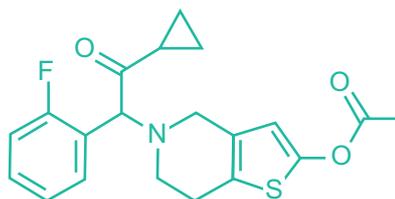


PRINCIPIO ACTIVO

# PRASUGREL



**Autores:** Eduardo Salas Martín.

**Revisores:** Francisco Manuel Sánchez Rodríguez, Amelia de la Rubia Nieto.

**NOMBRE COMERCIAL (LABORATORIO):** Eflent® (Eli Lilly)

**GRUPO TERAPEUTICO (ATC):** Inhibidores de la agregación plaquetaria, excluyendo heparina. Código ATC: B01AC22.

**CONDICIONES DE DISPENSACIÓN:** Con Receta Médica, cupón pre-cintado diferenciado (CPD) Requiere Visado de Inspección.

**AUTORIZACIÓN:** Registro EMEA 23 de febrero 2009.

**FECHA DE COMERCIALIZACIÓN:** abril 2010

## resumen

- > Prasugrel asociado a AAS es una alternativa frente a clopidogrel asociado a AAS en el tratamiento de pacientes con síndrome coronario agudo (SCA) sometidos a intervención coronaria percutánea (ICP). **Aunque muestra eficacia superior a clopidogrel en la prevención de eventos cardiovasculares en pacientes con SCA sometidos a ICP a lo largo de un seguimiento de 15 meses, también ha mostrado una menor seguridad por una mayor incidencia de hemorragia o sangrado, por lo que debe ser utilizado con cautela.**
- > **Los mejores resultados de la variable principal (muerte de origen cardiovascular (CV) + infarto de miocardio (IM) no fatal + accidente cardiovascular (ACV)) en beneficio de prasugrel son a costa de la disminución en la incidencia de IM no fatal.**
- > **Se debe evitar prasugrel en pacientes con historia previa de ictus o accidente isquémico transitorio (AIT), hemorragias activas, alteraciones hepáticas graves o hemorragias de alto riesgo que puedan superar los beneficios del fármaco.**
- > **Los pacientes mayores de 75 años y los pacientes con menos de 60 Kg presentan un mayor riesgo de hemorragias con prasugrel, por lo que debe evaluarse seriamente la relación riesgo/beneficio. Su uso no está recomendado, en caso de utilizar prasugrel en estos pacientes se debería administrar una dosis de 5 mg, aunque no hay datos clínicos que avalen la eficacia del fármaco a esta dosis.**
- > **Prasugrel en combinación con AAS podría considerarse como una opción de tratamiento para la prevención de acontecimientos aterotrombóticos en pacientes con SCA que van a sufrir una ICP cuando:**
  - Es necesaria una ICP inmediata para pacientes con IMEST o
  - ha ocurrido una trombosis del stent en pacientes tratados con clopidogrel o
  - en pacientes diabéticos.

**VALORACIÓN: B Modesta mejora terapéutica.**

**MÁS INFORMACIÓN EN:** <http://www.murciasalud.es/gftb.php?opt=novedades&idsec=474>

## 1. INTRODUCCIÓN

Es una nueva tienopiridina, clasificada como de tercera generación con una estructura química similar a las tienopiridinas de primera y segunda generación, ticlopidina y clopidogrel, respectivamente.

## 2. ACCIÓN FARMACOLÓGICA

### 2.1. Indicaciones terapéuticas autorizadas en España

Prasugrel, coadministrado con AAS, está indicado para la prevención de eventos aterotrombóticos en pacientes con SCA (p.ej. angina inestable, IM sin elevación del segmento ST [AI/IMSEST] o IM con elevación del segmento ST [IMEST]) sometidos a ICP primaria o aplazada.

### 2.2. Posología y forma de administración

Se inicia el tratamiento con una dosis de carga de 60 mg y se continúa con 10 mg al día. Los pacientes tratados con prasugrel deben tomar AAS (de 75 a 325 mg al día). Se recomienda un tratamiento de hasta 12 meses a menos que esté clínicamente indicada la retirada del tratamiento antiagregante.

En pacientes mayores de 75 años y/o con peso <60 Kg no se recomienda el uso de prasugrel. Si tras una valoración individual del beneficio/riesgo se estima su utilización debe usarse la dosis de carga de 60 mg y una dosis diaria reducida de 5 mg, aunque la seguridad y eficacia de esta dosis no se ha evaluado de forma prospectiva.

No es necesario el ajuste de dosis en insuficiencia renal, ni en insuficiencia hepática leve a moderada, aunque la experiencia es limitada. La utilización está contraindicada en insuficiencia hepática grave.

No está recomendado su uso en niños y adolescentes menores de 18 años debido a la falta de datos sobre seguridad y eficacia.

### 2.3. Mecanismo de acción

Prasugrel es un inhibidor de la agregación y la activación plaquetaria a través de la unión irreversible de su

metabolito activo a la clase P2Y12 de los receptores ADP de las plaquetas. Debido a que las plaquetas participan en la iniciación y/o evolución de complicaciones trombóticas de la enfermedad aterosclerótica, la inhibición de la función plaquetaria puede producir una reducción de la tasa de eventos cardiovasculares tales como la muerte, IM o ictus.

### 2.4. Farmacocinética

Prasugrel es rápidamente metabolizado a un metabolito activo y a metabolitos inactivos. La exposición (AUC) del metabolito activo fue un 19% mayor en >75 años y un 30-40% en pacientes con peso corporal < 60 Kg.

La absorción y el metabolismo del compuesto activo son rápidos, alcanzando su concentración máxima (C<sub>max</sub>) a los 30 minutos aproximadamente. Presenta una unión a la albúmina sérica: 98%. Prasugrel puede administrarse independientemente de las comidas.

Prasugrel es hidrolizado rápidamente en el intestino a una tiolactona, la cual se convierte en el metabolito activo a través del citocromo P450, principalmente por el CYP3A4 y CYP2B6.

La eliminación en forma de metabolitos activos es vía renal: 68% y vía fecal: 26%. La semivida de eliminación del metabolito activo es de 7,5 h (2-15 h).

En insuficiencia renal grave la C<sub>max</sub> y la AUC del metabolito activo disminuyeron en un 51% y en un 42%, respectivamente, aunque los efectos farmacológicos no se vieron modificados.

## 3. EFICACIA

El ensayo clínico pivotal es el ensayo TRITON-TIMI 38 (Wiviott, 2007). Incluye 13.608 pacientes, fase III, internacional, multicéntrico, aleatorizado, con asignación estratificada por tipo de síndrome coronario, doble ciego, con doble enmascaramiento, de grupos paralelos, controlado con clopidogrel en pacientes con SCA (AI/IMSEST con un riesgo en la escala de TIMI  $\geq 3$  o IMEST) y tratados con ICP.

El estudio TRITON-TIMI 38 ha demostrado una reducción del riesgo de un resultado combinado de muerte por cualquier causa de origen cardiovascular, IM no

fatal o ictus no fatal a los 15 meses de tratamiento: un 9,4% de eventos en el grupo de pacientes tratados con prasugrel y de un 11,5% en el grupo de pacientes tratados con clopidogrel. Los mejores resultados en el resultado combinado de prasugrel frente a clopidogrel son debidos a la menor incidencia de IM no fatal.

El análisis de las variables secundarias mostró un beneficio significativo para prasugrel en trombosis del stent probable o definida al final del ensayo; combinado de muerte CV, IM no-mortal, o revascularización urgente del vaso diana a los 30 y 90 días; combinado de muerte por cualquier causa, IM no mortal, o ictus no mortal hasta el final del ensayo; combinado de muerte CV, IM no mortal, ictus no mortal o rehospitalización por un evento isquémico cardíaco hasta el final del ensayo.

En el análisis post-hoc del grupo de pacientes diabéticos del ensayo TRITON-TIMI 38 se observan disminuciones significativas en las variables combinadas primaria y secundaria mayores en los pacientes diabéticos respecto a los no diabéticos<sup>4</sup>. No obstante, la aleatorización en el ensayo no estaba estratificada por tipo y estado de los diabéticos, con lo cual estos resultados deben considerarse exploratorios.

Igualmente en el análisis post-hoc se identifican tres grupos de pacientes en los que hay menos eficacia y mayores niveles absolutos de hemorragia que en la cohorte general. Estos grupos incluyen pacientes con edad >75 años, pacientes con peso corporal <60 Kg y pacientes con historial de ictus o AIT previo.

## 4. SEGURIDAD

### 4.1 Reacciones adversas

En el ensayo TRITON-TIMI 38 la hemorragia fue la reacción adversa más frecuente que condujo a la interrupción del tratamiento (2,5% para prasugrel y 1,4% para clopidogrel). La fibrilación auricular y el rash fueron los eventos no hemorrágicos más frecuentes que causaron abandono del estudio, pero la incidencia entre ambos grupos fue similar.

La incidencia de hemorragia mayor TIMI no relacionada con Injerto de Derivación de la Arteria Coronaria (IDAC), al igual que la de hemorragia menor TIMI, fue estadística

y significativamente mayor en sujetos tratados con prasugrel comparado con clopidogrel en las poblaciones de AI/MI/SEST y en la de todos los SCA.

Los pacientes mayores de 75 años, pacientes de peso corporal menor que 60 Kg y pacientes con historia de AIT o ictus presentan mayores niveles de hemorragia que en la cohorte general.

En el grupo de pacientes con historia de AIT o ictus, los pacientes tratados con prasugrel tienen una incidencia más elevada de hemorragias mayores e ictus, incluyendo hemorragia intracranial.

#### 4.2 Contraindicaciones y precauciones

Prasugrel está contraindicado en hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes, hemorragia patológica activa, historia de ictus o AIT e insuficiencia hepática grave.

Se encuentran dentro de los grupos con un riesgo de hemorragia incrementado, y por tanto debe valorarse el balance beneficio - riesgo:

- Pacientes  $\geq$  75 años.
- Con una propensión a hemorragia (ej. trauma, cirugía, hemorragias gastrointestinales, o úlcera péptica activa).
- Con un peso corporal  $<$ 60 Kg.
- Con la administración concomitante de medicamentos que pueden incrementar el riesgo de hemorragia.

En pacientes con insuficiencia renal y en pacientes con insuficiencia hepática moderada la experiencia con prasugrel es limitada. Debido a que estos pacientes pueden presentar un riesgo incrementado de hemorragia debe emplearse con precaución.

No hay datos acerca de la seguridad y la efectividad del uso de prasugrel en embarazadas. Se desconoce si prasugrel se excreta en la leche materna, pero los estudios en animales han mostrado que puede eliminarse por esta vía, por lo que no es recomendable el uso de prasugrel durante el periodo de lactancia.

#### 4.3. Interacciones.

La administración conjunta de prasugrel y ketoconazol no afectó a la inhibición de la agregación plaquetaria mediada por prasugrel o al AUC y T<sub>max</sub> del metabolito activo de prasugrel, aunque disminuyó la C<sub>max</sub>. Por tanto, no se prevé que los inhibidores del CYP3A tengan un efecto significativo sobre la farmacocinética de prasugrel. Tampoco inductores enzimáticos como rifampicina modifican de forma significativa la farmacocinética de prasugrel.

La administración de prasugrel con otros fármacos que afecten a la coagulación debe hacerse con cautela por la posible potenciación de efectos.

En relación a la interacción de clopidogrel y prasugrel con IBP, las últimas alertas hacen referencia únicamente a la interacción entre clopidogrel y omeprazol o esomeprazol, sin embargo hay que ser cautos cuando se

asocian IBP y prasugrel y esperar a los resultados de nuevos trabajos.

#### 5.- ANÁLISIS ECONÓMICO

Existen varios estudios publicados de coste utilidad<sup>13,14,15</sup>, coste efectividad<sup>16</sup> e impacto presupuestario<sup>17,18,19</sup>, de los cuales la mayor parte coinciden en señalar la mayor eficiencia de prasugrel comparado con clopidogrel. La mayoría de ellos son comunicaciones a congresos o provienen de análisis de otros sistemas sanitarios que difícilmente pueden extrapolarse a nuestro ámbito.

#### Comparación de costes del tratamiento evaluado frente a otra/s alternativa/s

	Prasugrel EfiEnt® 10 mg EfiEnt® 5 mg	Clopidogrel Plavix®/Iscover®	Clopidogrel EFG Clopidogrel EFG
<b>Precio unitario (PVP+IVA)</b>	Comp 10 mg: 2,26 € Comp 5 mg: 2,06 €	Comp 75 mg: 2,06 €	Comp 75 mg (c/28): 0,98 €
<b>DDD</b>	10 mg	75 mg	75 mg
<b>Coste DDD</b>	2,26 €	2,06 €	0,98 €
<b>Coste tratamiento año</b>	824,90 €	751,90 €	357,70 €

Datos obtenidos de PortalFarma.com/BOT+ (23/08/2010)

#### Datos de consumo de clopidogrel en la Región de Murcia

Clopidogrel	Nº pacientes SMS	Nº Envases SMS	Importe real SMS
2009	20.604	186.381	10.748.223€

#### Comparación de costes del tratamiento estimando la posible sustitución en la prescripción

<b>Real Clopidogrel 2009</b>	186.381 envases
<b>Importe 2009</b>	10.748.223 €
<b>Estimado Prasugrel</b>	11.794.189,68 €
<b>Estimado Clopidogrel EFG</b>	5.114.294,64 €
<b>Diferencia máxima</b>	6.679.895,04 €

#### 6.- CONCLUSIONES

Prasugrel es un fármaco con ventajas potenciales de efectividad en algunos grupos de pacientes, pero también con un perfil de efectos adversos graves desfavorable. La escasa experiencia clínica, junto con las limitaciones establecidas en la selección de pacientes para los ensayos clínicos, hacen que sean necesarios más estudios y estar atentos a la evolución de la seguridad durante la fase de post-comercialización para poder establecer de manera fiable los grupos de pacientes en los cuales la relación riesgo/beneficio pueda ser claramente favorable.

#### BIBLIOGRAFÍA

1. Ficha técnica prasugrel, EfiEnt®. Disponible en: [www.gemed.es](http://www.gemed.es). [acceso: 23/08/2010].
2. Wiviott SD, Braunwald E, McCabe CH, Montalescot G, Ruzyllo W, Gottlieb S, et al. Prasugrel versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. N Engl J Med 2007;357(20):2001-15.
3. Montalescot G, Wiviott SD, Braunwald E, Murphy SA, Gibson CM, McCabe CH, 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.
4. Wiviott SD, Braunwald E, Angiolillo DJ, Meisel S, Dalby AJ, Verheugt FW, Goodman SG, Corbalan R, Purdy DA, Murphy SA, McCabe CH, Antman EM; TRITON-TIMI 38 Investigators. Greater clinical benefit of more intensive oral antiplatelet therapy with prasugrel in patients with diabetes mellitus in the trial to assess improvement in therapeutic outcomes by optimizing platelet inhibition with prasugrel-Thrombolysis in Myocardial Infarction 38. Circulation. 2008;118(16):1626-36.
5. Wiviott SD, Braunwald E, McCabe CH, Horvath I, Keltai M, Herrman JP, et al. Intensive oral antiplatelet therapy for reduction of ischaemic events including stent thrombosis in patients with acute coronary syndromes treated with percutaneous coronary intervention and stenting in the TRITON-TIMI 38 trial: a subanalysis of a randomised trial. Lancet 2008;371:1353-63.
6. Nuevos Principios Activos: Revisión 2009. Información terapéutica del Sistema Nacional de Salud 2010; 34 (1): 15-16.
7. Australian National Prescribing Service. Prasugrel (EfiEnt) for acute coronary syndrome in people undergoing percutaneous coronary intervention. Disponible en: <http://www.nps.org.au>.
8. Nuevos productos. Prasugrel. Panorama Actual Med 2009; 33 (329): 1189-1196.
9. MTRAC. Verdict & summary. EfiEnt® for acute coronary syndrome managed with percutaneous coronary intervention. March 2010
10. Evaluación riesgo / beneficio: Prasugrel. Información farmacoterapéutica de la Comunitat Valenciana. 2010; 2 (5).
11. Unger EF. Weighing benefits and risks—the FDA's review of prasugrel. N Engl J Med 2009(10); 361: 942-5.
12. Prasugrel (EfiEnt®) Prevención de eventos aterotrombóticos en pacientes con Síndrome Coronario Agudo sometidos a intervención coronaria percutánea primaria o aplazada. Informe para el grupo GÉNESIS de la SEFH. BORRADOR. Disponible en <http://genesis.sefh.es/>. Acceso versión 27/07/2010.
13. National Institute for Health and Clinical Excellence. Prasugrel for the treatment of acute coronary syndromes with percutaneous coronary intervention. NICE technology appraisal guidance 182. Disponible en: <http://guidance.nice.org.uk/TA182/Guidance/pdf/English>. Version 28 octubre 2009.
14. Davies A, Sculpher M, Schmitt C et al. Prasugrel cost-effective relative to clopidogrel in patients with acute coronary syndrome undergoing percutaneous coronary intervention from the perspective of the UK national health service: a model based analysis. Value Health 2009; 12: A329.
15. Davies A, Sculpher M, Schmitt C et al. Is prasugrel cost-effective relative to clopidogrel in patients with acute coronary syndrome undergoing percutaneous coronary intervention from the perspective of the German health care system? A model based analysis. Value Health 2009; 12: A331.
16. Mahoney EM, Wang K, Arnold SV et al. Cost-effectiveness of prasugrel versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes and planned percutaneous coronary intervention: results from the trial to assess improvement in therapeutic outcomes by optimizing platelet inhibition with Prasugrel-Thrombolysis in Myocardial Infarction TRITON-TIMI 38. Circulation 2010; 121: 71-9.
17. Mauskopf J, Graham JB, Bae JP, Gaich C. Impacto of including prasugrel on the formulary for patients who undergo percutaneous coronary intervention for acute coronary syndrome. Value Health 2009; 12: A322.
18. Chevreul K, Granados D, Wang K et al. Budget impact model for determining the hospital costs of introducing prasugrel for the long term treatment of acute coronary syndrome treated by percutaneous coronary intervention in France. Value Health 2009; 12: A323.
19. Costi M, Huete T, Dilla T. Impacto presupuestario de prasugrel en pacientes con síndrome coronario agudo sometidos a intervención coronaria percutánea. Gac Sanit. 2010; 24(Espec Congr 1):71-72.

**La Hoja de Evaluación Terapéutica es una publicación dirigida y abierta a los profesionales sanitarios de la Región de Murcia, cuyo objetivo es proporcionar información objetiva y contrastada sobre medicamentos. Cualquier interesado en enviar su correspondencia, trabajos y/o sugerencias, puede dirigirse a los Servicios de Farmacia de su Gerencia de Área o al servicio de Gestión Farmacéutica del SMS.**

**Comité editorial:** Amelia de la Rubia Nieto; Francisco Manuel Sánchez Rodríguez, Eduardo Salas Martín, Isabel Susana Robles García, Montserrat Llopis Fernández, Josep Pastor Cano, Juan Miguel Bernal Montañés, Juan Carlos Ruiz Ramírez, Francisco Valiente Borrego, Rafael Herrero Delicado, Ana Aranda García.

**Edita:**  
Servicio Murciano de Salud.

**ISSN:**  
1887-228X

**Depósito Legal:**  
D.L. 1818-2006

**Diseño y Maquetación:**  
Publicidad líquida

**Imprime:**