

**PRASUGREL TEVA 5 MG
PRASUGREL TEVA 10 MG
filmomhulde tabletten**

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

Datum : 26 juli 2022

1.3.1 : Productinformatie

Bladzijde : 1

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Prasugrel Teva 5 mg, filmomhulde tabletten
Prasugrel Teva 10 mg, filmomhulde tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

5 mg

Elke filmomhulde tablet bevat 5 mg prasugrel (als hydrobromide).
Hulpstof met bekend effect: Elke filmomhulde tablet bevat 2,75 mg sucrosestearaat hetgeen 0,11 mg sucrose bevat.

10 mg

Elke filmomhulde tablet bevat 10 mg prasugrel (als hydrobromide).
Hulpstof met bekend effect: Elke filmomhulde tablet bevat 5,5 mg sucrosestearaat hetgeen 0,22 mg sucrose bevat.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tablet

5 mg: Gele, ovaalvormige filmomhulde tabletten, bedrukt met "P5" aan de ene zijde en effen aan de andere zijde van de tablet. Afmetingen: ongeveer 9 x 4 mm.

10 mg: Beige, ovaalvormige filmomhulde tabletten, bedrukt met "P10" aan de ene zijde en een breukstreep aan de andere zijde van de tablet. Afmetingen: ongeveer 11 x 6 mm.
De tablet kan worden verdeeld in gelijke doses.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Prasugrel Teva, gelijktijdig toegediend met acetylsalicylzuur (ASA), is geïndiceerd voor de preventie van atherotrombotische complicaties bij volwassen patiënten met acuut coronair syndroom (d.w.z. instabiele angina pectoris [IAP], myocardinfarct zonder ST-segmentelevatie [NSTEMI] of myocardinfarct met ST-

**PRASUGREL TEVA 5 MG
PRASUGREL TEVA 10 MG
filmomhulde tabletten**

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

Datum : 26 juli 2022

1.3.1 : Productinformatie

Bladzijde : 2

segmentelevatie [STEMI]) die primaire of uitgestelde percutane coronaire interventie (PCI) ondergaan.

Zie rubriek 5.1 voor meer informatie.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

Volwassenen

Prasugrel Teva moet worden gestart met een eenmalige oplaaddosis van 60 mg en worden voortgezet met 10 mg eenmaal daags. Bij IAP/NSTEMI patiënten, die binnen 48 uur na opname coronaire angiografie ondergaan, dient één enkelvoudige oplaaddosis te worden gegeven ten tijde van PCI (zie rubrieken 4.4, 4.8 en 5.1). Patiënten die Prasugrel Teva gebruiken moeten daarnaast dagelijks ASA gebruiken (75 mg tot 325 mg).

Bij patiënten met acuut coronair syndroom (ACS) die met PCI worden behandeld, kan voortijdige stopzetting van een bloedplaatjesaggregatieremmer, zoals Prasugrel Teva, leiden tot een verhoogd risico op trombose, myocardinfarct of overlijden als gevolg van de onderliggende aandoening van de patiënt. Een behandeling van maximaal 12 maanden wordt aanbevolen, tenzij stopzetting van Prasugrel Teva klinisch geïndiceerd is (zie rubrieken 4.4 en 5.1).

Patiënten ≥ 75 jaar

Het gebruik van Prasugrel Teva bij patiënten ≥ 75 jaar wordt in het algemeen niet aanbevolen. Als na een zorgvuldige individuele voordeel-risicobeoordeling door de voorschrijvende arts (zie rubriek 4.4) een behandeling noodzakelijk is bij patiënten in de leeftijdsgroep ≥ 75 jaar, dan dient na een oplaaddosis van 60 mg, een lagere onderhoudsdosis van 5 mg te worden voorgeschreven. Patiënten ≥ 75 jaar hebben een hogere gevoeligheid voor bloedingen en een hogere blootstelling aan de actieve metabooliet van prasugrel (zie rubrieken 4.4, 4.8, 5.1 en 5.2).

Patiënten met een gewicht < 60 kg

Prasugrel Teva moet worden gestart met een eenmalige oplaaddosis van 60 mg en vervolgens in een dosering van 5 mg eenmaal daags worden voortgezet. De onderhoudsdosering van 10 mg wordt niet aanbevolen. Reden hiervoor is een hogere blootstelling aan de actieve metabooliet van prasugrel en een hoger risico op bloedingen bij patiënten met een lichaamsgewicht < 60 kg wanneer zij eenmaal daags een dosis van 10 mg gebruikten, in vergelijking tot patiënten ≥ 60 kg (zie rubrieken 4.4, 4.8 en 5.2).

Nierinsufficiëntie

Er is geen dosisaanpassing nodig voor patiënten met nierinsufficiëntie, onder wie patiënten met terminale nierinsufficiëntie (zie rubriek 5.2). De therapeutische ervaring bij patiënten met een nierfunctiestoornis is beperkt (zie rubriek 4.4).

Leverinsufficiëntie

Er is geen dosisaanpassing nodig voor personen met een lichte tot matige leverinsufficiëntie (Child Pugh-klasse A en B) (zie rubriek 5.2). De therapeutische ervaring bij patiënten met een lichte en matige

**PRASUGREL TEVA 5 MG
PRASUGREL TEVA 10 MG
filmomhulde tabletten**

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

1.3.1 : Productinformatie

Datum : 26 juli 2022

Bladzijde : 3

leverfunctiestoornis is beperkt (zie rubriek 4.4). Prasugrel Teva is gecontra-indiceerd bij patiënten met een ernstige leverinsufficiëntie (Child Pugh-klasse C).

Pediatriische patiënten

De veiligheid en werkzaamheid van Prasugrel Teva bij kinderen jonger dan 18 jaar is niet vastgesteld. Er is een beperkte hoeveelheid gegevens beschikbaar over het gebruik bij kinderen met sikkelcelanemie (zie rubriek 5.1).

Wijze van toediening

Voor oraal gebruik. Prasugrel Teva kan met of zonder voedsel worden toegediend. De werking kan het snelst intreden als de oplaaddosis van 60 mg prasugrel op de nuchtere maag wordt ingenomen (zie rubriek 5.2).

5 mg: De tablet niet breken of fijnmaken.

10 mg: De tablet kan worden verdeeld in gelijke doses door hem een keer te breken. De tablet niet fijnmaken.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor één van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

Actieve pathologische bloedingen.

Voorgeschiedenis van cerebrovasculair accident (CVA) of transient ischaemic attack (TIA).

Ernstige leverinsufficiëntie (Child Pugh-klasse C).

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Bloedingsrisico

In het klinische fase 3-onderzoek (TRITON) waren de belangrijkste exclusiecriteria onder meer een verhoogd risico op bloedingen, anemie, trombocytopenie en een voorgeschiedenis van pathologische intracranieële bevindingen. Patiënten met acuut coronair syndroom die PCI ondergingen en met prasugrel en ASA werden behandeld, vertoonden een verhoogd risico op grote en kleine bloedingen volgens het TIMI-classificatiesysteem. Daarom dient het gebruik van prasugrel bij patiënten met een verhoogd bloedingsrisico alleen te worden overwogen wanneer de voordelen met betrekking tot de preventie van ischemische complicaties zwaarwegender worden geacht dan het risico op ernstige bloedingen. Dit punt van zorg geldt in het bijzonder voor patiënten:

- ≥ 75 jaar (zie hieronder)
- met bloedingsneiging (bijv. als gevolg van een recent trauma, recente operatie, recente of recidiverende gastro-intestinale bloeding of actief ulcus pepticum)
- met een lichaamsgewicht < 60 kg (zie rubrieken 4.2 en 4.8). Bij deze patiënten wordt de onderhoudsdosis van 10 mg niet aanbevolen en dient een onderhoudsdosis van 5 mg te worden gebruikt
- aan wie gelijktijdig geneesmiddelen worden toegediend die het bloedingsrisico kunnen verhogen, zoals orale antistollingsmiddelen, clopidogrel, niet-steroïde anti-inflammatoire middelen (NSAID's) en fibrinolytica.

**PRASUGREL TEVA 5 MG
PRASUGREL TEVA 10 MG
filmomhulde tabletten**

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

1.3.1 : Productinformatie

Datum : 26 juli 2022

Bladzijde : 4

Voor patiënten met een actieve bloeding bij wie een omkeerbaar farmacologisch effect van prasugrel noodzakelijk is, kan bloedplaatjestransfusie op zijn plaats zijn.

Het gebruik van prasugrel bij patiënten ≥ 75 jaar wordt in het algemeen niet aanbevolen en mag alleen voorzichtig worden gestart nadat een zorgvuldige individuele voordeel-risicobeoordeling door de voorschrijvend arts uitwijst dat de voordelen met betrekking tot de preventie van ischemische complicaties zwaarwegender zijn dan het risico op ernstige bloedingen. In het klinische fase 3-onderzoek hadden deze patiënten een hoger risico op bloedingen, waaronder fatale bloedingen, in vergelijking tot patiënten < 75 jaar. Indien voorgeschreven, dient een lagere onderhoudsdosis van 5 mg te worden gebruikt; de onderhoudsdosis van 10 mg wordt niet aanbevolen (zie rubrieken 4.2 en 4.8).

De therapeutische ervaring met prasugrel bij patiënten met nierinsufficiëntie (waaronder terminale nierinsufficiëntie) en bij patiënten met een matige leverinsufficiëntie is beperkt. Deze patiënten hebben mogelijk een verhoogd bloedingsrisico. Daarom dient prasugrel bij deze patiënten met voorzichtigheid te worden gebruikt.

Patiënten moeten erover worden geïnformeerd dat bij gebruik van prasugrel (in combinatie met ASA) het langer dan gewoonlijk kan duren voordat een bloeding stopt en dat ze elke abnormale bloeding (locatie of duur) aan de arts moeten melden.

Bloedingsrisico geassocieerd met de timing van de oplaaddosis bij NSTEMI

In een klinisch onderzoek bij NSTEMI patiënten (de ACCOAST studie), met patiënten met een geplande coronaire angiografie binnen 2-48 uur na randomisatie, gaf een oplaaddosis prasugrel die gemiddeld 4 uur vóór de coronaire angiografie werd gegeven, een verhoogd risico op ernstige en kleine peri procedurele bloedingen vergeleken met een oplaaddosis prasugrel ten tijde van PCI. Daarom dient bij IAP/NSTEMI patiënten, bij wie coronaire angiografie is uitgevoerd binnen 48 uur na opname, de oplaaddosering te worden toegediend ten tijde van PCI (zie rubrieken 4.2, 4.8 en 5.1).

Operatie

Patiënten moeten worden geadviseerd om artsen en tandartsen te vertellen dat ze prasugrel gebruiken voordat een operatie wordt gepland en voordat een nieuw geneesmiddel wordt gebruikt. Als een patiënt een electieve operatie moet ondergaan en een plaatjesaggregatieremmend effect niet wenselijk is, moet het gebruik van prasugrel minimaal 7 dagen voorafgaand aan de operatie worden gestaakt. Bij patiënten die na stopzetting van prasugrel binnen 7 dagen een CABG-operatie ondergaan, kan de frequentie (drievoudig) en ernst van bloedingen verhoogd zijn (zie rubriek 4.8). De voordelen en risico's van prasugrel moeten zorgvuldig worden afgewogen indien bij patiënten de coronaire anatomie niet is vastgesteld en urgente CABG tot de mogelijkheden behoort.

Overgevoeligheid, waaronder angio-oedeem

Overgevoeligheidsreacties waaronder angio-oedeem zijn gerapporteerd bij patiënten die prasugrel kregen, waaronder patiënten met een voorgeschiedenis van overgevoeligheidsreacties voor clopidogrel. Geadviseerd wordt patiënten van wie bekend is dat ze een allergie hebben voor thienopyridines te

**PRASUGREL TEVA 5 MG
PRASUGREL TEVA 10 MG
filmomhulde tabletten**

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

1.3.1 : Productinformatie

Datum : 26 juli 2022

Bladzijde : 5

monitoren op klachten van overgevoeligheid (zie rubriek 4.8).

Trombotische trombocytopenische purpura (TTP)

TTP is gemeld bij het gebruik van prasugrel. TTP is een ernstige aandoening die direct moet worden behandeld.

Morfine en andere opioïden

Een verminderde werkzaamheid van prasugrel is waargenomen bij patiënten die gelijktijdig prasugrel en morfine toegediend krijgen (zie rubriek 4.5).

Sucrosestearaat

Patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen als fructose-intolerantie, glucose-galactose malabsorptie of sucrase-isomaltase insufficiëntie dienen dit geneesmiddel niet te gebruiken.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Warfarine: Gelijktijdige toediening van prasugrel met andere cumarinederivaten dan warfarine is niet onderzocht. Vanwege de kans op een verhoogd bloedingsrisico dienen warfarine (of andere cumarinederivaten) en prasugrel met voorzichtigheid gelijktijdig te worden toegediend (zie rubriek 4.4).

Niet-steroïde anti-inflammatoire middelen (NSAID's): Gelijktijdige toediening met chronisch gebruikte NSAID's is niet onderzocht. Vanwege de kans op een verhoogd bloedingsrisico dienen chronisch gebruikte NSAID's (waaronder COX-2-remmers) en prasugrel met voorzichtigheid gelijktijdig te worden toegediend (zie rubriek 4.4).

Prasugrel kan gelijktijdig worden toegediend met geneesmiddelen die door cytochroom P450-enzymen (waaronder statines) worden gemetaboliseerd, of met geneesmiddelen die inductoren of remmers van cytochroom P450-enzymen zijn. Prasugrel kan ook gelijktijdig worden toegediend met ASA, heparine, digoxine en geneesmiddelen die de pH in de maag verhogen, zoals protonpompremmers en H₂-blokkers. Hoewel dit niet in specifieke interactiestudies is onderzocht, is prasugrel in het klinische fase 3-onderzoek gelijktijdig toegediend met laagmoleculairgewichtheparine, bivalirudine en GP IIb/IIIa-remmers (geen informatie beschikbaar over het gebruikte type GP IIb/IIIa-remmer) zonder aanwijzingen voor klinisch significante ongewenste interacties.

Effecten van andere geneesmiddelen op prasugrel

Acetylsalicylzuur: Prasugrel dient gelijktijdig met acetylsalicylzuur (ASA) te worden toegediend. Hoewel een farmacodynamische interactie met ASA die leidt tot een verhoogd bloedingsrisico mogelijk is, zijn de werkzaamheid en veiligheid van prasugrel aangetoond bij patiënten die gelijktijdig met ASA werden behandeld.

Heparine: een enkelvoudige intraveneuze bolusdosis van ongefractioneerde heparine (100 E/kg) leidde niet tot een significante verandering in de door prasugrel gemedieerde remming van de bloedplaatjesaggregatie. Prasugrel leidde evenmin tot een significante verandering in het effect van

**PRASUGREL TEVA 5 MG
PRASUGREL TEVA 10 MG
filmomhulde tabletten**

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

1.3.1 : Productinformatie

Datum : 26 juli 2022

Bladzijde : 6

heparine op stollingsmetingen. Beide geneesmiddelen kunnen daarom gelijktijdig worden toegediend. Een verhoogd bloedingsrisico is mogelijk wanneer prasugrel gelijktijdig met heparine wordt toegediend.

Statines: Atorvastatine (80 mg per dag) leidde niet tot veranderingen in de farmacokinetiek van prasugrel en diens bloedplaatjesaggregatieremmende werking. Daarom is het niet te verwachten dat statines, die substraten van CYP3A zijn, effect hebben op de farmacokinetiek van prasugrel of diens bloedplaatjesaggregatieremmende werking.

Geneesmiddelen die de pH in de maag verhogen: Dagelijks gelijktijdige toediening van ranitidine (een H₂-blokker) of lansoprazol (een protonpompremmer) leidde niet tot veranderingen in de AUC en T_{max} van de actieve metaboliet van prasugrel, maar verlaagde wel de C_{max} met respectievelijk 14% en 29%. In het klinische fase 3-onderzoek werd prasugrel toegediend zonder rekening te houden met gelijktijdige toediening van een protonpompremmer of H₂-blokker. De werking van prasugrel kan het snelst intreden als de oplaaddosis van 60 mg prasugrel zonder gelijktijdig gebruik van protonpompremmers wordt toegediend.

Remmers van CYP3A: Ketoconazol (400 mg per dag), een selectieve en krachtige remmer van CYP3A4 en CYP3A5, had geen invloed op de door prasugrel gemedieerde remming van de bloedplaatjesaggregatie en de AUC en T_{max} van de actieve metaboliet van prasugrel, maar verlaagde de C_{max} met 34% tot 46%. Daarom is het niet te verwachten dat CYP3A-remmers zoals antimycotica uit de groep van de azoolderivaten, hiv-proteaseremmers, claritromycine, telitromycine, verapamil, diltiazem, indinavir, ciprofloxacine en grapefruitsap een significant effect hebben op de farmacokinetiek van de actieve metaboliet.

Inductoren van cytochromen P450: Rifampicine (600 mg per dag), een krachtige inductor van CYP3A en CYP2B6 en een inductor van CYP2C9, CYP2C19 en CYP2C8, leidde niet tot een significante verandering in de farmacokinetiek van prasugrel. Daarom is het niet te verwachten dat bekende CYP3A-inductoren als rifampicine, carbamazepine en andere inductoren van cytochromen P450 een significant effect hebben op de farmacokinetiek van de actieve metaboliet.

Morfine en andere opioïden:

Een vertraagde en verminderde blootstelling aan orale P2Y12-remmers, waaronder prasugrel en zijn actieve metaboliet, is waargenomen bij patiënten met acuut coronair syndroom behandeld met morfine. Deze interactie kan verband houden met verminderde gastro-intestinale motiliteit en van toepassing zijn op andere opioïden. De klinische relevantie is onbekend, maar gegevens wijzen op een mogelijke vermindering van de werkzaamheid van prasugrel bij patiënten die prasugrel en morfine gelijktijdig krijgen toegediend. Bij patiënten met acuut coronair syndroom, waarbij morfine niet kan worden achtergehouden en snelle P2Y12-remming cruciaal wordt geacht, kan het gebruik van een parenterale P2Y12-remmer worden overwogen.

Effecten van prasugrel op andere geneesmiddelen

Digoxine: Prasugrel heeft geen klinisch significant effect op de farmacokinetiek van digoxine.

**PRASUGREL TEVA 5 MG
PRASUGREL TEVA 10 MG
filmomhulde tabletten**

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

1.3.1 : Productinformatie

Datum : 26 juli 2022

Bladzijde : 7

Door CYP2C9 gemetaboliseerde geneesmiddelen: Prasugrel remde CYP2C9 niet, omdat het geen invloed heeft op de farmacokinetiek van S-warfarine. Vanwege de kans op een verhoogd bloedingsrisico dienen warfarine en prasugrel met voorzichtigheid gelijktijdig te worden toegediend (zie rubriek 4.4).

Door CYP2B6 gemetaboliseerde geneesmiddelen: Prasugrel is een zwakke remmer van CYP2B6. Bij gezonde personen verlaagde prasugrel de blootstelling aan hydroxybupropion, een door CYP2B6 gemedieerde metaboliet van bupropion, met 23%. Dit effect is waarschijnlijk alleen van klinisch belang wanneer prasugrel gelijktijdig wordt toegediend met geneesmiddelen waarvoor CYP2B6 de enige metabole route is en die een smal therapeutisch bereik hebben (bijv. cyclofosfamide, efavirenz).

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Er is geen klinisch onderzoek uitgevoerd bij zwangere vrouwen of vrouwen die borstvoeding geven.

Zwangerschap

Experimenteel onderzoek bij dieren wijst geen directe schadelijke effecten uit voor de zwangerschap, de ontwikkeling van het embryo/de foetus, de bevalling of de postnatale ontwikkeling (zie 5.3). Omdat voortplantingsonderzoek bij dieren niet altijd de respons bij de mens voorspelt, mag prasugrel tijdens de zwangerschap alleen worden gebruikt als het mogelijke voordeel voor de moeder het mogelijke risico voor de foetus rechtvaardigt.

Borstvoeding

Het is niet bekend of prasugrel bij de mens in de moedermelk wordt uitgescheiden. Uit experimenteel onderzoek bij dieren is gebleken dat prasugrel in de moedermelk wordt uitgescheiden. Het gebruik van prasugrel tijdens de periode van borstvoeding wordt niet aanbevolen.

Vruchtbaarheid

Prasugrel had geen effect op de vruchtbaarheid van mannetjes- en vrouwtjesratten bij orale doses van maximaal 240 keer de aanbevolen dagelijkse onderhoudsdosis voor de mens (op basis van mg/m²).

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Naar verwachting heeft prasugrel geen of verwaarloosbare invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

De veiligheid bij patiënten met acuut coronair syndroom die PCI ondergaan, is geëvalueerd in één clopidogrel-gecontroleerd onderzoek (TRITON) waarin 6741 patiënten werden behandeld met prasugrel (oplaaddosis 60 mg en onderhoudsdosis 10 mg eenmaal daags) gedurende de mediaan van 14,5 maanden (5802 patiënten werden langer dan 6 maanden behandeld, 4136 patiënten werden langer dan

**PRASUGREL TEVA 5 MG
PRASUGREL TEVA 10 MG
filmomhulde tabletten**

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

Datum : 26 juli 2022

1.3.1 : Productinformatie

Bladzijde : 8

1 jaar behandeld). Het percentage patiënten bij wie het gebruik van het onderzoeksmiddel vanwege ongewenste voorvallen werd gestaakt, bedroeg 7,2% voor prasugrel en 6,3% voor clopidogrel. Hiervan waren voor beide geneesmiddelen bloedingen de meest voorkomende ongewenste voorvallen die leidden tot stopzetting van het onderzoeksmiddel (2,5% voor prasugrel en 1,4% voor clopidogrel).

Bloedingen

Bloedingen niet gerelateerd aan een coronaire bypass-operatie (CABG)

In tabel 1 wordt aangegeven hoe vaak patiënten in het TRITON-onderzoek een niet aan CABG gerelateerde bloeding hadden. De incidentie van niet-CABG-gerelateerde ernstige bloedingen volgens de TIMI-criteria, waaronder levensbedreigende en fatale bloedingen, alsmede van kleine bloedingen volgens de TIMI-criteria was statistisch significant hoger bij personen die met prasugrel werden behandeld in vergelijking met clopidogrel in de populaties IAP/NSTEMI en Alle ACS'en. In de STEMI-populatie werd geen significant verschil gezien. De meest voorkomende locatie van een spontane bloeding was het maag-darmkanaal (1,7% met prasugrel en 1,3% met clopidogrel); de meest voorkomende locatie van een niet-spontane bloeding was de arteriële punctieplaats (1,3% met prasugrel en 1,2% met clopidogrel).

Tabel 1: Incidentie van niet-CABG-gerelateerde bloedingen^a (% van de patiënten)

Voorval	Alle ACS'en		IAP/NSTEMI		STEMI	
	Prasugrel ^b + ASA (N=6741)	Clopidogrel ^b + ASA (N=6716)	Prasugrel ^b + ASA (N=5001)	Clopidogrel ^b + ASA (N=4980)	Prasugrel ^b + ASA (N=1740)	Clopidogrel ^b + ASA (N=1736)
Grote bloeding volgens TIMI criteria ^c	2,2	1,7	2,2	1,6	2,2	2,0
Levensbedreigend ^d	1,3	0,8	1,3	0,8	1,2	1,0
Fataal	0,3	0,1	0,3	0,1	0,4	0,1
Symptomatische ICH ^e	0,3	0,3	0,3	0,3	0,2	0,2
Inotrope middelen nodig	0,3	0,1	0,3	0,1	0,3	0,2
Chirurgische interventie nodig	0,3	0,3	0,3	0,3	0,1	0,2
Transfusie nodig (≥4 eenheden)	0,7	0,5	0,6	0,3	0,8	0,8
Kleine bloeding volgens TIMI criteria ^f	2,4	1,9	2,3	1,6	2,7	2,6

^a Centraal beoordeelde voorvallen gedefinieerd volgens de criteria van de onderzoeksgroep Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI).

^b Waar nodig werden ook andere standaardtherapieën toegepast.

^c Elke intracraniale bloeding of elke klinisch manifeste bloeding die wordt geassocieerd met een hemoglobinedaling van ≥5 g/dl.

**PRASUGREL TEVA 5 MG
PRASUGREL TEVA 10 MG
filmomhulde tabletten**

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

Datum : 26 juli 2022

1.3.1 : Productinformatie

Bladzijde : 9

^d Levensbedreigende bloeding is een subcategorie van grote bloeding volgens de TIMI-criteria en omvat de eronder vermelde, ingesprongen typen. Patiënten kunnen in meer dan één rij zijn meegeteld.

^e ICH=intracraniale bloeding.

^f Klinisch manifeste bloeding die wordt geassocieerd met een hemoglobinedaling van ≥ 3 g/dl maar < 5 g/dl.

Patiënten ≥ 75 jaar

Percentage niet-CABG-gerelateerde grote en kleine bloedingen volgens de TIMI-criteria:

Leeftijd	Prasugrel 10 mg	Clopidogrel 75 mg
≥ 75 jaar (N=1785)*	9,0% (1,0% fataal)	6,9% (0,1% fataal)
< 75 jaar (N=11672)*	3,8% (0,2% fataal)	2,9% (0,1% fataal)
< 75 jaar (N=7180)**	2,0% (0,1% fataal) ^a	1,3% (0,1% fataal)
	Prasugrel 5 mg	Clopidogrel 75 mg
≥ 75 jaar (N=2060)**	2,6% (0,3% fataal)	3,0% (0,5% fataal)

*TRITON-studie bij ACS-patiënten die PCI ondergaan

**TRILOGY-ACS-studie bij patiënten die geen PCI ondergaan (zie rubriek 5.1):

^a10 mg prasugrel; 5 mg prasugrel bij < 60 kg

Patiënten < 60 kg

Percentage niet-CABG-gerelateerde grote en kleine bloedingen volgens de TIMI-criteria:

Gewicht	Prasugrel 10 mg	Clopidogrel 75 mg
< 60 kg (N=664)*	10,1% (0% fataal)	6,5% (0,3% fataal)
≥ 60 kg (N=12672)*	4,2% (0,3% fataal)	3,3% (0,1% fataal)
≥ 60 kg (N=7845)**	2,2% (0,2% fataal) ^a	1,6% (0,2% fataal)
	Prasugrel 5 mg	Clopidogrel 75 mg
< 60 kg (N=1391)**	1,4% (0,1% fataal)	2,2% (0,3% fataal)

*TRITON-studie bij ACS-patiënten die PCI ondergaan

**TRILOGY-ACS-studie bij patiënten die geen PCI ondergaan (zie rubriek 5.1):

^a10 mg prasugrel; 5 mg prasugrel bij ≥ 75 jaar

Patiënten ≥ 60 kg en < 75 jaar

Bij patiënten ≥ 60 kg en < 75 jaar bedroegen de percentages niet-CABG-gerelateerde grote of kleine bloedingen volgens de TIMI-criteria 3,6% voor prasugrel en 2,8% voor clopidogrel; percentages voor fatale bloeding waren 0,2% voor prasugrel en 0,1% voor clopidogrel.

Coronair bypassoperatie (CABG) gerelateerde bloedingen

In het klinische fase 3-onderzoek ondergingen 437 patiënten in de loop van het onderzoek een CABG. Bij deze patiënten was het percentage CABG-gerelateerde grote en kleine bloedingen volgens de TIMI-criteria 14,1% in de prasugrelgroep en 4,5% in de clopidogrelgroep. Het hogere bloedingsrisico bij personen die met prasugrel werden behandeld, hield aan tot 7 dagen na de laatste dosis van de onderzoeksmedicatie. Bij patiënten die binnen 3 dagen voorafgaand aan de CABG thienopyridine

**PRASUGREL TEVA 5 MG
PRASUGREL TEVA 10 MG
filmomhulde tabletten**

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

Datum : 26 juli 2022

1.3.1 : Productinformatie

Bladzijde : 10

ontvingen, bedroeg de frequentie van grote of kleine bloedingen volgens de TIMI-criteria 26,7% (12 van de 45 patiënten) in de prasugrelgroep tegen 5,0% (3 van de 60 patiënten) in de clopidogrelgroep. Bij patiënten die hun laatste dosis thienopyridine binnen 4 tot 7 dagen voorafgaand aan de CABG ontvingen, nam de frequentie af tot 11,3% (9 van de 80 patiënten) in de prasugrelgroep en 3,4% (3 van de 89 patiënten) in de clopidogrelgroep. Wanneer het middel langer dan 7 dagen niet was gebruikt, waren de waargenomen percentages CABG-gerelateerde bloedingen tussen de behandelgroepen gelijk (zie rubriek 4.4).

Bloedingsrisico geassocieerd met de timing van de oplaaddosis bij NSTEMI

In een klinisch onderzoek bij NSTEMI patiënten (de ACCOAST studie), waar patiënten werden ingedeeld een coronaire angiografie tussen 2 tot 48 uur na randomisatie te ondergaan, hadden patiënten, die een oplaaddosis van 30 mg prasugrel gemiddeld 4 uur vóór coronaire angiografie ontvingen, gevolgd door een oplaaddosis van 30 mg ten tijde van PCI, een verhoogd risico op een niet-CABG gerelateerde periprocedurele bloeding en hadden zij geen additioneel voordeel ten opzichte van patiënten die een oplaaddosis van 60 mg kregen ten tijde van PCI (zie rubrieken 4.2 en 4.4). De mate van niet-CABG-gerelateerde bloeding volgens TIMI-criteria gedurende 7 dagen voor patiënten was als volgt:

Bijwerking	Prasugrel vóór Coronaire Angiografie^a (N=2037) %	Prasugrel tijdens PCI^a (N=1996) %
Grote bloeding volgens TIMI-criteria ^b	1,3	0,5
Levensbedreigend ^c	0,8	0,2
Fataal	0,1	0,0
Symptomatische ICH ^d	0,0	0,0
Inotrope middelen nodig	0,3	0,2
Chirurgische interventie nodig	0,4	0,1
Transfusie nodig (≥4 eenheden)	0,3	0,1
Kleine bloeding volgens TIMI-criteria ^e	1,7	0,6

^a Waar nodig werden andere standaardtherapieën toegepast. Het klinische studie protocol voorzag voor alle patiënten in aspirine en een dagelijkse onderhoudsdosis van prasugrel.

^b Elke intracraniale bloeding of elke klinisch manifeste bloeding die geassocieerd werd met een hemoglobinedaling van ≥5 g/dl.

^c Levensbedreigend is een subcategorie van grote bloeding volgens de TIMI-criteria en omvat de eronder vermelde, ingesprongen typen. Patiënten kunnen in meer dan één rij zijn meegeteld.

^d ICH=intracraniale bloeding.

^e Klinisch manifeste bloeding die geassocieerd werd met een hemoglobinedaling van ≥3 g/dl maar <5 g/dl.

**PRASUGREL TEVA 5 MG
PRASUGREL TEVA 10 MG
filmomhulde tabletten**

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

Datum : 26 juli 2022

1.3.1 : Productinformatie

Bladzijde : 11

Samenvatting van de bijwerkingen in tabelvorm

Tabel 2 geeft een overzicht van de hemorragische en niet-hemorragische bijwerkingen in TRITON of bijwerkingen die spontaan gemeld werden, weergegeven per systeem/orgaanklasse en frequentie. De frequenties zijn als volgt gedefinieerd:

Zeer vaak ($\geq 1/10$)

Vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$)

Soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$)

Zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$)

Zeer zelden ($< 1/10.000$)

Niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Tabel 2: Hemorragische en niet-hemorragische bijwerkingen

Systeem/ orgaanklasse	Vaak	Soms	Zelden	Niet bekend
<i>Bloed- en lymfestelselaandoeningen</i>	Anemie		Trombocytopenie	Trombotische trombocytopenische purpura (TTP): zie rubriek 4.4
<i>Immuunsysteemaandoeningen</i>		Overgevoeligheid, waaronder angio- oedeem		
<i>Oogaandoeningen</i>		Oogbloeding		
<i>Bloedvataandoeningen</i>	Hematoom			
<i>Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen</i>	Epistaxis	Hemoptoë		
<i>Maagdarmsstelselaandoeningen</i>	Gastro- intestinale bloeding	Retroperitoneale bloeding Rectale bloeding Haematochezia Gingivabloeding		
<i>Huid- en onderhuidaandoeningen</i>	Huiduitslag Ecchymose			
<i>Nier- en urinerwegaandoeningen</i>	Hematurie			
<i>Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen</i>	Hematoom op punctieplaats Bloeding op punctieplaats			
<i>Letsels, intoxicaties en verrichtingscomplicaties</i>	Contusie	Post-procedurele bloeding	Subcutaan hematoom	

**PRASUGREL TEVA 5 MG
PRASUGREL TEVA 10 MG
filmomhulde tabletten**

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

1.3.1 : Productinformatie

Datum : 26 juli 2022

Bladzijde : 12

Bij patiënten met of zonder voorgeschiedenis van TIA of CVA was de incidentie van CVA in het klinische fase 3-onderzoek als volgt (zie rubriek 4.4):

Voorgeschiedenis van TIA of CVA	Prasugrel	Clopidogrel
Ja (N=518)	6,5% (2,3% ICH*)	1,2% (0% ICH*)
Nee (N=13090)	0,9% (0,2% ICH*)	1,0% (0,3% ICH*)

* ICH=intracranieële bloeding.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb, Website: www.lareb.nl.

4.9 Overdosering

Overdosering van prasugrel kan leiden tot een verlengde bloedingstijd en daaropvolgende bloedingscomplicaties. Er zijn geen gegevens beschikbaar over de omkering van het farmacologische effect van prasugrel; als echter onmiddellijke correctie van een verlengde bloedingstijd nodig is, kan transfusie van bloedplaatjes en/of andere bloedproducten worden overwogen.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Bloedplaatjesaggregatie-remmer, heparine niet meegerekend. ATC-code: B01AC22.

Werkingsmechanisme / Farmacodynamische effecten

Prasugrel is een remmer van bloedplaatjesactivatie en -aggregatie doordat de actieve metabool van prasugrel een onomkeerbare binding aangaat met de P2Y₁₂-klasse van ADP-receptoren op bloedplaatjes. Omdat bloedplaatjes een rol spelen in de initiatie en/of ontwikkeling van trombotische complicaties van atherosclerotische ziekte, kan remming van de bloedplaatjesfunctie leiden tot verlaging van het percentage cardiovasculaire voorvallen als overlijden, myocardinfarct of CVA.

Na toediening van een oplaaddosis van 60 mg prasugrel vindt remming van door ADP geïnduceerde bloedplaatjesaggregatie plaats na 15 minuten met 5 µM ADP en na 30 minuten met 20 µM ADP. De maximale remming door prasugrel van door ADP geïnduceerde bloedplaatjesaggregatie is 83% met 5 µM ADP en 79% met 20 µM ADP, waarbij in beide gevallen 89% van de gezonde personen en patiënten met stabiele atherosclerose na 1 uur ten minste 50% remming van de

**PRASUGREL TEVA 5 MG
PRASUGREL TEVA 10 MG
filmomhulde tabletten**

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

1.3.1 : Productinformatie

Datum : 26 juli 2022

Bladzijde : 13

bloedplaatjesaggregatie bereikte. De door prasugrel gemedieerde remming van de bloedplaatjesaggregatie vertoont zowel met 5 μ M als met 20 μ M ADP een lage interindividuele variabiliteit (9%) en intra-individuele variabiliteit (12%). De gemiddelde steady-state-remming van de bloedplaatjesaggregatie bedroeg respectievelijk 74% en 69% voor 5 μ M ADP en 20 μ M ADP en werd bereikt na 3 tot 5 dagen toediening van de onderhoudsdosis van 10 mg prasugrel voorafgegaan door een oplaaddosis van 60 mg. Meer dan 98% van de personen had tijdens de onderhoudsdosering een aggregatieremming van \geq 20%.

De bloedplaatjesaggregatie keerde na behandeling geleidelijk terug naar de uitgangswaarden na toediening van een enkelvoudige oplaaddosis van 60 mg prasugrel in 7 tot 9 dagen en na stopzetting van de onderhoudsdosering onder steady-state in 5 dagen.

Switchdata: Na toediening van 75 mg clopidogrel eenmaal daags gedurende 10 dagen werden 40 gezonde personen overgezet op prasugrel 10 mg eenmaal daags met of zonder een oplaaddosis van 60 mg. Een vergelijkbare of hogere remming van de bloedplaatjesaggregatie werd waargenomen met prasugrel. Directe overschakeling op een oplaaddosis van 60 mg prasugrel resulteerde in de snelste aanvang van hogere bloedplaatjesremming. Na toediening van een oplaaddosis van 900 mg clopidogrel (met ASA) werden 56 personen met ACS gedurende 14 dagen behandeld met ofwel prasugrel 10 mg eenmaal daags of clopidogrel 150 mg eenmaal daags, en vervolgens overgezet op clopidogrel 150 mg of prasugrel 10 mg gedurende nog eens 14 dagen. Bij patiënten die overschakelden op prasugrel 10 mg werd een hogere aggregatieremming waargenomen dan bij patiënten die met clopidogrel 150 mg werden behandeld. In een studie bij 276 ACS-patiënten behandeld met PCI resulteerde omschakeling van een aanvankelijke oplaaddosis van 600 mg clopidogrel of placebo, toegediend bij opname in het ziekenhuis vóór coronaire angiografie, naar een oplaaddosis van 60 mg prasugrel, toegediend op het moment van percutane coronaire interventie, in een gelijke verhoogde remming van de bloedplaatjesaggregatie gedurende de 72 uur van de studie.

Klinische werkzaamheid en veiligheid

Acuut coronair syndroom (ACS)

In het fase 3-TRITON-onderzoek is prasugrel vergeleken met clopidogrel, beide middelen toegediend in combinatie met ASA en andere standaardtherapieën. TRITON was een multicentrisch, internationaal, gerandomiseerd, dubbelblind, in parallele groepen uitgevoerd onderzoek onder 13.608 patiënten. De patiënten hadden ACS met matige tot ernstige IAP, NSTEMI of STEMI en werden behandeld met PCI.

Patiënten met IAP/NSTEMI binnen 72 uur na optreden symptomen of STEMI tussen 12 uur tot 14 dagen na optreden van symptomen werden gerandomiseerd na vaststelling van de coronaire anatomie. Patiënten met STEMI binnen 12 uur na optreden symptomen en ingepland voor primaire PCI konden worden gerandomiseerd zonder kennis van de coronaire anatomie. Voor alle patiënten gold dat de oplaaddosis kon worden toegediend op een willekeurig tijdstip tussen randomisatie en 1 uur nadat de patiënt het katheterisatie lab had verlaten.

Patiënten, die waren gerandomiseerd om prasugrel (oplaaddosis van 60 mg gevolgd door 10 mg

**PRASUGREL TEVA 5 MG
PRASUGREL TEVA 10 MG
filmomhulde tabletten**

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

1.3.1 : Productinformatie

Datum : 26 juli 2022

Bladzijde : 14

eenmaal daags) of clopidogrel (oplaaddosis 300 mg gevolgd door 75 mg eenmaal daags) te ontvangen, werden behandeld gedurende een mediaan van 14,5 maand (maximaal 15 maanden met een follow-up van minimaal 6 maanden). De patiënten ontvingen eveneens ASA (75 mg tot 325 mg eenmaal daags). Gebruik van een thienopyridine binnen 5 dagen voor werving was een exclusiecriteria. Andere therapieën, zoals heparine en GP IIb/IIIa-remmers, werden toegediend als de arts dit nodig achtte. Ongeveer 40% van de patiënten (in elk van beide behandelgroepen) ontving GP IIb/IIIa-remmers ter ondersteuning van PCI (geen informatie beschikbaar over het gebruikte type GP IIb/IIIa-remmer). Ongeveer 98% van de patiënten (in elk van beide behandelgroepen) ontving rechtstreeks antitrombotica (heparine, heparine met laagmoleculairgewicht, bivalirudine of een ander middel) ter ondersteuning van PCI.

De primaire uitkomstmaat van het onderzoek was de tijd tot het eerste optreden van cardiovasculair (CV) overlijden, niet-fataal myocardinfarct (MI) of niet-fataal CVA. Analyse van het samengestelde eindpunt in de Alle ACS'en-populatie (gecombineerde IAP/NSTEMI- en STEMI-cohorten) kwam overeen met de aangetoonde statistische superioriteit van prasugrel versus clopidogrel in de IAP/NSTEMI-cohort ($p < 0,05$).

Alle ACS'en-populatie: Prasugrel vertoonde, vergeleken bij clopidogrel, een superieure werkzaamheid in de verlaging van de primaire samengestelde uitkomst evenals van de vooraf omschreven secundaire uitkomsten, waaronder stenttrombose (zie tabel 3). Het voordeel van prasugrel werd duidelijk binnen de eerste 3 dagen en hield aan tot het einde van het onderzoek. De superieure werkzaamheid ging gepaard met een toename van ernstige bloedingen (zie rubrieken 4.4 en 4.8). De patiëntenpopulatie was 92% blank, 26% vrouw en 39% ≥ 65 jaar. De voordelen geassocieerd met prasugrel waren onafhankelijk van het gebruik van andere acute en langdurige cardiovasculaire therapieën, zoals heparine/heparine met laagmoleculairgewicht, bivalirudine, intraveneuze GP IIb/IIIa-remmers, lipidenverlagende geneesmiddelen, bètablokkers en angiotensineconverteerend-enzymremmers. De werkzaamheid van prasugrel was onafhankelijk van de ASA -dosis (75 mg tot 325 mg eenmaal daags). Het gebruik van orale antistollingsmiddelen, andere bloedplaatjesaggregatieremmers dan het onderzoeksmiddel en chronische NSAID's was in TRITON niet toegestaan. In de Alle ACS'en-populatie werd prasugrel geassocieerd met een lagere incidentie van CV overlijden, niet-fataal MI of niet-fataal CVA vergeleken bij clopidogrel, ongeacht uitgangskennmerken zoals leeftijd, geslacht, lichaamsgewicht, geografische regio, gebruik van GP IIb/IIIa-remmers en stenttype. Het voordeel was voornamelijk toe te schrijven aan een significante afname van niet-fataal MI (zie tabel 3). Bij personen met diabetes trad een significante verlaging van het primaire samengestelde eindpunt en alle secundaire samengestelde eindpunten op.

Het waargenomen voordeel van prasugrel bij patiënten ≥ 75 jaar was minder groot dan dat waargenomen bij patiënten < 75 jaar. Patiënten ≥ 75 jaar hebben een verhoogd risico op bloedingen, waaronder fatale (zie rubriek 4.2, 4.4 en 4.8). Bij patiënten ≥ 75 jaar bij wie de voordelen van prasugrel duidelijker waren, waren de patiënt met diabetes, STEMI, een hoger risico van stent trombose of terugkerende complicaties.

Bij patiënten met een voorgeschiedenis van TIA of een ischemisch CVA meer dan 3 maanden voor de

**PRASUGREL TEVA 5 MG
PRASUGREL TEVA 10 MG
filmomhulde tabletten**

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS
1.3.1 : Productinformatie

Datum : 26 juli 2022
Bladzijde : 15

therapie met prasugrel was er geen verlaging van het primaire samengestelde eindpunt.

Tabel 3: Patiënten met klinische eindpuntgebeurtenissen in primaire analyse TRITON

Klinische eindpuntgebeurtenissen	Prasugrel + ASA	Clopidogrel + ASA	Hazard Ratio (HR) (95% BI)	p-waarde
Alle ACS'en	(N=6813) %	(N=6795) %		
Primaire samengestelde uitkomsten Cardiovasculair (CV) overlijden, niet-fataal MI of niet-fataal CVA	9,4	11,5	0,812 (0,732-0,902)	<0,001
Primaire afzonderlijke uitkomsten				
CV overlijden	2,0	2,2	0,886 (0,701-1,118)	0,307
Niet-fataal MI	7,0	9,1	0,757 (0,672-0,853)	<0,001
Niet-fataal CVA	0,9	0,9	1,016 (0,712-1,451)	0,930
IAP/NSTEMI Primaire samengestelde uitkomsten	(N= 5044) %	(N=5030) %		
CV overlijden, niet-fataal MI of niet-fataal CVA	9,3	11,2	0,820 (0,726-0,927)	0,002
CV overlijden	1,8	1,8	0,979 (0,732-1,309)	0,885
Niet-fataal MI	7,1	9,2	0,761 (0,663-0,873)	<0,001
Niet-fataal CVA	0,8	0,8	0,979 (0,633-1,513)	0,922
STEMI Primaire samengestelde uitkomst	(N= 1769) %	(N=1765) %		
CV overlijden, niet-fataal MI of niet-fataal CVA	9,8	12,2	0,793 (0,649-0,968)	0,019
CV overlijden	2,4	3,3	0,738 (0,497-1,094)	0,129
Niet-fataal MI	6,7	8,8	0,746 (0,588-0,948)	0,016
Niet-fataal CVA	1,2	1,1	1,097 (0,590-	0,770

**PRASUGREL TEVA 5 MG
PRASUGREL TEVA 10 MG
filmomhulde tabletten**

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

Datum : 26 juli 2022

1.3.1 : Productinformatie

Bladzijde : 16

2,040)

In de Alle ACS'en-populatie toonde analyse van elk van de secundaire eindpunten een significant voordeel ($p < 0,001$) van prasugrel versus clopidogrel. Hiertoe behoorden definitieve of waarschijnlijke stenttrombose aan het einde van het onderzoek (0,9% versus 1,8%; HR 0,498; CI 0,364-0,683); CV overlijden, niet-fataal MI of urgente revascularisatie van het doelvat tot en met 30 dagen (5,9% versus 7,4%; HR 0,784; CI 0,688-0,894); overlijden ongeacht oorzaak, niet-fataal MI of niet-fataal CVA tot aan het einde van het onderzoek (10,2% versus 12,1%; HR 0,831; CI 0,751-0,919); CV overlijden, niet-fataal MI, niet-fataal CVA of heropname vanwege cardiaal ischemisch voorval tot onderzoekseinde (11,7 % versus 13,8%; HR 0,838; CI 0,762-0,921). Analyse van alle doodsoorzaken toonde geen enkel significant verschil tussen prasugrel en clopidogrel in de Alle ACS'en-populatie (2,76% versus 2,90%) in de IAP/NSTEMI populatie (2,58% versus 2,41%) en in de STEMI populatie (3,28% versus 4,31%).

Prasugrel werd geassocieerd met een 50% reductie van stenttrombose gedurende de follow-upperiode van 15 maanden. De reductie in stenttrombose met prasugrel werd zowel vroeg als na 30 dagen waargenomen, bij zowel gewone metalen stents als bij drug-eluting stents.

In een analyse van patiënten die een ischemische voorval overleefden, werd prasugrel geassocieerd met een reductie van de incidentie van daaropvolgende primaire eindpunten (7,8% voor prasugrel versus 11,9% voor clopidogrel).

Hoewel er met prasugrel een toename van bloedingen was, viel een analyse van het samengestelde eindpunt van overlijden ongeacht oorzaak, niet-fataal myocardinfarct, niet-fataal CVA en niet-CABG-gerelateerde ernstige bloeding volgens TIMI-criteria uit in het voordeel van prasugrel vergeleken met clopidogrel (hazard ratio 0,87; 95% CI 0,79-0,95; $p=0,004$). In TRITON waren er op elke 1000 met prasugrel behandelde patiënten 22 patiënten minder met een myocardinfarct en 5 meer met niet-CABG-gerelateerde ernstige bloedingen volgens TIMI-criteria, vergeleken met patiënten die met clopidogrel werden behandeld.

Resultaten van een studie naar de farmacodynamiek/farmacogenomica bij 720 Aziatische ACS PCI-patiënten toonden aan dat met prasugrel, vergeleken met clopidogrel, hogere niveaus van bloedplaatjesremming worden bereikt en dat een oplaaddosis van 60 mg prasugrel en een onderhoudsdosis van 10 mg prasugrel een geschikt doseringsschema is bij Aziaten die ten minste 60 kg wegen en jonger zijn dan 75 jaar (zie rubriek 4.2).

In een 30 maanden durende studie (TRILOGY-ACS) bij 9326 ACS-patiënten met IAP/NSTEMI, die medicamenteus werden behandeld zonder revascularisatie (niet geregistreerde indicatie), reduceerde prasugrel vergeleken met clopidogrel de frequentie van het samengestelde eindpunt dood door cardiovasculaire oorzaak, myocardinfarct of beroerte niet significant. Het percentage ernstige bloedingen volgens TIMI-criteria (waaronder levensbedreigend, fataal en ICH) was gelijk bij de met prasugrel en de met clopidogrel behandelde patiënten. Patiënten ≥ 75 jaar of lichter dan 60 kg ($n=3022$) werden gerandomiseerd naar 5 mg prasugrel. Zoals bij de < 75 jaar en ≥ 60 kg patiënten behandeld met 10 mg prasugrel, was er geen verschil in CV-uitkomsten tussen 5 mg prasugrel en 75 mg clopidogrel.

**PRASUGREL TEVA 5 MG
PRASUGREL TEVA 10 MG
filmomhulde tabletten**

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

1.3.1 : Productinformatie

Datum : 26 juli 2022

Bladzijde : 17

Percentages ernstige bloedingen waren gelijk bij patiënten die werden behandeld met 5 mg prasugrel en patiënten die werden behandeld met 75 mg clopidogrel. Prasugrel 5 mg veroorzaakte een groter anti-plaatjeseffect dan clopidogrel 75 mg. Prasugrel dient met voorzichtigheid te worden gebruikt bij patiënten ≥ 75 jaar en bij patiënten lichter dan 60 kg (zie rubrieken 4.2, 4.4 en 4.8).

In een 30-dagen durende studie (ACCOAST) bij 4033 NSTEMI-patiënten met verhoogd troponine met een geplande coronaire angiografie gevolgd door PCI binnen 2 tot 48 uur na randomisatie, hadden personen die gemiddeld 4 uur vóór coronaire angiografie een oplaaddosis van 30 mg prasugrel kregen gevolgd door een oplaaddosis van 30 mg ten tijde van PCI (n=2037), een verhoogd risico op een niet-CABG gerelateerde peri-procedurele bloeding, en hadden geen additioneel voordeel in vergelijking met patiënten die een oplaaddosis van 60 mg kregen op het moment van PCI (n=1996). Met name verlaagde prasugrel niet de frequentie van het samengesteld eindpunt van cardiovasculair (CV) overlijden, myocard infarct (MI), beroerte, urgente re-vascularisatie (UR) of bailout therapie van glycoproteïne (GP) IIb/IIIa remmers binnen 7 dagen na de randomisatie, bij personen die prasugrel kregen voorafgaand aan coronaire angiografie in vergelijking met patiënten die de volledige oplaaddosis prasugrel ten tijde van PCI kregen. Voor wat betreft de veiligheidsdoelen was het aantal ernstige bloedingen volgens TIMI-criteria (CABG en niet-CABG gerelateerd) binnen 7 dagen na randomisatie bij alle behandelde personen significant hoger bij personen die prasugrel kregen voorafgaand aan coronaire angiografie versus patiënten die een volledige oplaaddosis prasugrel kregen ten tijde van PCI. Daarom dient de oplaaddosis bij IAP/NSTEMI patiënten, bij wie coronaire angiografie wordt gedaan binnen 48 uur na opname, gegeven te worden op het moment van PCI (zie rubrieken 4.2, 4.4 en 4.8).

Pediatrische patiënten

In de TADO-studie werd het gebruik van prasugrel (n = 171) versus placebo (n = 170) getest bij patiënten in de leeftijd van 2 tot 18 jaar met sikkelcelanemie, voor de verlaging van vaso-occlusieve crisis in een fase III-studie. In deze studie werd geen enkele van de primaire of secundaire eindpunten bereikt. In het algemeen werden er geen nieuwe veiligheidsbevindingen gevonden voor prasugrel als monotherapie bij deze patiëntengroep.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Prasugrel is een prodrug en wordt *in vivo* snel gemetaboliseerd tot een actieve metaboliet en inactieve metabolieten. De blootstelling aan de actieve metaboliet (AUC) heeft een matige tot lage interindividuele (27%) en intra-individuele (19%) variabiliteit. De farmacokinetiek van prasugrel is vergelijkbaar onder gezonde personen, patiënten met stabiele atherosclerose en patiënten die een percutane coronaire interventie ondergaan.

Absorptie

De absorptie en het metabolisme van prasugrel verloopt snel, de piekplasmaconcentratie (C_{max}) van de actieve metaboliet is in ongeveer 30 minuten bereikt. De blootstelling aan de actieve metaboliet (AUC) neemt binnen het therapeutische doseringsbereik proportioneel toe. In een studie bij gezonde personen had een vet- en calorierijke maaltijd geen invloed op de AUC van de actieve metaboliet, maar C_{max}

**PRASUGREL TEVA 5 MG
PRASUGREL TEVA 10 MG
filmomhulde tabletten**

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

1.3.1 : Productinformatie

Datum : 26 juli 2022

Bladzijde : 18

daalde met 49% en de tijd totdat C_{max} werd bereikt (T_{max}) nam toe van 0,5 tot 1,5 uur. Prasugrel werd in het TRITON-onderzoek toegediend onafhankelijk van de maaltijd. Daarom kan prasugrel onafhankelijk van de maaltijd worden toegediend; niettemin zal de werking van prasugrel het snelst intreden als de oplaaddosis op de nuchtere maag wordt ingenomen (zie rubriek 4.2).

Distributie

De binding van de actieve metaboliet aan humaan serumalbumine (4% gebufferde oplossing) bedroeg 98%.

Biotransformatie

Prasugrel wordt na orale toediening niet in plasma aangetroffen. Het wordt in de darmen snel gehydrolyseerd tot een thiolacton, dat vervolgens wordt omgezet in de actieve metaboliet door een enkele stap in het cytochroom P450-metabolisme, voornamelijk door CYP3A4 en CYP2B6 en in mindere mate door CYP2C9 en CYP2C19. De actieve metaboliet wordt verder gemetaboliseerd tot twee inactieve verbindingen door S-methylering of conjugatie met cysteïne.

Bij gezonde personen, patiënten met stabiele atherosclerose en patiënten met ACS die prasugrel ontvingen, had genetische variatie in CYP3A5, CYP2B6, CYP2C9 of CYP2C19 geen relevant effect op de farmacokinetiek van prasugrel of diens remming van bloedplaatjesaggregatie.

Eliminatie

Ongeveer 68% van de prasugrel-dosis wordt in de urine uitgescheiden en 27% in de feces, als inactieve metabolieten. De actieve metaboliet heeft een eliminatiehalfwaardetijd van ongeveer 7,4 uur (spreiding 2 tot 15 uur).

Farmacokinetische en farmacodynamische relaties bij speciale populaties

Ouderen: In een onderzoek bij gezonde personen in de leeftijd van 20 en 80 jaar, had leeftijd geen significant effect op de farmacokinetiek van prasugrel of diens remming van bloedplaatjesaggregatie. In het grote klinische fase 3-onderzoek was de gemiddelde geschatte blootstelling (AUC) aan het actieve metaboliet bij zeer oude patiënten (≥ 75 jaar) 19% hoger vergeleken met personen < 75 jaar. Prasugrel dient met voorzichtigheid te worden gebruikt bij patiënten ≥ 75 jaar vanwege het mogelijke risico op bloedingen bij deze populatie (zie rubrieken 4.2 en 4.4). In een studie bij personen met stabiele atherosclerose was de gemiddelde AUC van de actieve metaboliet bij patiënten ≥ 75 jaar die 5 mg prasugrel innamen ongeveer de helft van die bij patiënten < 65 jaar die 10mg prasugrel innamen. De remmende werking op de bloedplaatjesaggregatie bij 5 mg was gereduceerd, maar niet inferieur ten opzichte van 10 mg.

Leverinsufficiëntie: Er is geen dosisaanpassing noodzakelijk bij patiënten met een lichte tot matige leverinsufficiëntie (Child_Pugh-klasse A en B). De farmacokinetiek van prasugrel en diens remming van bloedplaatjesaggregatie waren bij personen met een lichte tot matige leverinsufficiëntie vergelijkbaar met die van gezonde personen. Farmacokinetiek en farmacodynamiek van prasugrel zijn niet onderzocht bij patiënten met een ernstige leverinsufficiëntie. Prasugrel mag niet worden gebruikt bij patiënten met een ernstige leverinsufficiëntie (zie rubriek 4.3).

**PRASUGREL TEVA 5 MG
PRASUGREL TEVA 10 MG
filmomhulde tabletten**

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

1.3.1 : Productinformatie

Datum : 26 juli 2022

Bladzijde : 19

Nierinsufficiëntie: Er is geen dosisaanpassing noodzakelijk bij patiënten met nierinsufficiëntie, onder wie patiënten met terminale nierinsufficiëntie. De farmacokinetiek van prasugrel en diens remming van bloedplaatjesaggregatie waren gelijkwaardig bij patiënten met een matige nierinsufficiëntie (GFR 30-50 ml/min/1,73 m²) en gezonde proefpersonen. De door prasugrel gemedieerde remming van bloedplaatjesaggregatie was ook gelijkwaardig bij patiënten met terminale nierinsufficiëntie die hemodialyse nodig hadden, vergeleken met gezonde personen, hoewel C_{max} en de AUC van de actieve metaboliet bij patiënten met terminale nierinsufficiëntie met respectievelijk 51% en 42% daalden.

Lichaamsgewicht: De gemiddelde blootstelling (AUC) aan de actieve metaboliet van prasugrel is ongeveer 30 tot 40% hoger bij gezonde personen en patiënten met een lichaamsgewicht <60 kg vergeleken met die van ≥60 kg. Prasugrel dient met voorzichtigheid te worden gebruikt bij patiënten met een lichaamsgewicht <60 kg vanwege het mogelijke risico op bloedingen bij deze populatie (zie rubriek 4.4). In een studie bij personen met stabiele atherosclerose was de gemiddelde AUC van de actieve metaboliet bij patiënten <60 kg die 5 mg prasugrel innamen 38% lager dan bij patiënten van ≥60 kg die 10mg prasugrel innamen. De remmende werking op de bloedplaatjesaggregatie bij 5 mg was gelijk aan die van 10 mg.

Etniciteit: In klinisch farmacologisch onderzoek was de AUC van de actieve metaboliet na aanpassing voor het lichaamsgewicht bij Chinese, Japanse en Koreaanse personen ongeveer 19% hoger dan bij blanke personen, hoofdzakelijk in verband met de hogere blootstelling bij Aziatische personen <60 kg. Er is geen verschil in blootstelling tussen Chinese, Japanse en Koreaanse personen. Blootstelling van personen van Afrikaanse en Latijns-Amerikaanse afkomst is vergelijkbaar met die van blanken. Er wordt geen dosisaanpassing aanbevolen uitsluitend op grond van etniciteit.

Geslacht: Bij gezonde personen en patiënten is de farmacokinetiek van prasugrel vergelijkbaar tussen mannen en vrouwen.

Pediatrische patiënten: Farmacokinetiek en farmacodynamiek van prasugrel zijn niet onderzocht in een pediatrische populatie (zie rubriek 4.2).

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Niet-klinische gegevens duiden niet op een speciaal risico voor mensen. Deze gegevens zijn afkomstig van conventioneel onderzoek op het gebied van veiligheidsfarmacologie, toxiciteit bij herhaalde dosering, genotoxiciteit, carcinogeen potentieel, reproductie- en ontwikkelingstoxiciteit. Effecten in niet-klinische onderzoeken werden uitsluitend waargenomen na blootstellingen die geacht worden beduidend hoger te liggen dan het maximale niveau waaraan de mens wordt blootgesteld, zodat deze weinig relevant zijn voor klinische doeleinden.

Toxicologisch onderzoek naar de embryo-foetale ontwikkeling bij ratten en konijnen werden geen misvormingen waargenomen als gevolg van prasugrel. Bij een zeer hoge dosis (>240-maal de aanbevolen dagelijkse onderhoudsdosis bij de mens op basis van mg/m²) die effect had op het

**PRASUGREL TEVA 5 MG
PRASUGREL TEVA 10 MG
filmomhulde tabletten**

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

1.3.1 : Productinformatie

Datum : 26 juli 2022

Bladzijde : 20

lichaamsgewicht en/of de voedselconsumptie van het moederdier, trad een lichte daling van het lichaamsgewicht van de jongen (ten opzichte van een controlegroep) op. Bij pre- en postnataal onderzoek bij ratten had behandeling van het moederdier geen effect op de ontwikkeling van het gedrag of het voortplantingsstelsel van de jongen bij doses van maximaal 240-maal de aanbevolen dagelijkse humane onderhoudsdosis (op basis van mg/m²).

In een tweejarig onderzoek bij ratten met blootstellingen aan prasugrel tot meer dan 75-maal de aanbevolen therapeutische blootstelling bij de mens (gebaseerd op plasmablootstelling aan de actieve en belangrijkste circulerende humane metabolieten) werden geen aan de verbinding gerelateerde tumoren waargenomen. Er was sprake van een verhoogde incidentie van tumoren (hepatocellulair adenoom) bij muizen die twee jaar waren blootgesteld aan hoge doses (>75-maal de blootstelling bij de mens), maar dit effect werd ondergeschikt geacht aan prasugrel geïnduceerde enzyminductie. Het verband tussen levertumoren en geneesmiddelgeïnduceerde enzyminductie bij knaagdieren is in de literatuur goed gedocumenteerd. De toename van levertumoren bij muizen na toediening van prasugrel wordt niet als een relevant risico voor de mens beschouwd.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Tabletkern:

Microkristallijne cellulose

Mannitol (E421)

Hypromellose (E464)

Laag-gesubstitueerde hydroxypropyl cellulose

Glycerol dibehenaat

Sucrosestearaat

Filmomhulling (5mg):

Polyvinyl alcohol-deel gehydroliseerd

Titaniumdioxide (E171)

Macrogol 3350

Talk

IJzeroxide geel (E172)

IJzeroxide rood (E172)

IJzeroxide zwart (E172)

Filmomhulling (10mg):

Polyvinyl alcohol-deel gehydroliseerd

Titaniumdioxide (E171)

Macrogol 3350

Talk

**PRASUGREL TEVA 5 MG
PRASUGREL TEVA 10 MG
filmomhulde tabletten**

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

Datum : 26 juli 2022

1.3.1 : Productinformatie

Bladzijde : 21

IJzeroxide geel (E172)

IJzeroxide rood (E172)

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

2 jaar

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 25°C.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Prasugrel Teva 5 mg, filmomhulde tabletten zijn verpakt in OPA/Alu/PVC-Aluminium blisterverpakkingen of eenheidsafleververpakkingen (EAV) van 10, 14, 28, 28x1, 30, 30x1, 56, 84, 90x1 of 98 filmomhulde tabletten.

Prasugrel Teva 5 mg, filmomhulde tabletten zijn verpakt in OPA/Alu/PE+droogmiddel-Aluminium/PE blisterverpakkingen of eenheidsafleververpakkingen (EAV) van 10, 14, 28, 28x1, 30, 30x1, 56, 84, 90x1 of 98 filmomhulde tabletten.

Prasugrel Teva 10 mg, filmomhulde tabletten zijn verpakt in OPA/Alu/PVC-Aluminium blisterverpakkingen of eenheidsafleververpakkingen (EAV) van 10, 14, 28, 28x1, 30, 30x1, 56, 84, 90, 90x1 of 98 filmomhulde tabletten.

Prasugrel Teva 10 mg, filmomhulde tabletten zijn verpakt in OPA/Alu/PE+droogmiddel-Aluminium/PE blisterverpakkingen of eenheidsafleververpakkingen (EAV) van 10, 14, 28, 28x1, 30, 30x1, 56, 84, 90, 90x1 of 98 filmomhulde tabletten.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Geen bijzondere vereisten.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Teva B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem

**PRASUGREL TEVA 5 MG
PRASUGREL TEVA 10 MG
filmomhulde tabletten**

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

1.3.1 : Productinformatie

Datum : 26 juli 2022

Bladzijde : 22

Nederland

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

RVG 120774, filmomhulde tabletten 5 mg

RVG 120781, filmomhulde tabletten 10 mg

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 24 juli 2018

Datum van laatste verlenging: 9 februari 2023

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft rubriek 9: 25 juli 2022

0722.5v.AV