FACHINFORMATION

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Ugramel 5 mg Filmtabletten
Ugramel 10 mg Filmtabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Ugramel 5 mg Filmtabletten
Jede Filmtablette enthält 5 mg Prasugrel (als Hydrochlorid).

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:
Jede Filmtablette enthält 1,8 mg Lactose (als Monohydrat).

Ugramel 10 mg Filmtabletten
Jede Filmtablette enthält 10 mg Prasugrel (als Hydrochlorid).

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:
Jede Filmtablette enthält 3,6 mg Lactose (als Monohydrat).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Filmtablette

Ugramel 5 mg Filmtabletten
Weiße bis weißliche, runde Filmtablette mit der Prägung „5“ auf einer Seite und einem Durchmesser von ca. 6,1 mm.

Ugramel 10 mg Filmtabletten
Weiße bis weißliche, oblonge Filmtablette mit einer Länge von ca. 10,6 mm und einer Breite von ca. 5,4 mm.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Ugramel ist in Kombination mit Acetylsalicylsäure (ASS) angezeigt zur Prävention atherothrombotischer Ereignisse bei erwachsenen Patienten mit akutem Koronarsyndrom (d. h. instabiler Angina Pectoris, Nicht-ST-(Strecken-)Hebungsinfarkt [UA/NSTEMI] oder ST-(Strecken-)Hebungsinfarkt [STEMI]) mit primärer oder verzögerter perkutaner Koronarintervention (PCI).

Weitere Informationen siehe Abschnitt 5.1.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung
Erwachsene
Ugramel sollte mit einer einzelnen 60-mg-Aufsättigungsdosis begonnen und dann mit einer Erhaltungsdosis von einmal täglich 10 mg fortgesetzt werden. 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). Patienten, die Ugramel einnehmen, müssen außerdem täglich ASS (75 mg bis 325 mg) einnehmen.

Bei Patienten mit akutem Koronarsyndrom (ACS), bei denen eine PCI durchgeführt wurde, kann das vorzeitige Absetzen der antithrombotischen Arzneimittel, einschließlich Ugramel, zu einem erhöhten Risiko für Thrombosen, Myokardinfarkt oder Tod aufgrund der beim Patienten zugrunde liegenden Erkrankung führen. Es wird eine Therapiedauer von bis zu 12 Monaten empfohlen, es sei denn, das Absetzen von Ugramel ist klinisch indiziert (siehe Abschnitte 4.4 und 5.1).

Patienten ≥ 75 Jahre
Im Allgemeinen wird die Ugramel-Behandlung von Patienten, die 75 Jahre und älter sind, nicht empfohlen. Wenn nach einer sorgfältigen, individuellen Nutzen-Risiko-Abschätzung durch den verschreibenden Arzt (siehe Abschnitt 4.4) die Behandlung eines Patienten in der Altersgruppe ≥ 75 Jahre für notwendig erachtet wird, sollte nach einer 60-mg-Aufsättigungsdosis eine reduzierte Erhaltungsdosis von 5 mg verschrieben werden. Patienten, die 75 Jahre und älter sind, haben eine größere Empfindlichkeit gegenüber Blutungen und eine höhere Exposition mit dem aktiven Metaboliten von Prasugrel (siehe Abschnitte 4.4, 4.8, 5.1 und 5.2).

Patienten mit einem Gewicht < 60 kg
Ugramel sollte mit einer einzelnen 60-mg-Aufsättigungsdosis begonnen und dann mit einer Erhaltungsdosis von 5 mg einmal täglich fortgesetzt werden. Eine Erhaltungsdosis von 10 mg wird nicht empfohlen. Dies ist bedingt durch eine erhöhte Exposition mit dem aktiven Metaboliten von Prasugrel und einem erhöhten Risiko für Blutungen bei Patienten mit einem Gewicht < 60 kg, die einmal täglich 10 mg erhielten, verglichen mit Patienten ≥ 60 kg (siehe Abschnitte 4.4, 4.8 und 5.2).

Eingeschränkte Nierenfunktion
Es ist keine Dosisanpassung notwendig bei Patienten mit Nierenfunktionsstörung, einschließlich Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz (ESRD) (siehe Abschnitt 5.2). Es gibt eingeschränkte therapeutische Erfahrungen bei Patienten mit Nierenfunktionsstörung (siehe Abschnitt 4.4).

Eingeschränkte Leberfunktion
Es ist keine Dosisanpassung notwendig bei Patienten mit leichter bis moderater Leberfunktionsstörung (Child Pugh Class A und B) (siehe Abschnitt 5.2). Es gibt eingeschränkte therapeutische Erfahrungen bei Patienten mit leichter bis moderater Leberfunktionsstörung (siehe Abschnitt 4.4). Ugramel ist kontraindiziert bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung (Child Pugh Class C).

Kinder und Jugendliche
Die Sicherheit und Wirksamkeit von Prasugrel bei Kindern unter 18 Jahren ist nicht erwiesen. Bei Kindern mit Sichelzellanämie stehen begrenzte Daten zur Verfügung (siehe Abschnitt 5.1).

Art der Anwendung
Zum Einnehmen. Ugramel kann zum Essen oder unabhängig von den Mahlzeiten eingenommen werden. Die Einnahme einer 60-mg-Prasugrel-Aufsättigungsdosis im nüchternen Zustand bietet die schnellste Möglichkeit des Einsetzens der Wirkung (siehe Abschnitt 5.2). Die Tablette nicht zerkleinern oder teilen.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.
Aktive pathologische Blutung.
Schlaganfall oder transitorische ischämische Attacke (TIA) in der Anamnese.
Schwere Leberfunktionsstörung (Child Pugh Class C).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Blutungsrisiko
In der klinischen Phase-3-Studie (TRITON) waren die Hauptausschlusskriterien: erhöhtes Blutungsrisiko, Anämie, Thrombozytopenie, pathologischer intrakranieller Befund in der Anamnese. Patienten mit akutem Koronarsyndrom, bei denen eine PCI durchgeführt wurde und die mit Prasugrel und ASS behandelt wurden,

zeigten ein erhöhtes Risiko für Major- und Minor-Blutungen der TIMI-Klassifikation. Daher sollte die Einnahme von Ugramel bei Patienten mit erhöhtem Blutungsrisiko nur in Erwägung gezogen werden, wenn der Nutzen im Hinblick auf die Prävention von ischämischen Ereignissen das Risiko für schwerwiegende Blutungen überwiegen kann. Diese Einschränkungen gelten besonders für Patienten:

- ≥ 75 Jahre (siehe unten),
- mit einer Blutungsneigung (z. B. durch ein kürzlich erlittenes Trauma, kürzlich vorgenommene Operation, kürzlich aufgetretene oder wieder auftretende gastrointestinale Blutung oder ein akutes Magengeschwür),
- mit einem Körpergewicht < 60 kg (siehe Abschnitte 4.2 und 4.8). Bei diesen Patienten wird die 10-mg-Erhaltungsdosis nicht empfohlen. Es sollte eine 5-mg-Erhaltungsdosis eingenommen werden,
- die gleichzeitig Arzneimittel einnehmen, die das Risiko für Blutungen erhöhen können, einschließlich oraler Antikoagulanzien, Clopidogrel, nichtsteroidaler Antiphlogistika (NSAID) und Fibrinolytika.

Für Patienten mit aktiven Blutungen, bei denen eine Umkehrung der pharmakologischen Wirkung von Ugramel erforderlich ist, kann eine Thrombozyten-Transfusion angebracht sein.

Die Anwendung von Ugramel bei Patienten ≥ 75 Jahre wird im Allgemeinen nicht empfohlen und sollte nur mit Vorsicht nach einer sorgfältigen, individuellen Nutzen-Risiko-Abwägung durch den verschreibenden Arzt erfolgen, wenn der Nutzen im Hinblick auf die Prävention von ischämischen Ereignissen das Risiko für schwerwiegende Blutungen überwiegen kann. In der klinischen Phase-3-Studie hatten diese Patienten im Vergleich zu Patienten < 75 Jahre ein höheres Risiko für Blutungen, einschließlich letaler Blutungen. Bei Verschreibung sollte eine herabgesetzte Erhaltungsdosis von 5 mg verwendet werden, die 10-mg-Erhaltungsdosis wird nicht empfohlen (siehe Abschnitte 4.2 und 4.8).

Die therapeutische Erfahrung mit Prasugrel bei Patienten mit Nierenfunktionsstörung (einschließlich ESRD) und bei Patienten mit mittelschwerer Leberfunktionsstörung ist begrenzt. Diese Patienten können ein erhöhtes Blutungsrisiko haben. Daher sollte die Prasugrel-Anwendung bei diesen Patienten nur mit Vorsicht erfolgen.

Patienten müssen darüber informiert werden, dass es länger dauern kann, bis Blutungen aufhören, wenn sie Prasugrel (in Kombination mit ASS) einnehmen, und dass sie jede außergewöhnliche Blutung (Lokalisation oder Dauer) ihrem Arzt mitteilen sollen.

<u>Blutungsrisiko im Zusammenhang mit dem Zeitpunkt der Verabreichung der Aufsättigungsdosis bei NSTEMI-Patienten</u>
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 periprozedurale Blutungen im Vergleich mit einer Aufsättigungsdosis, die zum Zeitpunkt der PCI gegeben wurde. 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).

<u>Operation</u>
Patienten müssen angewiesen werden, dass sie ihren Arzt bzw. Zahnarzt informieren, dass sie Prasugrel einnehmen, bevor irgendeine Operation geplant wird und bevor irgendein weiteres Arzneimittel eingenommen wird. Wenn bei einem Patienten eine Operation geplant und keine antithrombotische Wirkung gewünscht wird, sollte Ugramel spätestens 7 Tage vor der Operation abgesetzt werden. Blutungen können mit erhöhter Häufigkeit (3-fach) und Schwere auftreten, wenn koronare Bypass-Operationen (CABG) bei Patienten innerhalb von 7 Tagen nach Beendigung der Prasugrel-Einnahme vorgenommen werden (siehe Abschnitt 4.8). Nutzen und Risiken von Prasugrel müssen bei Patienten mit ungeklärter Koronaranatomie und eventuell dringend notwendiger CABG sorgfältig in Betracht gezogen werden.

<u>Allergische Reaktionen einschließlich Angioödemen</u>
Bei mit Prasugrel behandelten Patienten wurde über allergische Reaktionen einschließlich Angioödemen berichtet. Einige dieser Patienten zeigten in der Anamnese eine allergische Reaktion auf Clopidogrel. Patienten mit einer bekannten Hypersensitivität gegen Thienopyridine sind auf Anzeichen einer allergischen

Reaktion hin zu beobachten (siehe Abschnitt 4.8).

Thrombotisch-thrombozytopenische Purpura (TTP)
TTP wurde bei der Anwendung von Prasugrel berichtet. TTP ist eine schwerwiegende Erkrankung und erfordert eine sofortige Behandlung.

Morphin und andere Opioide
Bei Patienten, die neben Prasugrel auch Morphin eingenommen haben, wurde eine verringerte Wirksamkeit von Prasugrel festgestellt (siehe Abschnitt 4.5).

Lactose
Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten dieses Arzneimittel nicht einnehmen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Warfarin
Die gleichzeitige Einnahme von Prasugrel und anderen Cumarinderivaten außer Warfarin wurde nicht untersucht. Wegen des erhöhten Risikos von Blutungen sollte die gleichzeitige Verabreichung von Warfarin (oder anderen Cumarinderivaten) und Prasugrel nur mit Vorsicht erfolgen (siehe Abschnitt 4.4).

Nichtsteroidale Antiphlogistika (NSAID)
Die gleichzeitige Langzeiteinnahme von NSAID wurde nicht untersucht. Aufgrund des erhöhten Blutungsrisikos sollte die gleichzeitige Langzeiteinnahme von NSAID (einschließlich COX-2-Inhibitoren) und Ugramel nur mit Vorsicht erfolgen (siehe Abschnitt 4.4).

Ugramel kann zusammen mit Arzneimitteln (einschließlich Statinen) eingenommen werden, die über Cytochrom-P450-Enzyme metabolisiert werden oder die Cytochrom-P450-Enzyme induzieren oder inhibieren. Ugramel kann auch zusammen eingenommen werden mit: ASS, Heparin, Digoxin und Arzneimitteln, die den pH-Wert des Magens erhöhen, einschließlich Protonenpumpenhemmern und H_2-Blockern. Obwohl dies nicht in spezifischen Interaktionsstudien untersucht wurde, gibt es aus der klinischen Phase-3-Studie, in der Prasugrel zusammen mit niedrigmolekularen Heparinen, Bivalirudin und GP-IIb/IIIa-Inhibitoren (keine Information verfügbar bezüglich der Art der angewendeten GP-IIb/IIIa-Inhibitoren) eingesetzt wurde, keinen Beleg für klinisch signifikante nachteilige Wechselwirkungen.

Wirkungen anderer Arzneimittel auf Prasugrel

Acetylsalicylsäure
Ugramel muss zusammen mit Acetylsalicylsäure (ASS) eingenommen werden. Obwohl eine pharmakodynamische Wechselwirkungen mit ASS zu einem erhöhten Blutungsrisiko führen kann, wurde die Wirksamkeit und Verträglichkeit von Prasugrel in der Kombinationsbehandlung mit ASS gezeigt.

Heparin
Eine einzelne intravenöse Bolusgabe von unfraktioniertem Heparin (100 U/kg) veränderte die Prasugrel-vermittelte Thrombozytenaggregationshemmung nicht signifikant. Ebenso veränderte Prasugrel auch nicht signifikant die Wirkung von Heparin bezüglich der Koagulationsmessungen. Daher können beide Arzneimittel gleichzeitig verabreicht werden. Ein erhöhtes Blutungsrisiko ist bei gleichzeitiger Anwendung von Heparin und Ugramel möglich.

Statine
Atorvastatin (80 mg täglich) veränderte die Pharmakokinetik von Prasugrel und seine Thrombozytenaggregationshemmung nicht. Daher wird angenommen, dass Statine, die Substrate für CYP3A sind, keinen Einfluss auf die Pharmakokinetik von Prasugrel oder auf seine Thrombozytenaggregationshemmung haben.

Arzneimittel, die den pH-Wert des Magens erhöhen

Eine gleichzeitige tägliche Einnahme von Ranitidin (ein H_2-Blocker) oder Lansoprazol (ein Protonenpumpeninhibitor) veränderte die AUC und T_{max} des aktiven Metaboliten von Prasugrel nicht, aber verminderte die C_{max} um 14 % bzw. 29 %. In der klinischen Phase-3-Studie wurde die gleichzeitige Einnahme von Protonenpumpeninhibitoren oder H_2-Blockern bei der Einnahme von Prasugrel nicht berücksichtigt. Die Verabreichung der 60-mg-Prasugrel-Aufsättigungsdosis ohne gleichzeitige Einnahme von Protonenpumpeninhibitoren kann den schnellsten Wirkeintritt ermöglichen.

CYP3A-Inhibitoren
Ketoconazol (400 mg täglich), ein selektiver und potenter Inhibitor von CYP3A4 und CYP3A5, beeinflusst nicht die Prasugrel-vermittelte Thrombozytenaggregationshemmung oder die AUC und T_{max} des aktiven Metaboliten von Prasugrel, aber verminderte die C_{max} um 34 % bis 46 %. Daher wird angenommen, dass CYP3A-Inhibitoren, wie z. B. Azol-Antimykotika, HIV-Protease-Inhibitoren, Clarithromycin, Telithromycin, Verapamil, Diltiazem, Indinavir, Ciprofloxacin und Grapefruitsaft, keinen signifikanten Einfluss auf die Pharmakokinetik des aktiven Metaboliten haben.

Cytochrom-P450-Induktoren
Rifampicin (600 mg täglich), ein potenter Induktor von CYP3A und CYP2B6 und ein Induktor von CYP2C9, CYP2C19 und CYP2C8, veränderte die Pharmakokinetik von Prasugrel nicht signifikant. Daher wird angenommen, dass CYP3A-Induktoren, wie z. B. Rifampicin, Carbamazepin und andere Cytochrom-P450-Induktoren, keinen signifikanten Einfluss auf die Pharmakokinetik des aktiven Metaboliten haben.

Morphin und andere Opioide:
Bei Patienten mit akutem Koronarsyndrom, die mit Morphin behandelt wurden, wurde eine verzögerte und verringerte Exposition gegenüber oralen P2Y12-Inhibitoren, einschließlich Prasugrel und seinem aktiven Metaboliten, beobachtet. Diese Wechselwirkung kann mit einer verminderten gastrointestinalen Motilität zusammenhängen und gilt auch für andere Opioide. Die klinische Relevanz ist nicht bekannt, aber Daten zeigen ein Potenzial für eine verminderte Prasugrel-Wirksamkeit bei Patienten, denen Prasugrel und Morphin gleichzeitig verabreicht wurde. Bei Patienten mit akutem Koronarsyndrom, bei denen auf den Einsatz von Morphin nicht verzichtet werden kann und eine schnelle P2Y12-Hemmung als entscheidend erachtet wird, kann der Einsatz eines parenteralen P2Y12-Inhibitors erwogen werden.

Wirkungen von Prasugrel auf andere Arzneimittel

Digoxin
Prasugrel hat keinen klinisch signifikanten Effekt auf die Pharmakokinetik von Digoxin.

Arzneimittel, die über CYP2C9 metabolisiert werden
Prasugrel inhibiert CYP2C9 nicht, da es die Pharmakokinetik von S-Warfarin nicht beeinflusst. Aufgrund der Möglichkeit eines erhöhten Blutungsrisikos sollte eine Kombination von Warfarin und Ugramel mit Vorsicht erfolgen (siehe Abschnitt 4.4).

Arzneimittel, die über CYP2B6 metabolisiert werden
Prasugrel ist ein schwacher CYP2B6-Inhibitor. Bei gesunden Probanden verringerte Prasugrel die Exposition von Hydroxybupropion, ein CYP2B6 Metabolit des Bupropions, um 23 %. Dieser Effekt ist aber wahrscheinlich nur von klinischer Bedeutung, wenn Prasugrel zusammen mit Arzneimitteln eingenommen wird, die ausschließlich über einen CYP2B6 Metabolismus eliminiert werden und eine geringe therapeutische Breite aufweisen (z. B. Cyclophosphamid, Efavirenz).

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Es wurden keine klinischen Studien mit Schwangeren oder stillenden Frauen durchgeführt.

Schwangerschaft
Tierexperimentelle Studien lassen nicht auf direkte oder indirekte schädliche Auswirkungen auf Schwangerschaft, embryonale/fetale Entwicklung, Geburt oder postnatale Entwicklung schließen (siehe Abschnitt 5.3). Da Reproduktionsstudien an Tieren nicht immer auf den Menschen übertragbar sind, sollte

Ugramel während einer Schwangerschaft nur eingesetzt werden, wenn der mögliche Nutzen für die Mutter das mögliche Risiko für den Fetus rechtfertigt.

Stillzeit
Es ist nicht bekannt, ob Prasugrel bei stillenden Frauen in die Muttermilch übergeht. Tierstudien haben gezeigt, dass Prasugrel über die Milch der Tiere ausgeschieden wurde. Die Anwendung von Prasugrel während der Stillzeit wird nicht empfohlen.

Fertilität
Prasugrel hatte keinen Einfluss auf die Fertilität von männlichen und weiblichen Ratten nach oralen Dosen bis hin zu einer Exposition, die der 240-Fachen des Menschen in der empfohlenen täglichen Erhaltungsdosis entsprach (basierend auf mg/m^2).

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Prasugrel hat keinen oder einen vernachlässigbaren Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitssprofils
Die Unbedenklichkeit bei Patienten mit akutem Koronarsyndrom (ACS), bei denen eine PCI durchgeführt wurde, wurde in einer Clopidogrel-kontrollierten Studie (TRITON) gezeigt, in der 6.741 Patienten mit Prasugrel (60 mg Aufsättigungsdosis und 10 mg einmal täglich als Erhaltungsdosis) für im Median 14,5 Monate (5.802 Patienten wurden über 6 Monate und 4.136 Patienten für mehr als 1 Jahr) behandelt wurden. Die Studienabbruchrate aufgrund von unerwünschten Ereignissen lag für Prasugrel bei 7,2 % und für Clopidogrel bei 6,3 %. Von diesen waren Blutungen die häufigste Nebenwirkung bei beiden Arzneimitteln, die zur Beendigung der Studienmedikationseinnahme führte (2,5 % bei Prasugrel und 1,4 % bei Clopidogrel).

Blutungen

Nicht durch koronare Bypass-Operation bedingte Blutung
Tabelle 1 zeigt die Häufigkeit der nicht durch CABG (Coronary Artery Bypass Graft) bedingten Blutungsereignisse von Patienten aus der TRITON-Studie. Die Inzidenz von nicht-CABG-bedingten TIMI-Major-Blutungen, einschließlich lebensbedrohlicher und tödlich verlaufender wie auch TIMI-Minor-Blutungen, war im Vergleich zu Clopidogrel in der UA/NSTEMI und in der ACS-Gesamtpopulation bei Patienten, die mit Prasugrel behandelt wurden, statisch signifikant höher. Es gab keine signifikanten Unterschiede in der STEMI-Population. Spontane Blutungen waren am häufigsten im Gastrointestinaltrakt (1,7 % bei Prasugrel und 1,3 % bei Clopidogrel); provozierte Blutungen waren am häufigsten an der arteriellen Punktionsstelle lokalisiert (1,3 % bei Prasugrel und 1,2 % bei Clopidogrel).

Tabelle 1: Inzidenz von nicht durch CABG bedingten Blutungsereignissen[a] (% Patienten)

Ereignis	**ACS gesamt**		**UA/NSTEMI**		**STEMI**	
	Prasugrel[b] + ASS (N = 6.741)	**Clopidogrel[b] + ASS (N = 6.716)**	**Prasugrel[b] + ASS (N = 5.001)**	**Clopidogrel[b] + ASS (N = 4.980)**	**Prasugrel[b] + ASS (N = 1.740)**	**Clopidogrel[b] + ASS (N = 1.736)**
TIMI-Major-Blutungen[c]	2,2	1,7	2,2	1,6	2,2	2,0
Lebensbedrohlich[d]	1,3	0,8	1,3	0,8	1,2	1,0
Tödlich	0,3	0,1	0,3	0,1	0,4	0,1
Symptomatische	0,3	0,3	0,3	0,3	0,2	0,2

intrakranielle Blutung (ICH[e])						
Einsatz von Inotropika notwendig	0,3	0,1	0,3	0,1	0,3	0,2
Operativer Eingriff notwendig	0,3	0,3	0,3	0,3	0,1	0,2
Transfusion notwendig (> 4 Einheiten)	0,7	0,5	0,6	0,3	0,8	0,8
TIMI-Minor-Blutungen[f]	2,4	1,9	2,3	1,6	2,7	2,6

[a] Zentral zugeordnete Ereignisse, definiert durch die Kriterien der „Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI)-Study Group".
[b] Andere Standardtherapien wurden angewendet soweit angemessen.
[c] Jede intrakranielle Blutung oder jede klinisch sichtbare Blutung, die mit einem Hämoglobinabfall ≥ 5 g/dl verbunden war.
[d] Lebensbedrohliche 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.
[e] ICH = intracranial haemorrhage.
[f] Klinisch sichtbare Blutung, die mit einem Abfall von Hämoglobin von ≥ 3 g/dl, aber < 5 g/dl verbunden war.

Patienten ≥ 75 Jahre
Nicht-CABG-bedingte TIMI-Major- oder TIMI-Minor-Blutungen:

Alter	Prasugrel **10 mg**	Clopidogrel 75 mg
≥ 75 Jahre (N = 1.785)*	9,0 % (1,0 % tödlich)	6,9 % (0,1% tödlich)
< 75 Jahre (N = 11.672)*	3,8 % (0,2 % tödlich)	2,9 % (0,1% tödlich)
< 75 Jahre (N = 7.180)**	2,0 % (0,1 % tödlich)[a]	1,3 % (0,1% tödlich)
	Prasugrel **5 mg**	Clopidogrel 75 mg
≥ 75 Jahre (N = 2.060)**	2,6% (0,3 % tödlich)	3,0 % (0,5 % tödlich)

* TRITON-Studie mit ACS-Patienten, bei denen eine PCI durchgeführt wurde.
** TRILOGY-ACS-Studie mit Patienten, bei denen keine PCI durchgeführt wurde (siehe 5.1):
[a] 10 mg Prasugrel; 5 mg Prasugrel, wenn < 60 kg.

Patienten < 60 kg
Nicht-CABG-bedingte TIMI-Major- oder TIMI-Minor-Blutungen:

Gewicht	Prasugrel **10 mg**	Clopidogrel 75 mg
< 60 kg (N = 664)*	10,1 % (0 % tödlich)	6,5 % (0,3 % tödlich)
≥ 60 kg (N = 12.672)*	4,2 % (0,3 % tödlich)	3,3 % (0,1 % tödlich)
≥ 60 kg (N = 7.845)**	2,2 % (0,2 % tödlich)[a]	1,6 % (0,2 % tödlich)
	Prasugrel **5 mg**	Clopidogrel 75 mg
< 60 kg (N = 1.391)**	1,4% (0,1 % tödlich)	2,2 % (0,3 % tödlich)

* TRITON-Studie mit ACS-Patienten, bei denen eine PCI durchgeführt wurde.
** TRILOGY-ACS-Studie mit Patienten, bei denen keine PCI durchgeführt wurde (siehe 5.1):
[a] 10 mg Prasugrel; 5 mg Prasugrel, wenn ≥ 75 Jahre alt.

Patienten ≥ 60 kg und Alter < 75 Jahre
Bei Patienten ≥ 60 kg und Alter < 75 Jahre war der Anteil der nicht-CABG-bedingten TIMI-Major- oder TIMI-Minor-Blutungen 3,6 % für Prasugrel und 2,8 % für Clopidogrel. Der Anteil tödlich verlaufender

Blutungen war 0,2 % für Prasugrel und 0,1 % für Clopidogrel.

CABG-bedingte Blutung
In der klinischen Phase-3-Studie wurde bei 437 Patienten im Rahmen der Studie eine CABG durchgeführt. Bei diesen Patienten lag der Anteil der CABG-bedingten TIMI-Major- oder TIMI-Minor-Blutungen bei 14,1 % in der Prasugrel-Gruppe und bei 4,5 % in der Clopidogrel-Gruppe. Das höhere Risiko für Blutungsereignisse blieb bei Studienteilnehmern, die mit Prasugrel behandelt wurden, nach der letzten Einnahme der Studienmedikation bis zu 7 Tage bestehen. Bei Patienten, die Thienopyridine innerhalb der letzten 3 Tage vor der CABG erhielten, lag die Häufigkeit der TIMI-Major- oder TIMI-Minor-Blutungen bei 26,7 % (12 von 45 Patienten) in der Prasugrel-Gruppe, verglichen mit 5,0 % (3 von 60 Patienten) in der Clopidogrel-Gruppe. Bei Patienten, die ihre letzte Dosis Thienopyridin innerhalb der letzten 4–7 Tage vor der CABG erhielten, verringerte sich die Häufigkeit auf 11,3 % (9 von 80 Patienten) in der Prasugrel-Gruppe und 3,4 % (3 von 89 Patienten) in der Clopidogrel-Gruppe. Mehr als 7 Tage nach Therapieende war der beobachtete Anteil der CABG-bedingten Blutungen zwischen den Behandlungsarmen vergleichbar (siehe Abschnitt 4.4).

Blutungsrisiko im Zusammenhang mit dem Zeitpunkt der Verabreichung der Aufsättigungsdosis bei NSTEMI-Patienten
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 periprozedurale 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:

Ereignis	**Prasugrel vor der Koronarangiographie[a] (N = 2.037) %**	**Prasugrel zum Zeitpunkt der PCI[a] (N = 1.996) %**
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

[a] Andere Standardtherapien wurden angewendet soweit angemessen. Der klinische Prüfplan sah für alle Patienten eine tägliche Verabreichung von Acetylsalicylsäure (ASS) und eine Prasugrel-Erhaltungsdosis vor.
[b] Jede intrakranielle Blutung oder jede klinisch sichtbare Blutung, die mit einem Hämoglobinabfall ≥ 5 g/dl verbunden war.
[c] Lebensbedrohliche 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.
[d] ICH = intracranial haemorrhage.
[e] Klinisch sichtbare Blutung, die mit einem Abfall von Hämoglobin von ≥ 3 g/dl, aber < 5 g/dl verbunden war.

Tabellarisch aufgelistete Nebenwirkungen
Tabelle 2 fasst die nach Häufigkeit und Systemorganklasse klassifizierten, hämorrhagischen und

nichthämorrhagischen Nebenwirkungen aus der TRITON-Studie bzw. aus Spontanberichten zusammen. Häufigkeitsangaben sind wie folgt definiert:
Sehr häufig (≥ 1/10), häufig (≥ 1/100, < 1/10), gelegentlich (≥ 1/1.000, < 1/100), selten (≥ 1/10.000, < 1/1.000), sehr selten (< 1/10.000); nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Tabelle 2: Hämorrhagische und nichthämorrhagische Nebenwirkungen

Systemorganklasse	**Häufig**	**Gelegentlich**	**Selten**	**Nicht bekannt**
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Anämie		Thrombozytopenie	Thrombotisch-thrombozytopenische Purpura (TTP) – siehe Abschnitt 4.4
Erkrankungen des Immunsystems		Überempfindlichkeitsreaktion einschließlich Angioödem		
Augenerkrankungen		Augenblutung		
Gefäßerkrankungen	Hämatom			
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Epistaxis	Bluthusten		
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Gastrointestinale Blutung	Retroperitoneale Hämorrhagie, Rektale Hämorrhagie, Blutstuhl, Zahnfleischbluten		
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Hautausschlag, Ekchymose			
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	Hämaturie			
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Hämatom an der Punktionsstelle, Blutung an der Punktionsstelle			
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	Bluterguss nach stumpfer äußerer Einwirkung	Blutung nach Eingriff	Subkutanes Hämatom	

Bei Patienten mit oder ohne TIA oder Schlaganfall in der Anamnese traten Schlaganfälle in der klinischen Phase-3-Studie wie folgt auf (siehe Abschnitt 4.4):

TIA oder Schlaganfall in der Anamnese	Prasugrel	Clopidogrel
Ja (N = 518)	6,5 % (2,3 % ICH*)	1,2 % (0% ICH*)
Nein (N = 13090)	0,9 % (0,2 % ICH*)	1,0 % (0,3 % ICH*)

* ICH = Intrakranielle Blutung (*intracranial haemorrhage*).

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen
Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. 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.

4.9 Überdosierung

Eine Überdosierung von Ugramel kann zu verlängerter Blutungszeit und nachfolgenden Blutungskomplikationen führen. Über die Aufhebung des pharmakologischen Effekts von Prasugrel sind keine Daten verfügbar; dennoch können, wenn eine umgehende Korrektur der verlängerten Blutungszeit notwendig ist, eine Thrombozytentransfusion und/oder die Anwendung anderer Blutprodukte in Erwägung gezogen werden.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Thrombozytenaggregationshemmer, exklusive Heparin,
ATC-Code: B01AC22.

Wirkmechanismus/Pharmakodynamische Wirkungen
Prasugrel hemmt die Thrombozytenaktivierung und -aggregation. Es wirkt durch die irreversible Bindung seines aktiven Metaboliten an einen ADP-Rezeptor der Klasse P2Y12 auf Thrombozyten. Da Thrombozyten bei der Entstehung und/oder Entwicklung von thrombotischen Komplikationen bei einer Atherosklerose beteiligt sind, kann die Hemmung der Thrombozytenfunktion kardiovaskuläre Ereignisse wie Tod, Myokardinfarkt und Schlaganfall reduzieren.

Nach einer 60-mg-Prasugrel-Aufsättigungsdosis tritt eine Hemmung der ADP-induzierten Thrombozytenaggregation mit 5 µM ADP nach 15 Minuten und mit 20 µM ADP nach 30 Minuten ein. Die maximale Inhibierung der ADP-induzierten Thrombozytenaggregation durch Prasugrel beträgt 83 % mit 5 µM ADP und 79 % mit 20 µM ADP, in beiden Fällen bei 89 % der gesunden Probanden. Patienten mit stabiler Atherosklerose erreichen mindestens 50 % Thrombozytenaggregationshemmung nach 1 Stunde. Die Prasugrel-bedingte Thrombozytenaggregationshemmung zeigt nur eine geringe interindividuelle (9 %) und intraindividuelle (12 %) Variabilität sowohl mit 5 µM als auch mit 20 µM ADP. Nach 3- bis 5-tägiger Einnahme der 10-mg-Prasugrel-Erhaltungsdosis nach vorangegangener Prasugrel-60-mg-Aufsättigungsdosis erreichte man eine durchschnittliche Thrombozytenaggregationshemmung im Steady State von 74 % bzw. 69 % entsprechend für 5 µM ADP und 20 µM ADP. Mehr als 98 % der Testpersonen mit Erhaltungsdosierung zeigten eine Thrombozytenaggregationshemmung ≥ 20 %.

Die Thrombozytenaggregation kehrt nach 7 bis 9 Tagen nach Einnahme einer einmaligen Prasugrel-60-mg-Aufsättigungsdosis stufenweise zum Ausgangswert zurück bzw. in 5 Tagen nach Beendigung der Erhaltungsdosierung, die sich im Steady State befunden hat.

Daten bez. Präparatewechsel
Nach 10-tägiger einmal täglicher Einnahme von 75 mg Clopidogrel wechselten 40 Probanden auf 10 mg Prasugrel einmal täglich mit oder ohne 60 mg Aufsättigungsdosis. Mit Prasugrel wurde eine ähnliche oder eine stärkere Thrombozytenaggregationshemmung beobachtet. Ein direkter Wechsel auf Prasugrel mit 60 mg Aufsättigungsdosis führte zum schnellsten Einsetzen einer stärkeren Thrombozytenaggregationshemmung.

Nach der Gabe einer 900-mg-Clopidogrel-Aufsättigungsdosis (zusammen mit ASS) erhielten 56 Patienten mit ACS für 14 Tage entweder einmal täglich 10 mg Prasugrel oder einmal täglich 150 mg Clopidogrel. Anschließend wechselten sie für weitere 14 Tage entweder auf einmal täglich 150 mg Clopidogrel oder auf einmal täglich 10 mg Prasugrel. Eine stärkere Thrombozytenaggregationshemmung wurde bei den Patienten beobachtet, die auf 10 mg Prasugrel gewechselt hatten, im Vergleich zu denen, die mit Clopidogrel 150 mg behandelt wurden. In einer Studie mit 276 ACS-Patienten, die eine PCI erhielten, wechselten diese von einer anfänglichen Aufsättigungsdosis mit 600 mg Clopidogrel oder Placebo, die beim Eintreffen im Krankenhaus vor der Koronarangiographie verabreicht wurde, auf eine 60-mg-Aufsättigungsdosis Prasugrel, die zum Zeitpunkt der perkutanen Koronarintervention (PCI) verabreicht wurde. Es zeigte sich eine vergleichbare stärkere Thrombozytenaggregationshemmung über die 72-stündige Dauer der Studie.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Akutes Koronarsyndrom (ACS)
In der Phase 3 der TRITON-Studie wurde Prasugrel mit Clopidogrel, jeweils kombiniert mit ASS und anderer Standardtherapie, verglichen. TRITON war eine multizentrische, internationale, randomisierte, doppelblinde Studie mit parallelen Gruppen mit 13.608 Patienten. Die Patienten hatten ein ACS mit Mittel- bis Hochrisiko, UA, NSTEMI oder STEMI, und wurden mittels PCI behandelt.

Patienten mit UA/NSTEMI wurden innerhalb von 72 Stunden nach Symptombeginn oder Patienten mit STEMI wurden zwischen 12 Stunden und 14 Tagen nach Symptombeginn nach Kenntnis der Koronaranatomie randomisiert. Patienten mit STEMI innerhalb von 12 Stunden nach Symptombeginn und geplanter primärer PCI konnten ohne Kenntnis der Koronaranatomie randomisiert werden. Alle Patienten konnten die Aufsättigungsdosis jederzeit zwischen der Randomisierung und 1 Stunde nach Verlassen des Katheterlabors erhalten.

Die Patienten wurden auf Prasugrel (60 mg Aufsättigungsdosis mit anschließend 10 mg einmal täglich) oder Clopidogrel (300 mg Aufsättigungsdosis mit anschließend 75 mg einmal täglich) randomisiert und wurden für im Median 14,5 Monate behandelt (maximal 15 Monate mit einer minimalen Nachbeobachtungszeit von 6 Monaten). Die Patienten erhielten außerdem ASS (75 mg bis 325 mg einmal täglich). Ein Ausschlusskriterium für die Studienteilnahme war die Anwendung von Thienopyridinen innerhalb der letzten 5 Tage vor Einschluss in die Studie. Andere Therapien, wie z. B. Heparin und GP-IIb/IIIa-Inhibitoren, konnten nach Ermessen des Arztes angewendet werden. Circa 40 % der Patienten (je Behandlungsgruppe) erhielten GP-IIb/IIIa-Inhibitoren zur Unterstützung der PCI (es ist keine Information über die Art des GP-IIb/IIIa-Inhibitors verfügbar). Circa 98 % der Patienten (je Behandlungsgruppe) erhielten Antithrombotika (Heparin, niedrigmolekulares Heparin, Bivalirudin oder andere Arzneimittel) direkt zur Unterstützung der PCI.

Primärer Studienendpunkt war die Zeit bis zum ersten Auftreten eines kardiovaskulären (CV) Todes, nicht tödlichen Myokardinfarkts (MI) oder nicht tödlichen Schlaganfalls. Die Analyse des kombinierten Endpunkts in der ACS-Gesamtpopulation (gemischte UA/NSTEMI und STEMI-Kohorten) war abhängig von dem Nachweis der statistischen Überlegenheit von Prasugrel versus Clopidogrel in der UA/NSTEMI-Kohorte ($p < 0,05$ %).

ACS-Gesamtpopulation
Prasugrel zeigte eine überlegene Wirksamkeit im Vergleich zu Clopidogrel bei der Reduktion der primären, kombinierten Endpunkte wie auch bei den zuvor festgelegten sekundären Endpunkten, einschließlich Stentthrombosen (siehe Tabelle 3). Der Nutzen von Prasugrel wurde innerhalb der ersten 3 Tage sichtbar und blieb bis zum Ende der Studie bestehen. Die überlegene Wirksamkeit wurde begleitet von einem Anstieg schwerwiegender Blutungsereignisse (siehe Abschnitte 4.4 und 4.8). Die Patientenpopulation bestand aus 92 % Kaukasiern, 26 % Frauen und 39 % ≥ 65 Jahre alt. Der mit Prasugrel verbundene Nutzen war unabhängig von der Anwendung anderer kardiovaskulärer akuter oder Langzeittherapien, einschließlich Heparin/niedrigmolekulares Heparin, Bivalirudin, GP-IIb/IIIa-Inhibitoren intravenös, Lipidsenkern, Betablockern und ACE-Hemmern. Die Wirksamkeit von Prasugrel war unabhängig von der ASS-Dosierung (75 mg bis 325 mg einmal täglich). Die Anwendung oraler Antikoagulanzien, nichtstudienbedingter Thrombozytenfunktionshemmer und die Langzeiteinnahme von NSAID waren in der TRITON-Studie nicht erlaubt. Prasugrel zeigte in der ACS-Gesamtpopulation im Vergleich zu Clopidogrel eine geringere Inzidenz

eines CV-Todes, nicht tödlichen MI oder nicht tödlichen Schlaganfalls, unabhängig von den grundlegenden Eigenschaften, wie Alter, Geschlecht, Körpergewicht, geographische Herkunft, Verwendung von GP-IIb/IIIa-Inhibitoren und Stent-Typ. Der Nutzen war in erster Linie durch eine signifikante Herabsetzung der nicht tödlichen MI gegeben (siehe Tabelle 3). Patienten mit Diabetes zeigten eine signifikante Reduktion der primären als auch aller sekundären, kombinierten Endpunkte.

Der beobachtete Nutzen von Prasugrel bei Patienten ≥ 75 Jahre war geringer als bei Patienten < 75 Jahre. Patienten, die 75 Jahre und älter waren, hatten ein erhöhtes Blutungsrisiko, einschließlich der Fälle mit tödlichem Ausgang (siehe Abschnitte 4.2, 4.4 und 4.8). Patienten ≥ 75 Jahre, bei denen der Nutzen einer Prasugrel-Behandlung besser belegt werden konnte, waren solche mit Diabetes, STEMI, einem erhöhten Risiko einer Stentthrombose oder mit wiederkehrenden Ereignissen.

Patienten, die in ihrer Anamnese mehr als 3 Monate vor der Prasugrel Behandlung eine TIA oder einen ischämischen Schlaganfall hatten, zeigten keine Reduktion im primären, kombinierten Endpunkt.

Tabelle 3: Patienten mit klinischen Endpunkt-Ereignissen aus der TRITON-Primäranalyse

Klinische Endpunkt-Ereignisse	**Prasugrel + ASS**	**Clopidogrel + ASS**	**Hazard Ratio (HR) (95 % CI)**	**p-Wert**
ACS gesamt	**(N = 6.813) %**	**(N = 6.795) %**		
Primäre kombinierte Endpunkte Kardiovaskulärer (CV) Tod, nicht tödlicher MI oder nicht tödlicher Schlaganfall	9,4	11,5	0,812 (0,732; 0,902)	< 0,001
Primäre einzelne Endpunkte				
CV-Tod	2,0	2,2	0,886 (0,701; 1,118)	0,307
Nicht tödlicher MI	7,0	9,1	0,757 (0,672; 0,853)	< 0,001
Nicht tödlicher Schlaganfall	0,9	0,9	1,016 (0,712; 1,451)	0,930
UA/NSTEMI Primäre kombinierte Endpunkte	**(N = 5.044) %**	**(N = 5.030) %**		
CV-Tod, nicht tödlicher MI oder nicht tödlicher Schlaganfall	9,3	11,2	0,820 (0,726; 0,927)	0,002
CV-Tod	1,8	1,8	0,979 (0,732; 1,309)	0,885
Nicht tödlicher MI	7,1	9,2	0,761 (0,663; 0,873)	< 0,001
Nicht tödlicher Schlaganfall	0,8	0,8	0,979 (0,633; 1,513)	0,922
STEMI Primäre kombinierte Endpunkte	**(N = 1.769) %**	**(N = 1.765) %**		
CV-Tod, nicht tödlicher MI oder nicht tödlicher Schlaganfall	9,8	12,2	0,793 (0,649; 0,968)	0,019
CV-Tod	2,4	3,3	0,738 (0,497; 1,094)	0,129
Nicht tödlicher MI	6,7	8,8	0,746 (0,588; 0,948)	0,016
Nicht tödlicher Schlaganfall	1,2	1,1	1,097	0,770

			(0,590; 2,040)	

In der ACS-Gesamtpopulation ergab die Analyse für jeden der einzelnen sekundären Endpunkte einen signifikanten Nutzen ($p < 0,001$) für Prasugrel versus Clopidogrel. Dies beinhaltet definitive oder wahrscheinliche Stentthrombosen bis zum Studienende (0,9 % vs. 1,8 %; HR 0,498; CI 0,364; 0,683); CV-Tod, nicht tödlicher MI oder notfallmäßige Zielgefäß-Revaskularisation bis zu 30 Tage (5,9 % vs. 7,4 %; HR 0,784; CI 0,688; 0,894); Todesfälle jeglicher Ursache, nicht tödlicher MI oder nicht tödlicher Schlaganfall bis zum Studienende (10,2 % vs. 12,1 %; HR 0,831; CI 0,751; 0,919); CV-Tod, nicht tödlicher MI, nicht tödlicher Schlaganfall oder Rehospitalisierung durch kardiale ischämische Ereignisse bis zum Studienende (11,7 % vs. 13,8 %; HR 0,838; CI 0,762; 0,921). Die Analyse der Todesfälle jeglicher Ursache zeigte keine signifikanten Unterschiede zwischen Prasugrel und Clopidogrel in der ACS-Gesamtpopulation (2,76 % vs. 2,90 %), in der UA/NSTEMI-Population (2,58 % vs. 2,41 %) und in der STEMI-Population (3,28 % vs. 4,31 %).

Prasugrel war bis zum Ende der 15-monatigen Nachbeobachtungsphase mit einer 50%igen Reduktion der Stentthrombosen verbunden. Die Reduktion der Stentthrombosen mit Prasugrel wurde sowohl früh als auch nach 30 Tagen für unbeschichtete wie auch arzneimittelbeschichtete Stents beobachtet.

In einer Analyse von Patienten, die ein ischämisches Ereignis überlebt hatten, war Prasugrel verbunden mit einer Reduktion der Inzidenz von nachfolgenden primären Endpunktereignissen (7,8 % für Prasugrel vs. 11,9 % für Clopidogrel).

Obwohl Blutungen mit Prasugrel erhöht waren, zeigte eine Analyse des kombinierten Endpunkts – Todesfälle jeglicher Ursache, nicht tödlicher Myokardinfarkt, nicht tödlicher Schlaganfall und nicht-CABG-bedingte TIMI-Major-Blutung – einen Vorteil von Prasugrel im Vergleich zu Clopidogrel (Hazard Ratio 0,87; 95 % CI: 0,79 bis 0,95; $p = 0,004$). In der TRITON-Studie waren je 1.000 Patienten, die mit Prasugrel behandelt wurden, 22 Patienten weniger mit einem Myokardinfarkt und 5 mehr mit einer nicht-CABG-bedingten TIMI-Major-Blutung, verglichen mit Patienten, die mit Clopidogrel behandelt wurden.

Die Ergebnisse einer Pharmakodynamik/Pharmakogenetik-Studie bei 720 asiatischen ACS-PCI-Patienten zeigen, dass mit Prasugrel, im Vergleich zu Clopidogrel, ein höheres Niveau der Thrombozytenaggregationshemmung erreicht werden konnte. Prasugrel 60 mg Aufsättigungsdosis und 10 mg Erhaltungsdosis ist ein angemessenes Dosierungsschema bei Asiaten, die mindestens 60 kg wiegen und die jünger als 75 Jahre alt sind (siehe Abschnitt 4.2).

In einer 30-monatigen Studie (TRILOGY – ACS) bei 9.326 Patienten mit UA/NSTEMI wurde das akute Koronarsyndrom (ACS) medikamentös ohne Revaskularisierung behandelt (nicht zugelassene Indikation); Prasugrel reduzierte die Häufigkeit des kombinierten Endpunkts (CV-Tod, MI oder Schlaganfall) nicht signifikant im Vergleich zu Clopidogrel. Der Anteil der TIMI-Major-Blutungen (einschließlich der lebensbedrohlichen, tödlichen und intrakraniellen Blutungen [ICH]) war bei mit Prasugrel und Clopidogrel behandelten Patienten ähnlich. Patienten ≥ 75 Jahre oder unter 60 kg (N = 3.022) erhielten randomisiert 5 mg Prasugrel. Wie auch bei den Patienten < 75 Jahre und ≥ 60 kg, die mit 10 mg Prasugrel behandelt wurden, gab es keine Unterschiede zwischen 5 mg Prasugrel und 75 mg Clopidogrel im Hinblick auf die CV-Ereignisse. Der Anteil der Major-Blutungen war bei den Patienten, die mit 5 mg Prasugrel behandelt wurden, und bei den Patienten, die mit 75 mg Clopidogrel behandelt wurden, ähnlich. Prasugrel 5 mg zeigte einen stärkeren antithrombotischen Effekt als Clopidogrel 75 mg. Prasugrel sollte bei Patienten ≥ 75 Jahre und bei Patienten < 60 kg Gewicht mit Vorsicht angewendet werden (siehe Abschnitte 4.2, 4.4 und 4.8).

Die ACCOAST-Studie mit 4.033 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 erhielten, gefolgt von einer weiteren 30–mg-Aufsättigungsdosis zum Zeitpunkt der PCI (N = 2.037), hatten ein erhöhtes Risiko für nicht-CABG-bedingte periprozedurale Blutungen und hatten keinen zusätzlichen Nutzen im Vergleich zu den Patienten, die eine 60-mg-Aufsättigungsdosis zum Zeitpunkt der PCI erhielten (N = 1.996). 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).

Kinder und Jugendliche
In der Studie TADO (klinische Phase-3-Studie) wurde die Anwendung von Prasugrel (N = 171) gegenüber Placebo (N = 170) zur Reduzierung von vaso-okklusiven Krisen bei Patienten mit Sichelzellanämie im Alter von 2 bis 18 Jahren untersucht. Keine der primären und sekundären Studienpunkte wurden erreicht. Insgesamt wurden, für Prasugrel als Monotherapie, in dieser Patientengruppe keine neuen sicherheitsrelevanten Ereignisse identifiziert.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Prasugrel ist ein Prodrug und wird in vivo schnell in seinen aktiven und seine inaktiven Metaboliten metabolisiert. Die Exposition (AUC) des aktiven Metaboliten hat eine mittlere bis leichte interindividuelle (27 %) und intraindividuelle (19 %) Variabilität. Die Prasugrel-Pharmakokinetik ist bei gesunden Probanden, Patienten mit stabiler Atherosklerose und Patienten mit perkutaner Koronarintervention ähnlich.

Resorption
Die Resorption und Verstoffwechselung von Prasugrel erfolgt schnell, die maximale Plasmakonzentration (C_{max}) des aktiven Metaboliten wird innerhalb von ca. 30 Minuten erreicht. Die Exposition (AUC) des aktiven Metaboliten nahm proportional über den therapeutischen Dosierungsbereich zu. In einer Studie mit gesunden Probanden war die AUC des aktiven Metaboliten von einem großen, fetthaltigen, kalorienreichen Essen unbeeinflusst, aber die C_{max} war um 49 % herabgesetzt und die Zeit des Erreichens von C_{max} (T_{max}) hatte sich von 0,5 auf 1,5 Stunden verlängert. In der TRITON-Studie wurde Prasugrel unabhängig vom Essen eingenommen. Daher kann Prasugrel unabhängig von den Mahlzeiten eingenommen werden. Aber wenn die Prasugrel-Aufsättigungsdosis nüchtern eingenommen wird, kann der schnellste Wirkeintritt erzielt werden (siehe Abschnitt 4.2).

Verteilung
Aktive Metaboliten binden zu 98 % an das humane Serumalbumin (4%ige, gepufferte Lösung).

Biotransformation
Prasugrel wird nach oraler Verabreichung nicht im Plasma nachgewiesen. Es wird schnell im Darm zu einem Thiolacton hydrolysiert und anschließend in einer Ein-Schritt-Metabolisierung über Cytochrom P450 in seinen aktiven Metaboliten umgewandelt, in erster Linie durch CYP3A4 und CYP2B6 und in einem geringfügigeren Ausmaß durch CYP2C9 und CYP2C19. Der aktive Metabolit wird weiter zu zwei inaktiven Verbindungen durch S-Methylierung oder Konjugation mit Cystein metabolisiert.

Bei gesunden Probanden, Patienten mit stabiler Atherosklerose und Patienten mit ACS, die Prasugrel erhalten haben, zeigten genetische Variationen von CYP3A5, CYP2B6, CYP2C9 oder CYP2C19 keine relevanten Auswirkungen auf die Pharmakokinetik von Prasugrel oder seine Thrombozytenaggregationshemmung.

Elimination
Circa 68 % der Prasugrel-Dosis werden als inaktive Metaboliten über den Urin und 27 % über die Faeces ausgeschieden. Der aktive Metabolit hat eine Eliminationshalbwertszeit von ca. 7,4 Stunden (Spanne: 2–15 Stunden).

Pharmakokinetik in besonderen Patientengruppen

Ältere Patienten
In einer Studie mit gesunden Probanden im Alter zwischen 20 und 80 Jahren hatte das Alter keinen signifikanten Einfluss auf die Pharmakokinetik von Prasugrel oder seine Thrombozytenaggregationshemmung. In der großen klinischen Phase-3-Studie lag im Vergleich mit Personen < 75 Jahre die durchschnittliche geschätzte Exposition (AUC) des aktiven Metaboliten bei sehr alten Patienten (≥ 75 Jahre) 19 % höher. Prasugrel darf bei Patienten ≥ 75 Jahre aufgrund des möglichen Risikos von Blutungen bei dieser Patientengruppe nur mit Vorsicht eingesetzt werden (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4). In einer Studie bei Patienten mit stabiler Arteriosklerose betrug die mittlere AUC des aktiven Metaboliten bei Patienten ≥ 75 Jahre, die 5 mg Prasugrel erhielten, ungefähr die Hälfte der AUC bei Patienten < 65 Jahre, die 10 mg Prasugrel erhielten. Die antithrombotische Wirkung von 5 mg war zwar vermindert, aber im Vergleich zu 10 mg nicht unterlegen.

Eingeschränkte Leberfunktion
Es ist keine Dosisanpassung notwendig bei Patienten mit leichter bis moderater Leberfunktionsstörung (Child Pugh Class A und B). Die Pharmakokinetik von Prasugrel und seine Thrombozytenaggregationshemmung sind im Vergleich mit gesunden Probanden bei Patienten mit leichter bis moderater Leberfunktionsstörung ähnlich. Die Pharmakokinetik und Pharmakodynamik von Prasugrel wurde bei Patienten mit schwerer Lebererkrankung nicht untersucht. Prasugrel darf bei Patienten mit schwerer Lebererkrankung nicht angewendet werden (siehe Abschnitt 4.3).

Eingeschränkte Nierenfunktion
Es ist keine Dosisanpassung notwendig bei Patienten mit Nierenfunktionsstörung, einschließlich terminaler Niereninsuffizienz (ESRD). Die Pharmakokinetik von Prasugrel und seine Thrombozytenaggregationshemmung sind bei Patienten mit moderater Nierenfunktionsstörung (GFR 30 – < 50 ml/min/1,73m^2) und gesunden Probanden ähnlich. Im Vergleich zu gesunden Probanden war die Prasugrel-vermittelte Thrombozytenaggregationshemmung auch bei Patienten mit ESRD, die eine Hämodialyse benötigen, ähnlich, auch wenn C_{max} und AUC des aktiven Metaboliten bei ESRD-Patienten um 51 % bzw. 42 % vermindert waren.

Körpergewicht
Die durchschnittliche Exposition (AUC) des aktiven Metaboliten von Prasugrel ist ca. 30 bis 40 % höher bei gesunden Probanden und Patienten, deren Körpergewicht < 60 kg ist, verglichen mit Patienten, die ≥ 60 kg wiegen. Prasugrel darf bei Patienten < 60 kg aufgrund des möglichen Risikos von Blutungen bei dieser Patientengruppe nur mit Vorsicht eingesetzt werden (siehe Abschnitt 4.4). In einer Studie bei Patienten mit stabiler Arteriosklerose war die mittlere AUC des aktiven Metaboliten bei Patienten < 60 kg, die 5 mg Prasugrel erhielten, 38 % geringer als die AUC bei Patienten ≥ 60 kg, die 10 mg Prasugrel erhielten – und die antithrombotische Wirkung von 5 mg war vergleichbar mit der von 10 mg.

Ethnische Zugehörigkeit
In klinischen pharmakologischen Studien war unter Berücksichtigung des Körpergewichts die AUC des aktiven Metaboliten bei chinesischen, japanischen und koreanischen Testpersonen ca. 19 % höher im Vergleich zu Kaukasiern, vornehmlich bedingt durch eine höhere Exposition asiatischer Testpersonen < 60 kg. Es gibt keinen Unterschied zwischen chinesischen, japanischen und koreanischen Testpersonen. Die Expositionen bei Testpersonen afrikanischer und spanischer Herkunft sind vergleichbar mit denen der Kaukasier. Nur aufgrund der ethnischen Zugehörigkeit ist keine Dosisanpassung notwendig.

Geschlecht
Bei gesunden Probanden und Patienten ist die Pharmakokinetik von Prasugrel bei Männern und Frauen ähnlich.

Kinder und Jugendliche
Die Pharmakokinetik und Pharmakodynamik von Prasugrel wurde in der pädiatrischen Bevölkerungsgruppe nicht bewertet (siehe Abschnitt 4.2).

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Basierend auf den konventionellen Studien zur Sicherheitspharmakologie, Toxizität bei wiederholter Gabe, Reproduktionstoxizität, Genotoxizität und zum kanzerogenen Potenzial lassen die präklinischen Daten keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen. Präklinische Effekte wurden nur nach Expositionen beobachtet, die ausreichend über der maximalen humantherapeutischen Exposition lagen. Die Relevanz für den Menschen wird als gering bewertet.

Toxizitätsstudien mit Ratten und Kaninchen zur embryofetalen Entwicklung gaben keinen Hinweis auf Missbildungen verursacht durch Prasugrel. Bei sehr hohen Dosen (> 240-fache empfohlene tägliche Erhaltungsdosis für den Menschen – basierend auf mg/m^2), die Auswirkungen auf das maternale Körpergewicht und/oder die Nahrungsaufnahme hatten, zeigte sich eine geringfügige Abnahme des Körpergewichts der Nachkommenschaft (relativ zur Kontrollgruppe). In pre- und postnatalen Studien an Ratten hatte die maternale Behandlung in Dosen bis hin zu einer Exposition, die der 240-Fachen des Menschen in der empfohlenen täglichen Erhaltungsdosis entsprach (basierend auf mg/m^2), keine Auswirkung auf die Verhaltens- oder Reproduktionsentwicklung der Nachkommenschaft.

In einer 2 Jahre dauernden Studie mit Ratten, die Prasugrel in Expositionen bis zu mehr als dem 75-Fachen der empfohlenen therapeutischen Exposition beim Menschen erhielten (basierend auf den Plasmaexpositionen der aktiven und wesentlichen zirkulierenden Humanmetaboliten), wurden keine substanzbedingten Tumoren beobachtet. Bei Mäusen, die über 2 Jahre eine Hochdosis (> 75-fache Exposition für den Menschen) erhalten hatten, war die Inzidenz für Tumoren (hepatozelluläre Adenome) erhöht, aber es wird angenommen, dass diese sekundär als Folge einer Leberenzyminduktion durch Prasugrel entstanden sind. Der Zusammenhang der nagerspezifischen Lebertumoren und der arzneimittelinduzierten Enzyminduktion ist in der Literatur umfassend beschrieben. Daher wird der Anstieg der Lebertumoren bei Mäusen unter Prasugrel-Verabreichung für den Menschen als nicht relevantes Risiko angesehen.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Tablettenkern
Mannitol (Ph. Eur.)
Mikrokristalline Cellulose (112, 200)
Lactose-Monohydrat
Magnesiumstearat (Ph. Eur.) [pflanzlich]

Filmüberzug
Hypromellose 2910/5
Macrogol 6000
Titandioxid (E 171)
Talkum

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend

6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25 °C lagern. In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Feuchtigkeit und Licht zu schützen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Die Filmtabletten sind in OPA/Alu/PVC//Alu-Blisterpackungen verpackt.

Packungsgrößen: 28, 30 und 98 Filmtabletten.
Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Zentiva Pharma GmbH
65927 Frankfurt am Main
Telefon: 0800 53 53 010
Telefax: 0800 53 53 011

8. ZULASSUNGSNUMMERN

Ugramel 5 mg Filmtabletten: 2201007.00.00

Ugramel 10 mg Filmtabletten: 2201008.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG

Ugramel 5 mg Filmtabletten
Datum der Erteilung der Zulassung: 12. Dezember 2019

Ugramel 10 mg Filmtabletten
Datum der Erteilung der Zulassung: 12. Dezember 2019

10. STAND DER INFORMATION

Dezember 2019

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig