Carbasalaatcalcium B01AC08, juli 2022

Indicatie

De volgende indicaties worden hier besproken:

- Preventie van cardiovasculaire voorvallen bij veel kans op een eerste cardiovasculaire gebeurtenis, op basis van de huidige behandelrichtlijnen, als aanvulling op een correctie van andere risicofactoren angina pectoris;
- Secundaire preventie van myocardinfarct;
- Secundaire preventie na Transient Ischemic Attack (TIA) en ischemisch cerebrovasculair accident (CVA), mits intracerebrale bloedingen zijn uitgesloten;
- Stabiele en instabiele angina pectoris.(1,2)

De volgende indicaties worden hier niet besproken:

- preventie van graft-occlusie na aorta-coronaire bypass
- preventie van trombosering van shunt voor nierdialyse (1,2)

Standpunt Ephor en samenvatting

Carbasalaatcalcium bevat het calciumzout van acetylsalicylzuur (ASA) dat volledig oplosbaar is in water. Van carbasalaatcalcium zijn geen studies bij ouderen gevonden. Het standpunt van Ephor is conform het standpunt van acetylsalicylzuur.

Dosering

De orale onderhoudsdosering is 100 mg carbasalaatcalcium per dag. Voor een direct effect wordt een oplaaddosis van ten minste 200 mg aanbevolen. Er is geen dosisaanpassing nodig bij ouderen.

Gebruiksgemak

Dosisfrequentie: éénmaal per dag. Er zijn bruistabletten en poeders van 100 mg. (2)

Stoppen van de medicatie:

Indien carbasalaatcalcium >100 mg/dag chronisch wordt gegeven de dosis terugbrengen tot 100 mg/ dag of stoppen als er geen indicatie meer is (4)

Carbasalaatcalcium dient gestopt te worden bij een verhoogd risico op bloeding (dat wil zeggen: bijvoorbeeld ongecontroleerde hypertensie), versterkte bloedingsneiging of een recente relevante spontane bloeding.(4)

Carbasalaatcalcium kan in 1 keer gestopt worden.(5) Na staken van therapie houdt de werkingsduur nog 5 dagen aan, vanwege reversibele blokkade het enzym cyclo-oxygenase in de trombocyt.(1,2)

Ervaring: Er zijn geen studies gevonden voor carbasalaacalcium bij oudere patiënten. Voor acetylsalicylzuur is het aantal in randomized controlled trials (RCTs) bestudeerde oudere patiënten is zowel voor primaire als secundaire preventie zeer groot (>5000 patiënten). Het aantal in RCTs bestudeerde oudere patiënten voor de behandeling van stabiele en instabiele angina pectoris is groot (>1000 patiënten).

Effectiviteit
Er zijn geen studies bij ouderen gevonden. Carbasalaatcalcium is het calciumzout van acetylsalicylzuur. Van acetylsalicylzuur zijn voldoende gegevens bij ouderen beschikbaar, zie de apptekst van acetylsalicylzuur.

Bijwerkingen
Zie de apptekst van acetylsalicylzuur.

Interactiepotentieel
Groot met 10-20 geneesmiddelen(groepen).

Farmacokinetiek
Carbasalaatcalcium bevat het calciumzout van acetylsalicylzuur dat volledig oplosbaar is in een weinig water.

Uitgebreide tekst

Dosering
De orale onderhoudsdosering is 100 mg carbasalaatcalcium per dag. Voor een direct effect wordt een oplaaddosis van ten minste 200 mg aanbevolen.

Er is geen dosisaanpassing nodig bij ouderen.

Indien carbasalaatcalcium wordt gebruikt in combinatie met een $P2Y_{12}$ remmer is een protonpompremmer geadviseerd bij patiënten ouder dan 70 jaar en bij patiënten ouder dan 60 jaar met een ulcus of maagcomplicatie in de voorgeschiedenis. (5, 6)

Bij carbasalaatcalcium monotherapie wordt geadviseerd een PPI te geven aan patiënten ≥ 80 jaar of ≥70 jaar én comedicatie met verhoogd risico op maagcomplicaties (elke groep telt als 1 risicofactor): medicatie die ontstolt (vitamine K-antagonist, DOAC, heparine, clopidogrel, prasugrel, ticagrelor, laag gedoseerd salicylaat); systemisch corticosteroïden; serotonerge antidepressiva (SSRI, venlafaxine, duloxetine, trazodon); spironolacton of ≥ 60 jaar én ulcus of maagcomplicatie in de voorgeschiedenis. (6)

Zijn er leeftijd gerelateerd verschillen in dosis respons?
Onbekend.

Doseringsaanpassing bij nierinsufficiëntie
Bij mensen met een verminderde nierfunctie moet de nierfunctie periodiek gecontroleerd worden en gelet worden op symptomen van het verder verminderen van de nierfunctie zoals oedemen enz. Daarnaast hebben mensen met een verminderde

nierfunctie een hogere kans op klinisch relevante bloedingen dan mensen met een normale nierfunctie. Bij een ernstige nierinsufficiëntie is carbasalaatcalcium gecontra-indiceerd.

Doseringsaanpassing bij leverinsufficiëntie
Bij ernstige leverinsufficiëntie is carbasalaatcalcium gecontra-indiceerd.(1,2)

Gebruiksgemak

Dosisfrequentie: éénmaal per dag. Er zijn bruistabletten en poeders van 100 mg. De bruistabletten van 38 mg worden niet geadviseerd.(2)

De bruistablet uiteen laten vallen in een glas met lauw water (15-25°C), eventueel even roeren.(1)
De poeder in een glas doen, vloeistof (bij voorkeur water) tot een half glas toevoegen, poeder oplossen door te roeren.(1)

Is de geneesmiddel inname bestudeerd bij ouderen?
Nee.

Stoppen van de medicatie
Is er informatie over stoppen van de medicatie bij ouderen?

Indien carbasalaatcalcium > 100 mg/dag chronisch wordt gegeven de dosis terugbrengen tot 100 mg/dag of ASA stoppen als er geen indicatie meer is.(4)

Carbasalaatcalcium dient gestopt te worden bij een verhoogd risico op bloeding (dat wil zeggen: bijvoorbeeld ongecontroleerde hypertensie), versterkte bloedingsneiging of een recente relevante spontane bloeding.(4)

Overweeg stoppen carbasalaatcalcium als trombocytenaggregatieremmer (TAR) bij gering geschatte resterende levensverwachting, bloedingscomplicaties, afwezigheid van hart- en vaatziekte.(5)

Overweeg stoppen carbasalaatcalcium als TAR bij duale therapie met anticoagulans 12 maanden na een PCI of bij geen indicatie voor duale therapie.(5)

Carbasalaatcalcium kan in 1 keer gestopt worden.(5)

Na staken van therapie met carbasalaatcalcium houdt de werkingsduur nog 5 dagen aan, vanwege reversibele blokkade het enzym cyclo-oxygenase in de trombocyt.(1,2)

Ervaring

Aantal ouderen bestudeerd in Randomized Controlled Trials (RCTs)
zie apptekst acetylsalicylzuur

Praktijkervaring
Hoeveel patiënten gebruiken het middel in Nederland? (bron: GIP-database 2019)
65-74 jaar: 54.759 mannen en 32.538 vrouwen.

≥75 jaar: 45.669 mannen en 39.292 vrouwen.

Acetylsalicylzuur is sinds 1899 internationaal in de handel. Carbasalaatcalcium is in 1974 geregistreerd.

Effectiviteit

Wat is de mate van evidence voor effectiviteit op eindpunten voor de gekozen indicatie bij ouderen?
Er zijn geen studies bij ouderen gevonden. Het is niet openbaar op basis van welke gegevens carbasalaatcalcium is geregistreerd. Er is geen public assessment report aanwezig. Carbasalaatcalcium is het calciumzout van acetylsalicylzuur. Van acetylsalicylzuur zijn voldoende gegevens bij ouderen beschikbaar. (zie apptekst van acetylsalicylzuur)

Wat is het number needed to treat (NNT) bij toepassing bij de (kwetsbare) oude patiënt?
Zie apptekst acetylsalicylzuur.

Is de tijd tot effect van belang, zo ja is deze berekend bij ouderen?
Zie apptekst acetylsalicylzuur.

Zijn er leeftijd gerelateerde verschillen in effectiviteit?
Zie apptekst acetylsalicylzuur.

Bijwerkingen en veiligheid

Wat zijn de belangrijkste relevante bijwerkingen bij kwetsbare ouderen? Waar mogelijk worden deze vertaald naar incidentiecijfer of number needed to harm.

Vaak voorkomende bijwerkingen: maagklachten (bv. zuurbranden, misselijkheid). Verlenging bloedingstijd. Braken, gastritis, diarree, bloedverlies in maag-darmkanaal; bij langdurig of veelvuldig gebruik kan dit leiden tot anemie. (1,2)

Voor studies over bijwerkingen en veiligheid: zie apptekst acetylsalicylzuur.

Wat is het number needed to harm (NNH) bij toepassing bij de (kwetsbare) oude patiënt
Onbekend.

Zijn er leeftijd gerelateerde verschillen in bijwerkingen?
Zie tekst acetylsalicylzuur.

Is een post-authorisatie safety studie bij ouderen gepland?
Nee.

Anticholinerge effecten: nee.

Delier: nee.

Duizeligheid: zelden (0,01-0,1%)

Valneiging en/of motorische functie: nee.

Sedatieve effecten: nee.

Orthostatische effecten: nee.

Invloed op voedselinname: zeer vaak (>10%) maagklachten. Dit kan tot een verminderde voedsel inname leiden.

Hemostase: vaak (1-10%) verlenging van de bloedingstijd; het primaire doel van de behandeling is het voorkomen van de plaatjesaggregatie. Haematomen en bloedingen kunnen zelden (0,01-0,1%) optreden.

Cardiovasculaire bijwerkingen: nee.

Cognitie: nee.

Invloed op rijvaardigheid: naar verwachting heeft ASA geen of verwaarloosbare invloed op de rijvaardigheid.

Intoleranties en/of allergieën: vaak 1-10% bij patiënten met astma of allergische voorgeschiedenis.

Interactiepotentieel

Zijn er belangrijke geneesmiddelen interacties?

Gegevens van ASA:
ASA versterkt:

- de werking en bijwerkingen van anticoagulantia (bijvoorbeeld coumarinederivaten, heparine en andere plaatjesaggregatieremmers in de vorm van duale therapie).
- het risico op bloedingen, voornamelijk in het maagdarmkanaal bij gelijktijdige behandeling met niet steroïde anti-ontstekingsmiddelen (NSAID's) of selectieve serotonineheropnameremmers (SSRIs).
- het risico op gastro-intestinale ulceratie en bloeding bij gelijktijdige behandeling met corticosteroïden.
- de werking van bloedsuikerverlagende middelen (sulfonylureumderivaten, insuline).
- de bijwerkingen van methotrexaat.

ASA verminderd de werking van spironolacton, furosemide en uricosurica.

Er zijn aanwijzingen uit experimentele gegevens dat ibuprofen het effect van laag gedoseerd ASA op de trombocytenaggregatie kan remmen wanneer dit gelijktijdig wordt toegediend.

Metamizol kan het effect van ASA op de plaatjesaggregatie verminderen bij gelijktijdig gebruik.

Het interactiepotentieel is groot met 10-20 geneesmiddelen(groepen).

Zijn er belangrijke geneesmiddel-ziekte interacties?
Bij patiënten met een hoge bloedingsneiging is de kans op een bloeding verder vergroot bij het gebruik van ASA.
ASA is gecontra-indiceerd bij ernstige lever- en nierinsufficiëntie.

Werkingsmechanisme en Farmacokinetiek

Carbasalaatcalcium bevat het calciumzout van acetylsalicylzuur dat volledig oplosbaar is in een weinig water.
Acetylsalicylzuur remt de plaatjesaggregatie door de synthese van tromboxaan A2 in de bloedplaatjes te blokkeren**.**

ASA wordt snel en volledig geabsorbeerd in het proximale deel van de dunne darm. Een aanmerkelijk deel wordt in de darmwand gehydrolyseerd tot salicylzuur. De maximale plasmaconcentratie wordt na 10-20 minuten voor acetylsalicylzuur bereikt en na 0,3 tot 2 uur voor salicylzuur. De biologische beschikbaarheid van acetylsalicylzuur is ongeveer 60% als gewone tablet. Gelijktijdige inname van voedsel vertraagt de opname van acetylsalicylzuur maar vermindert deze niet. Het verdelingsvolume van acetylsalicylzuur bedraagt ca. 0,16 l/kg. Het anti-inflammatoir werkzame salicylzuur is voor meer dan 90% aan plasma-eiwitten, voornamelijk albumine, gebonden. De halfwaardetijd van acetylsalicylzuur is kort, ca. 15-20 minuten. Salicylzuur wordt vooral omgezet in glycine- en glucuronzuurconjugaten. De uitscheiding heeft vooral via de nieren plaats. De tubulaire reabsorptie van acetylsalicylzuur is pH-afhankelijk. Door alkaliseren van de urine kan het aandeel van onveranderd acetylsalicylzuur in de uitscheiding van ca. 10% tot ca. 80% toenemen.

Is er een single-dose PK studie bij ouderen >65 verricht?
Nee.

Is er een multiple-dose PK studie bij ouderen >65 verricht?
Nee.

Is drug accumulatie te verwachten, zo ja in welke mate?
Bij de gebruikte doseringen als plaatjesaggregatieremmer accumuleert het middel niet.

Wordt het geneesmiddel gemetaboliseerd met een hoge extractieratio in de lever?
Nee.

Heeft het geneesmiddel een nauwe therapeutische breedte en/of is er in de praktijk therapeutic drug monitoring of lab controle gewenst?
Nee.

Patiënten informatie in de bijsluiter

Is er specifieke informatie voor ouderen in de patiëntenbijsluiter?

Nee.(1)

Referenties

1. College ter beoordeling van geneesmiddelen. Samenvatting van de productkenmerken (SmPC) en patiëntenbijsluiter carbasalaatcalcium. [Internet] Available from: acetylsalicylzuur. [Accessed 6 December 2021]
2. Zorginstituut Nederland. Farmacotherapeutisch Kompas. Geneesmiddeltekst acetylsalicylzuur. [Internet] Available from: carbasalaatcalcium. [Accessed 6 December 2021]
3. European Atrial Fibrillation Trial Study Group. Secondary prevention in non-rheumatic atrial fibrillation after transient ischaemic attack or minor stroke. Lancet 1993;342:1255-62.
4. Nederlands Huisartsen Genootschap. Stop-NL en Start-NL . [Internet] Available from: https://www.nhg.org/sites/default/files/content/nhg_org/uploads/02_tabel_1_stop-nl-_criteria_van_potentieel_ongeschikte_medicijnen_voor_oudere_patienten_versie_2020_0.pdf [Accessed 18th August 2021].
5. NHG en NVKG. MDR polyfarmacie – module minderen en stoppen medicatie. Kennisdocument Trombocytenaggregatieremmers. [Internet] Available from: https://ephor.nl/wp-content/uploads/Eindversie-Kennisdocument-Trombocytenaggregatieremmers_0.pdf [Accessed 18th August 2021]
6. Nederlands Huisartsen Genootschap Preventie van maagcomplicaties door geneesmiddelgebruik [Internet] Available from: https://richtlijnen.nhg.org/behandelrichtlijnen/preventie-van-maagcomplicaties-door-geneesmiddelgebruik#volledige-tekst-ppi-bij-gebruikers-van-laaggedoseerde-salicylaten-of-cox-2-selectieve-nsaids [Accessed 1st October 2021].
7. McNeil JJ, Woods RL, Nelson MR, et al. Effect of aspirin on disability-free survival in the healthy elderly. N Engl J Med 2018;18;379(16):1499-1508.
8. McNeil JJ, Wolfe R, Woods RL, et al. Effect of aspirin on cardiovascular events and bleeding in the healthy elderly. N Engl J Med 2018;18;379(16):1509-1518.
9. McNeil JJ, Nelson MR, Woods RL, et al. Effect of aspirin on all-cause mortality in the healthy elderly. N Engl J Med 2018;18;379(16):1519-1528.