%		NS
IAM no fatal ²	6,8%	9%	45(28-226)	0,02
IAM no fatal ²	1,2%	1,1%		NS

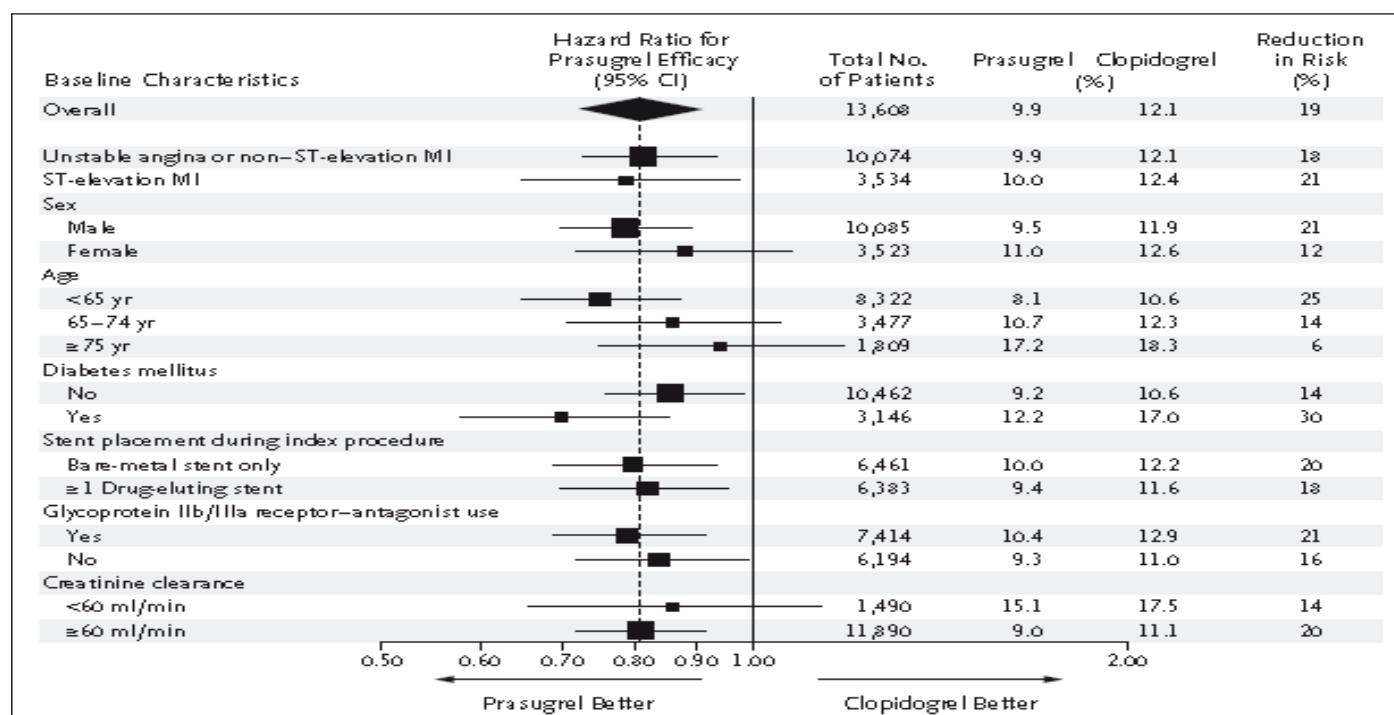
En la variable principal PRS muestra superioridad sobre CLP debido a reducción de IAM no mortal, no se encuentran diferencias significativas en las otras dos variables que conforman la variable principal (muerte cardiovascular y ACV no fatal).

No se encontraron diferencias significativas entre los pacientes estratificados en el subgrupo de población con AI/IAM sin elevación de ST y el grupo con IAM con elevación de ST, aunque el NNT es inferior en el caso de pacientes con IAM con elevación de ST (41 vs. 49 – tabla 2-)

En el análisis pre-especificado de la variable principal se comprobó que el beneficio del PRS fue superior en los 3 primeros días frente a CLP (5,6% en el grupo de CLP vs. 4,7% en el tratado con PRS; p=0,01), este beneficio persistió desde el tercer día hasta el final del estudio (6,9% en el grupo de CLP vs. 5,6 con PRS; p=0,003). El beneficio se mantuvo después de los primeros días, pudiendo indicar esto que la mayor eficacia de PRS no solo es debido a la mayor rapidez en el inicio de acción de PRS frente a CLP si no también al mayor efecto antiagregante.

PRS mostró superioridad en la eficacia en los grupos mayores pre-especificados en el estudio. No hubo respuestas significativamente diferentes entre las características de los pacientes de cada grupo y el tratamiento. Ver tabla 3.

TABLA 3



Pero debemos detenernos en dos subgrupos específicos: diabetes mellitus y edad de los pacientes.

Paciente diabético: dentro de los anteriores destaca el subgrupo diabetes mellitus por la diferencia de respuesta en la variable principal tanto con PRS como con CLP que es superior entre pacientes diabéticos, además en el caso de los diabéticos la diferencia de respuesta entre tratamientos es mayor (favorable a PRS) que en los no diabéticos (ver tablas 3 y 4), así vemos que el NNT en paciente diabético es inferior al no diabético (21 vs.71) lo cual puede tenerse en cuenta para evaluar la eficiencia del PRS.

TABLA 4

Subgrupo	Prasugrel + ASS	Clopidogrel + ASS	HR (IC 95%)	NNT	P
Diabéticos (n=3.146)	12,2%	17%	0,70 (0,58 – 0,86)	21 (15 – 43)	<0,001
No diabéticos (n=10.462)	9,2%	10,6%	0,86 (0,76-0,98)	71 (40-333)	0,02

Pacientes con idade ≥75 años: podemos observar que la diferencia de la eficacia de PRS frente a CLP es menor que en los pacientes de menor edad (ver tabla 3 y seguridad –más adelante–).

Variables secundarias de eficacia: las variables secundarias también muestran como en la variable principal superioridad de PRS. Ver tabla 5

TABLA 5

Secondary Outcome Events in Study TAAL – All ACS population				
Outcome Events	prasugrel + ASA (N=6813) %	Clopidogrel +ASA (N=6795) %	Hazard Ratio (95% CI)	p-value
CV death, nonfatal MI or nonfatal stroke through 90 days	6.8	8.4	0.797 (0.705,0.901)	<0.001
CV death, nonfatal MI or nonfatal stroke through 30 days	5.7	7.4	0.767 (0.672,0.876)	<0.001
CV Death, Nonfatal MI or urgent target vessel revascularisation (UTVR) through 90 days	6.9	8.7	0.794 (0.703,0.896)	<0.001
CV death, nonfatal MI, or UTVR through 30 days	5.9	7.4	0.784 (0.688,0.894)	<0.001
All cause death, nonfatal MI, or nonfatal stroke through study end	10.2	12.1	0.831 (0.751,0.919)	<0.001
CV death, nonfatal MI, nonfatal stroke or rehospitalisation for cardiac ischemic event through study end	11.7	13.8	0.838 (0.762,0.921)	<0.001
Definite or probable stent thrombosis through study end ^a	0.9	1.9	0.494 (0.361, 0.677)	<0.001

^a N=6422 for EFIENT and N=6422 for clopidogrel.

Otros resultados de eficacia relevantes:

La reducción de trombosis del Stent fue estadísticamente significativa en el grupo tratado con PRS frente a CLP: 68 (1,1%) vs. 142 (2,4%) respectivamente. Reducción aproximada de un 50%. Sin diferencias entre Stent con o sin medicamento.

Reducción significativa de revascularización urgente de vaso con PRS vs. CLP: 156 (2,5%) frente a 233 (3,7%) respectivamente: (HR, 0.66; IC95%: 0.44 a 0.81; $p \leq 0.001$).

No hubo diferencias en cuanto a muertes por cualquier causa: 188 (3%) con PRS vs. 197 (3,2) con CLP.

Seguridad

TABLA 6

	PRS + AAS	CLP + AAS	NNH	HR	P
Nº pacientes total	6741	6716			
Hemorragia mayor ¹ no relacionada con IDAC ²	146 (2,4%)	111 (1,8%)	195	1,32 (1,03-1,68)	0,03
Sangrado que compromete la vida	85 (1,4%)	56 (0,9%)	234	1,52 (1,08-2,13)	0,01
Hemorragia fatal	21 (0,4%)	5 (0,1%)	422	4,2 (1,5-11,1)	0,002
Hemorragia mayor o menor ³ no relacionada con IDAC	303 (5%)	231 (3,8%)	96 (59-251)	1,31 (1,1-1,5)	0,002
Hemorragia que requiere transfusión	244 (4%)	182 (3%)	110 (67-333)	4,73 (1,9-11,8)	<0,001
Sangrado mayor relacionado con IDAC ⁴	24 (13,4%)	6 (3%)	10 (6,3-21)	4,47 (1,9-11,8)	<0,001

¹hemorragia mayor: cualquier hemorragia intracranial o cualquier hemorragia asociada con un descenso de hemoglobina ≥ 5 g/dl.

²IDAC: Injerto de derivación de la arteria coronaria

³hemorragia clínicamente aparente asociada con un descenso de hemoglobina ≥ 3 g/dl pero ≤ 5 gr/dl.

⁴teniendo en cuenta el número de pacientes que se sometieron a IDAC en cada uno de los grupos (179 e 189) respectivamente

Observamos que la incidencia de hemorragia, tanto en la variable principal de seguridad como en las secundarias es estadísticamente mayor en el grupo tratado con PRS.

Debido a la discordancia entre el beneficio obtenido con PRS (menos casos de isquemia en pacientes con PRS frente a CLP) y los resultados de seguridad (mayores sangrados en brazo PRS frente CLP), fueron realizados una serie de análisis post hoc exploratorios para identificar los grupos de pacientes que pueden no obtener un beneficio clínico neto. Se define éste como la variable compuesta siguiente: muerte por cualquier causa, IM no fatal, ACV no fatal y hemorragia mayor no fatal no relacionada con IDAC

Se encontraron 3 grupos de interés:

1-Pacientes con ACV previo o AIT donde el beneficio clínico neto fue peor en el caso de PRS: 57 de 262 pacientes (23%) frente a 39 de 256 (16%) con CLP (HR: 1.54; IC95%: 1.02 a 2,32; $p=0,04$).

En estos pacientes los resultados en la variable principal del estudio (muerte por causa cardiovascular, IM no fatal y ACV no fatal) fueron peores con el tratamiento innovador: 47 de 262 pacientes (19,1%) con PRS frente a 35 de 256 (14,4%) con CLP. Además los resultados en seguridad también fueron peores para el PRS: hemorragia mayor no relacionada con IDAC: 14 de 257(23%) para PRS frente 39 de 256(16%) con CLP.

La incidencia de Ictus en el EC de fase 3 en pacientes con o sin historia previa de AIT o ictus, fue como se muestra a continuación:

Historia de AIT o ictus	PRS	CLP
Si (N=518)	6,5% (2,3% ICH*)	1,2% (0% ICH*)
No (N=13.090)	0,9% (0,2% ICH*)	1,0% (0,3% ICH*)

*ICH: hemorragia intracranial

2-Pacientes mayores de 75 años: la variable compuesta que mide **beneficio clínico neto** no mostró diferencias significativas : HR: 0,99; IC95%: 0.81 a 1.21 e $P=0.92$. Son pacientes donde la eficacia de PRS con respecto a CLP es menor con respecto a pacientes de menor edad –ver tabla 3– y son mas sensibles a las hemorragias.

3-Pacientes con peso menor a 60 kg: La variable compuesta de **beneficio clínico neto** tampoco mostró diferencias significativas entre tratamientos: HR: 1.03; IC95%: 0.69 a 1.53 y $P=0.89$.

TABLA 7

Edad ≥ 75, peso < 60 kg o ACV/AIT	PRS	CLP	HR para PRS IC95%	P
Variable principal eficacia	198/1320 (16%)	199/1347 (16%)	1,02 (0,84-1,24)	0,83
Variable principal seguridad	52/1305 (4%)	38/1328 (3,3%)	1,42 (0,93-2,15)	0,1
Beneficio clínico neto	249/1320 (20,2%)	239/1347 (19%)	1,07 (0,90-1,28)	0,43

TABLA 8

Edad < 75, peso ≥ 60 kg, no ACV/AIT	PRS	CLP	HR para PRS	P
Variable principal eficacia	433/5421 (8,3%)	569/5383 (11%)	0.74 (0,66-0,84)	<0,001
Variable principal seguridad	91/5390 (2%)	73/5337 (1,5%)	1,24 (0,91-0,69)	0,17
Beneficio clínico neto	522/5421	641/5383 (12,5%)	0,80 (0,71-0,89)	<0,001

Como vemos en las tablas 7 y 8: el global de pacientes sin los factores de riesgo anteriores se comprobó que tuvieron una mayor **eficacia** con PRS (HR, **0.74**; IC95%:0.66 a 0.84; P<0.001) y de **beneficio clínico neto** HR:**0,80** (IC95%:0,71-0,89 P<0.001) sin diferencias significativas de sangrado mayor entre los tratamientos (HR: 1.24; IC95%: 0.91 a 0.69; **P=0.17**) frente al global de los pacientes pertenecientes a los tres grupos de riesgo donde la eficacia de PRS no fue estadísticamente superior a CLP, HR:**1.02** (0,84-1,24; p=0,83) los sangrados fueron superiores en el grupo a tratamiento con PRS aunque no estadísticamente significativos y cuando evaluamos el **beneficio clínico neto** no se encuentran diferencias entre los tratamientos.

5 Datos de seguridad

5.1. Reacciones adversas, hemorrágicas o no clasificadas por órganos (estudio Tritón).

Frecuentes (entre 1% e 10%), poco frecuentes (entre 0.1% e 1%), raras (entre 0,1% y 0,01%)

Órgano del sistema	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras
Sangre y linfático	Anemia		
Ocular		Hemorragia ocular	
Vascular	Hematoma		
Respiratorio	Epistaxis		
Gastrointestinal	Hemorragia gastrointestinal	Hemorragia retroperitoneal, rectal, gingival o hematoquecia	
Piel y subcutáneo	Erupción, equimosis		
Renal y urinario	Hematuria		
Trastornos generales	Hematoma o hemorragia en lugar de la punción		
Lesión, complicaciones del procedimiento	Contusión	Hemorragia postintervención	Hematoma subcutáneo

La incidencia de otros efectos adversos no hemorrágicos fueron similares para los dos fármacos: 22,5% PRS y 22,8% CLP (p=0.52). Se Retiraron del estudio por EA no relacionados con hemorragia un 4,7% de pacientes en el brazo con PRS y 5% en los tratados con CLP (p=0.37). Los EA incluyen trombocitopenia (0,3% en los dos brazos), neutropenia (<1% vs 0,2%) y cancer de colon (0,2% vs. 0.1%; p=0.03). Se sabe que en nueve casos los sangrados gastrointestinales preceden al diagnóstico de neoplasia colónica (siete con PRS y dos con CLP)

Advertencias especiales y precauciones en el uso:

■ **Riesgo hemorrágico:** entre los principales criterios de exclusión en el ensayo clínico (EC) en fase 3 (estudio pivotal) se incluyeron: un incremento de riesgo de hemorragia, anemia, trombocitopenia e historia de hallazgos intracraneales patológicos. los pacientes con SCA sometidos a unha IPC tratados con PRS + AAS muestran mayor riesgo de hemorragias por lo que solamente se debe contemplar su uso cuando el beneficio en terminos de prevención de evento isquémico sea mayor al riesgo de hemorragia grave; esto se debe tener especialmente en cuenta en: ≥ 75 años, propensión a la hemorragia, < 60 Kg, administración concomitante con medicamentos que puedan incrementar el riesgo de hemorragia: anticoagulantes; AINEs, fibrinolíticos, etcétera.

■ **Cirugía:** el paciente antes de someterse a una operación quirúrgica debe de comunicar al médico que esta tomando prasugrel. Si la operación va a ser programada y no se desea el efecto antiagregante el tratamiento con prasugrel se deberá suspender 7 días antes de la operación.

■ **Hipersensibilidad incluyendo angiodema:** fueron notificadas en pacientes a tratamiento con prasugrel. Se aconseja seguimiento de signos en pacientes hipersensibles a tienopiridinas (ticlopidina e clopidogrel).

■ **Púrpura trombótica trombocitopénica:** Se notificaron casos con clopidogrel.

■ **Lactosa:** pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, insuficiencia de lactasa o mala absorción de glucosa o galactosa no deben tomar prasugrel.

Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacciones:

■ **Warfarina:** no se estudio la administración concomitante de Prasugrel con derivados cumarínicos distintos a warfarina. Debido al riesgo de hemorragia, warfarina (y otros derivados cumarínicos) y PRS deben ser co-administrados con precaución.

■ **AINES:** no se estudio la administración concomitante crónica con AINEs. Por el potencial incremento de hemorragia, deben ser co-administrados con precaución.

■ **Prasugrel** se puede administrar con medicamentos metabolizados por el citocromo P450 (incluyendo estatinas) o medicamentos inductores o inhibidores del P450. También se puede administrar con medicamentos que incrementen el Ph gástrico (inhibidores bomba protones y bloqueantes de H2). Se Puede administrar también con Digoxina, AAS, Heparina, HBPM, Bivalirudina e inhibidores de GP IIb/IIIa sin evidencia de interacciones clínicamente significativas.

Efectos de otros medicamentos sobre prasugrel

■ **AAS:** aunque puede aumentar el riesgo de hemorragias, los estudios de eficacia y seguridad de Prasugrel están realizados en co-administración.

■ **Heparina:** una dosis única de Heparina no fraccionada en inyección i.v. (100 U/Kg) no modificó de manera significativa la agregación plaquetaria medida por Prasugrel. Así mismo Prasugrel no modifico efecto de la Heparina en la coagulación. Ambos pueden administrarse conjuntamente pero con precaución por posible incremento de riesgo de hemorragia.

■ **Estatinas:** atorvastatina (80 mg) no modificó la farmacocinética de Prasugrel.

■ **Medicamentos que elevan el Ph gástrico:** aunque la administración concomitante no modifica el area bajo la curva (ABC) ni la T_{max} de prasugrel, si disminuye su C_p.max por lo que cuando se da la dosis de carga inicial (60 mg) sin una administración

concomitante de inhibidores de la bomba de protones o bloqueantes de H2 el inicio de acción será mas rápido.

■ **Inhibidores de CYP3A:** un inhibidor potente como ketoconazol no afecto ni la ABC ni la T_{max} de prasugrel aunque si disminuyo la C_p.max. Por lo que antifungicos azólicos, inhibidores de la proteasa VIH, claritromicina, telitromicina, verapamilo, diltiazem, indinavir, ciprofloxacino y zumo de pomelo no se considera que tengan efectos significativos sobre la farmacocinética del metabolito activo de PRS.

■ **Inductores de P450:** la rifampicina (600mg diarios), potente inductor del CYP3A y CYP2B6 e inductor de CYP2C9, CYP2C19 y de CYP2C8, no modifico de manera significativa la farmacocinética lineal de PRS. Por lo tanto no se prevé que inductores de CYP3A como rifampicina, carbamacepina tengan efecto significativo en la farmacocinética de PRS.

Efectos de prasugrel sobre otros medicamentos

■ **Digoxina:** PRS no tiene efecto sobre la farmacocinética de la digoxina.

■ **Medicamentos metabolizados por el CYP2C9:** no inhibe CYP2C9, Ya que no afecta la farmacocinética de S-warfarina. Debido al potencial riesgo de hemorragia, la warfarina y prasugrel deben de coadministrarse con precaución.

■ **Medicamentos metabolizadores por el CYP2B6:** PRS es un inhibidor débil de CYP2B6. En los sujetos sanos Prasugrel disminuyó la exposición a la hidroxibupropiona, un metabolito de la bupropiona mediado por el CYP2B6. Es posible que este efecto sea de interés clínico solamente cuando prasugrel se coadministre con medicamentos para los que el CYP2B6 es la única vía metabólica y tengan un estrecho margen terapéutico como efavirenz o ciclofosfamida.

Contraindicaciones:

- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.
- Hemorragia patológica activa.
- Historia de ictus o accidente isquémico transitorio.
- Insuficiencia hepática grave (Clase C de la escala Child Pugh).

6 Coste del tratamiento

PVP Efient® 10 mg 28 comprimidos: 63,68 €
PVP Clopidogrel EFG 28 comprimidos : 27,30 €

Coste tratamiento/año teniendo en cuenta la dosis de inicio, precios venta público y coste de 15 meses de tratamiento (duración media de tratamiento en el estudio):

Coste tratamiento año Efient® durante 1 año: 824,82 €
Coste tratamiento año Efient® durante 15 meses: 1028,22 €

Coste tratamiento año Clopidogrel EFG 1 año: 356,5 €
Coste tratamiento año Clopidogrel EFG 15 meses: 444,7 €

	NNT	PRS vs. CLP
Población total SCA	49	CI: 583,52 € CEI: 28.592 €

Por cada paciente que se evita un evento definido en la variable principal el coste farmacológico adicional de utilizar PRS en lugar de CLP genérico en 15 meses es de 28.592€

7 Evaluación terapéutica

MODESTA MEJORA TERAPÉUTICA

Conclusión:

En paciente con SCA sometido a IPC el PRS es superior en eficacia a la dosis estándar de CLP en la variable principal del estudio en un 2.2% (reducción de riesgo relativo de un 19%) aunque se observan grupos de pacientes donde el PRS no muestra superioridad frente a CLP como son los pacientes ≥ 75 años o < 60 kg o esta es inferior como es en los pacientes con ACV o AIT previo.

Por otra parte el PRS produce mayor número de sangrado que CLP en todos los extractos de pacientes que participan en el EC, especialmente en los tres grupos de riesgo (ACV/AIT, ≥ 75 años y < 60 kg). Además debemos pensar que entre los pacientes en el EC fueron excluidos aquellos con riesgo de sangrado con el cual en la clínica diaria podría ser mayor el número de pacientes con sangrado debido al mayor efecto antiagregante de PRS frente a CLP.

PRS está contraindicado en pacientes con ACV/IAT previo.

No debería utilizarse en pacientes ≥ 75 años y < 60 kg aunque la ficha técnica indica que se puede utilizar en estos pacientes dosis de 5mg/día para evitar mayor riesgo de sangrados pero estas dosis no están basadas en datos de estudios clínicos.

El coste de la eficacia incremental para la variable principal de PRS frente a CLP es de 28.592€ para 15 meses de tratamiento.

Cuando estratificamos por pacientes con o sin diabetes mellitus el coste de eficacia incremental en el caso de paciente con DM sería de 12.353€ mientras que en los pacientes no diabéticos es de 41.428€. Como podemos observar la eficiencia es mayor en el caso de pacientes diabéticos.

Por otra parte debido a la mayor eficacia de PRS frente a CLP para los pacientes con SCA que van a ser sometidos a IPC, consideramos que en aquellos pacientes que ya estuvieron a tratamiento con CLP y son sometidos a nueva intervención coronaria por trombosis o re-estenosis de stent estaría indicado PRS, así como en pacientes con IAM con elevación de ST cuando se sometan a intervención coronaria, especialmente en los diabéticos.

Lugar en la Terapéutica de Prasugrel:

Consideramos que con los datos escasos que hay de uso de PRS, por su eficacia, seguridad y eficiencia PRS este debería restringirse hasta obtener mayor información a los siguientes pacientes:

- Paciente a tratamiento con CLP que presenten trombosis de Stent
- Paciente diabético ≥ 60 kg y $\leq$ de 75 años con IMEST en los que es necesaria una ICP.

Clasificación

Se debe prescribir de manera muy rigurosa a pacientes que cumplan con la indicación autorizada.

NOVEDAD TERAPÉUTICA EXCEPCIONAL

El nuevo medicamento supone un tratamiento eficaz para una enfermedad que no podía ser tratada o controlada con algún medicamento existente.

IMPORTANTE MEJORA TERAPÉUTICA

La novedad supone una mejora evidente en la eficacia o seguridad del tratamiento o control de una enfermedad que ya disponía de tratamiento.

MODESTA MEJORA TERAPÉUTICA

El medicamento constituye un avance modesto, pero real, sobre otros medicamentos disponibles.

POCA O NULA MEJORA TERAPÉUTICA

El nuevo medicamento no muestra ninguna ventaja significativa respecto a otras alternativas para la enfermedad en que está indicado.

EXPERIENCIA CLÍNICA INSUFICIENTE

La bibliografía disponible sobre la novedad terapéutica es insuficiente, o poco concluyente, o muestra una experiencia insuficiente, que no permite establecer conclusiones significativas.

Bibliografía

- 1- Ficha técnica Prasugrel, Efient® [acceso:18/11/2010]. Disponible en:
http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000984/WC500021971.pdf
- 2- Informe EPAR [acceso: 18/11/2010], European Medicines Agency. Disponible en:
http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/000984/WC500021975.pdf
- 3- Wiviott SD, Braunwald E, et al. Prasugrel versus Clopidogrel in Patients Acute Coronary Syndromes. N Engl J Med 2007;357-15.
- 4- Wiviott SD, Antman EM, et al. Evaluation of prasugrel compared with clopidogrel in patients acute coronary syndromes: design and rationale for the Trial to assess Improvement in Therapeutic Outcomes by optimizing platelet inhibition with prasugrel thrombolysis in Myocardial infarction 38 (TRITON-TIMI 38). American Heart Journal, 2006; 152:627-35.
- 5- Montalescot G, Wiviott SD, et al. Prasugrel compared with clopidogrel in patients undergoing percutaneous coronary intervention for ST-elevation myocardial infarction (TRITON-TIMI 38): double-blind, randomised controlled trial. Lancet 2009; 373:723-31
- 6- Informe Evaluación Prasugrel. Informe de Evaluación N° 14/ Septiembre 2010. Comité de Evaluación de Nuevos Medicamentos de Uso hospitalario. OSAKIDETZA.
- 7- Lopez Briz E, Porta Sanchez A, Fraga Fuentes M. Prasugrel (Efient®). En profilaxis antitrombótica en pacientes con SCA sometido a ICP. Informe del grupo GENESIS de la SEFH. 20/10/2010.
- 8- Prasugrel (Efient®). Prevención de eventos aterotrombóticos en pacientes con Síndrome Coronario Agudo sometidos a intervención percutánea primaria o diferida. Informe para la comisión de Farmacia y terapéutica. H.U. Virgen del Rocío. 6/10/2010

La información contenida en este boletín es fruto de la revisión de la evidencia científica disponible hasta el momento; por lo tanto, es susceptible de modificaciones en función de los avances científicos futuros que se produzcan.

Santaló Ríos J.; Reboredo García S.; Casal Llorente, C.; Pardo Ponte, I.; González-Criado Mateo C.
CENTRO DE INFORMACIÓN FARMACOTERAPÉUTICA – SUBDIRECCIÓN GENERAL DE FARMACIA
CONSELLERÍA DE SANIDAD

Ed. Administrativo San Lázaro s/n. Santiago de Compostela 15703 (A Coruña)
Tfs: 881 540 288 / 881 540 286 / 881 540 289 Fax: 981 541 804 e-mail: infomega@sergas.es