

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Prasugrel Vivanta 5 mg filmomhulde tabletten
Prasugrel Vivanta 10 mg filmomhulde tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Prasugrel Vivanta 5 mg:

Elke tablet bevat 5,49 mg prasugrelhydrochloride overeenkomend met 5 mg prasugrel.

Hulpstof(fen) met bekend effect

Elke tablet bevat 0,8 mg lactosemonohydraat.

Prasugrel Vivanta 10 mg:

Elke tablet bevat 10,98 mg prasugrelhydrochloride overeenkomend met 10 mg prasugrel.

Hulpstof(fen) met bekend effect

Elke tablet bevat 1,6 mg lactosemonohydraat.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tablet

Prasugrel Vivanta 5 mg:

Geel gekleurde, ovale, biconvexe filmomhulde tabletten met de inscriptie "5" aan de ene zijde en "M" aan de andere zijde.

Prasugrel Vivanta 10 mg:

Beige gekleurde, ovale, biconvexe filmomhulde tabletten met de inscriptie "10" aan de ene zijde en "M" aan de andere zijde.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Prasugrel Vivanta, 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 [UA], myocardinfarct zonder ST-elevatie [NSTEMI] of myocardinfarct met ST-elevatie [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 moet worden gestart met een eenmalige oplaaddosis van 60 mg en worden voortgezet met 10 mg eenmaal daags. Bij UA/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 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 bloedplaatjesaggregatiemmer, zoals prasugrel, 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 is aan te bevelen, tenzij stopzetting van prasugrel klinisch geïndiceerd is (zie rubrieken 4.4 en 5.1).

Patiënten ≥ 75 jaar

Het gebruik van prasugrel bij patiënten ≥ 75 jaar wordt in het algemeen niet aanbevolen. Als na een zorgvuldige en individuele baten-risicobeoordeling door de voorschrijvende arts (zie rubriek 4.4) een behandeling noodzakelijk is bij patiënten in de leeftijdsgroep ≥ 75 jaar, dan behoort na een oplaaddosis van 60 mg, een lagere onderhoudsdosis van 5 mg te worden voorgeschreven. Patiënten ≥ 75 jaar hebben een verhoogde gevoeligheid op 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 moet worden gestart met een eenmalige oplaaddosis van 60 mg en worden voortgezet in een dosering van 5 mg eenmaal daags. De onderhoudsdosis van 10 mg wordt niet aanbevolen. Reden hiervoor is een verhoogde blootstelling aan de actieve metabooliet van prasugrel en een verhoogd risico op bloedingen bij patiënten met een lichaamsgewicht < 60 kg die eenmaal daags een dosis van 10 mg gebruiken, in vergelijking met patiënten ≥ 60 kg (zie rubrieken 4.4, 4.8 en 5.2).

Nierfunctiestoornis

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

Leverfunctiestoornis

Er is geen dosisaanpassing nodig voor patiënten met een lichte tot matige leverfunctiestoornis (Child Pughklasse A en B) (zie rubriek 5.2). De therapeutische ervaring bij patiënten met een lichte of matige leverfunctiestoornis is beperkt (zie rubriek 4.4). Prasugrel is gecontra-indiceerd bij patiënten met een ernstige leverfunctiestoornis (Child Pughklasse C).

Pediatische patiënten

De veiligheid en werkzaamheid van prasugrel 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 kan met of zonder voedsel worden ingenomen. De werking kan het snelst intreden als de oplaaddosis van 60 mg prasugrel op de nuchtere maag wordt ingenomen (zie rubriek 5.2). De tablet niet breken of 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 leverfunctiestoornis (Child Pughklasse 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 intracraniale 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 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 (bv. 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.

Voor patiënten met een actieve bloeding voor 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 en individuele baten-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 groter risico op bloedingen, waaronder fatale bloedingen, in vergelijking met patiënten < 75 jaar. Als prasugrel wordt 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 een nierfunctiestoornis (waaronder terminale nierinsufficiëntie) en patiënten met een matige leverfunctiestoornis is beperkt. Deze patiënten hebben mogelijk een verhoogd bloedingsrisico. Daarom is voorzichtigheid geboden wanneer prasugrel bij deze patiënten wordt gebruikt.

Patiënten moeten erover worden geïnformeerd dat het bij gebruik van prasugrel (in combinatie met ASA) langer dan normaal 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 oplaaddosering prasugrel die gemiddeld 4 uur vóór de coronaire angiografie werd gegeven, een verhoogd risico op kleine en ernstige periprocedurele bloedingen in vergelijking met een oplaaddosering prasugrel ten tijde van PCI. Daarom dient bij UA/NSTEMI patiënten, waarbij de 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 moet worden geadviseerd 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 (3-voudig) en ernst van bloedingen verhoogd zijn (zie rubriek 4.8). De voordelen en risico's van prasugrel dienen zorgvuldig te worden afgewogen bij patiënten bij wie de coronaire anatomie niet is vastgesteld en urgente CABG tot de mogelijkheden behoort.

Overgevoeligheid, waaronder angio-oedeem

Overgevoelighedsreacties waaronder angio-oedeem zijn gerapporteerd bij patiënten die prasugrel kregen, waaronder patiënten met een voorgeschiedenis van overgevoeligheid voor clopidogrel. Geadviseerd wordt patiënten van wie bekend is dat ze een allergie hebben voor thienopyridines te monitoren op klachten van overgevoeligheid (zie rubriek 4.8).

Trombotische trombocytopenische purpura (TTP)

Er zijn gevallen van TTP 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).

Lactose

Patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen als galactose-intolerantie, algehele lactasedeficiëntie of glucose-galactose malabsorptie, dienen dit geneesmiddel niet te gebruiken.

Natrium

Dit middel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per tablet, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Warfarine:

gelijktijdige toediening van prasugrel en andere cumarinederivaten dan warfarine is niet onderzocht. Vanwege de kans op een verhoogd bloedingsrisico is voorzichtigheid geboden wanneer warfarine (of andere cumarinederivaten) en prasugrel gelijktijdig 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 is voorzichtigheid geboden wanneer chronisch gebruikte NSAID's (waaronder COX-2-remmers) en prasugrel gelijktijdig worden toegediend (zie rubriek 4.4).

Prasugrel kan wel gelijktijdig worden toegediend met geneesmiddelen die door cytochroom P450-enzymen (waaronder statinen) worden gemetaboliseerd, of met geneesmiddelen die inductoren of remmers van cytochroom P450-enzymen zijn. Ook kan prasugrel 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 laagmoleculairgewicht heparine, 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 er kans is op een farmacodynamische interactie met ASA die leidt tot een verhoogd bloedingsrisico, 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 heparine op stollingsmetingen. Beide geneesmiddelen kunnen daarom gelijktijdig worden toegediend. Een verhoogd bloedingsrisico is mogelijk wanneer prasugrel gelijktijdig met heparine wordt toegediend.

Statinen:

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

Geneesmiddelen die de pH in de maag verhogen:

Dagelijkse 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 oplaad-dosis 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 wel de C_{max} met 34% tot 46%. Daarom is het niet te verwachten dat CYP3A-remmers als 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.

Door CYP2C9 gemetaboliseerde geneesmiddelen:

Prasugrel remt CYP2C9 niet, omdat het geen invloed heeft op de farmacokinetiek van S-warfarine. Vanwege de kans op een verhoogd bloedingsrisico is voorzichtigheid geboden wanneer warfarine en prasugrel gelijktijdig worden toegediend (zie rubriek 4.4).

Door CYP2B6 gemetaboliseerde geneesmiddelen:

Prasugrel is een zwakke remmer van CYP2B6. Bij gezonde proefpersonen verlaagde prasugrel de blootstelling aan hydroxybupropion, een door CYP2B6 gemedieerde metaboliet van bupropion, met 23%. Klinisch gezien is dit effect waarschijnlijk alleen een punt van zorg wanneer prasugrel gelijktijdig wordt toegediend met geneesmiddelen waarvoor CYP2B6 de enige metabole route is en die een smal therapeutisch bereik hebben (bv. cyclofosfamide, efavirenz).

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

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

Zwangerschap

Dierexperimenteel onderzoek wijst uit dat er geen directe schadelijke effecten voor de zwangerschap zijn, ontwikkeling van de embryo/de foetus, de bevalling of de postnatale ontwikkeling (zie rubriek 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 overgaat in de moedermelk. Uit experimenteel onderzoek bij dieren is gebleken dat prasugrel in de moedermelk wordt uitgescheiden. Het gebruik van prasugrel tijdens het geven 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 van 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 maand (5802 patiënten werden langer dan 6 maanden behandeld, 4136 patiënten langer dan 1 jaar). 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 bypassoperatie (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 proefpersonen die met prasugrel werden behandeld in vergelijking met clopidogrel in de populaties UA/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		UA/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 gepaard gaat met een hemoglobinedaling van ≥ 5 g/dl.

^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=intracraniële bloeding.

^f Klinisch manifeste bloeding die gepaard gaat 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)

^a 10 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=13914)**	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)

^a 10 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 en kleine bloedingen volgens de TIMI-criteria 3,6% voor prasugrel en 2,8% voor clopidogrel; de 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 proefpersonen die met prasugrel werden behandeld, hield aan tot 7 dagen na de laatste dosis van het onderzoeksmiddel. Bij patiënten die binnen 3 dagen voorafgaand aan de CABG thienopyridine 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, werd in de percentages CABG-gerelateerde bloedingen geen verschil tussen de behandelgroepen waargenomen (zie rubriek 4.4).

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 tussen 2-48 uur na randomisatie, hadden patiënten die een oplaaddosis van 30 mg prasugrel gemiddeld 4 uur vóór coronaire angiografie ontvingen gevolgd door een 30 mg oplaaddosis ten tijde van PCI een verhoogd risico op een niet-CABG-gerelateerde periprocedurele bloeding. Zij hadden daarnaast geen additioneel voordeel vergeleken bij 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 ook andere standaardtherapieën toegepast. Het klinische studie protocol voorzag voor alle patiënten aspirine en een dagelijkse onderhoudsdosis van prasugrel.

^b Elke intracraniele bloeding of elke klinisch manifeste bloeding die gepaard gaat met een hemoglobinedaling van ≥ 5 g/dl.

^c 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.

^d ICH=intracraniele bloeding.

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

Samenvatting van de bijwerkingen in tabelvorm

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

zeer vaak ($\geq 1/10$);

vaak ($\geq 1/100$ tot $< 1/10$);

soms ($\geq 1/1.000$ tot $< 1/100$);

zelden ($\geq 1/10.000$ tot $< 1/1.000$);

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-lymfestelselaandoeningen en</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 en</i>	Epistaxis	Hemoptoë		
<i>Maagdarmstelselaandoeningen</i>	Gastro-intestinale bloeding	Retroperitoneale bloeding Rectale bloeding Haematochezia Gingivale bloeding		
<i>Huid-onderhuidaandoeningen en</i>	Huiduitslag Ecchymose			
<i>Nier-urine- en urinewegaandoeningen en</i>	Hematurie			
<i>Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen</i>	Hematoom op punctieplaats Bloeding op punctieplaats			
<i>Letsels, intoxicaties en verrichtingscomplicaties en</i>	Contusie	Postprocedurele bloeding	Subcutaan hematoom	

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=intracraniale 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 metabooliet 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 proefpersonen en patiënten met stabiele atherosclerose na 1 uur ten minste 50% remming van de bloedplaatjesaggregatie bereikte. De door prasugrel gemedieerde remming van de bloedplaatjesaggregatie vertoont zowel met 5 µM als met 20 µM ADP een lage variabiliteit tussen proefpersonen (9%) en binnen proefpersonen (12%). De gemiddelde steady-state-remming van de bloedplaatjesaggregatie was respectievelijk 74% en 69% voor 5 µM ADP en 20 µM 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 proefpersonen 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 bij steady-state in 5 dagen.

Switchdata: na toediening van 75 mg clopidogrel eenmaal daags gedurende 10 dagen werden 40 gezonde proefpersonen overgezet op prasugrel 10 mg eenmaal daags met of zonder een oplaaddosis van 60 mg. Met prasugrel werd een vergelijkbare of hogere remming van de bloedplaatjesaggregatie waargenomen. 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 proefpersonen met ACS gedurende 14 dagen behandeld met ofwel prasugrel 10 mg eenmaal daags of clopidogrel 150 mg eenmaal daags, waarna ze gedurende nog eens 14 dagen werden overgezet op clopidogrel 150 mg of prasugrel 10 mg. 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 van 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 (prasugrel) vergeleken met clopidogrel, waarbij beide middelen in combinatie met ASA en andere standaardtherapieën werden toegediend. TRITON was een multicentrisch, internationaal, gerandomiseerd, dubbelblind, in parallelle groepen uitgevoerd onderzoek onder 13.608 patiënten. De patiënten hadden ACS met matige tot ernstige UA, NSTEMI of STEMI en werden behandeld met PCI.

Patiënten met UA/NSTEMI binnen 72 uur na optreden van 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 van 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 katheterisatielab had verlaten.

Patiënten die waren gerandomiseerd om prasugrel (oplaaddosis van 60 mg gevolgd door 10 mg eenmaal daags) of clopidogrel (oplaaddosis 300 mg gevolgd door 75 mg eenmaal daags) te ontvangen, werden gedurende de mediaan van 14,5 maand (maximaal 15 maanden met een followup van minimaal 6 maanden) behandeld. 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 antitrombines (heparine, laagmoleculairgewichtheparine, 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 UA/NSTEMI- en STEMI-cohorten) kwam overeen met de aangetoonde statistische superioriteit van prasugrel versus clopidogrel in de UA/NSTEMI-cohort ($p < 0,05$).

Alle ACS'en-populatie:

Prasugrel vertoonde ten opzichte van clopidogrel een superieure werkzaamheid in de reductie 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 van prasugrel waren niet afhankelijk van het gebruik van andere acute en langdurige cardiovasculaire therapieën, zoals heparine/laagmoleculairgewichtheparine, bivalirudine, intraveneuze GPIIb/IIIa-remmers, lipidenverlagende geneesmiddelen, bètablokkers en angiotensineconverteerend-enzymremmers. De werkzaamheid van prasugrel was niet afhankelijk 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 was de incidentie van CV overlijden, niet-fataal MI of niet-fataal CVA bij gebruik van prasugrel lager dan bij gebruik van clopidogrel, ongeacht uitgangskennmerken als leeftijd, geslacht, lichaamsgewicht, geografische regio, gebruik van GPIIb/IIIa-remmers en stenttype. Het voordeel was voornamelijk toe te schrijven aan een significante afname van niet-fataal MI (zie tabel 3). Bij proefpersonen met diabetes trad een significante reductie 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 baten van prasugrel meer duidelijk zijn, is de patiënt met diabetes, STEMI, een hoger risico van stent trombose of terugkomende complicaties.

Bij patiënten met een voorgeschiedenis van TIA of een voorgeschiedenis van ischemisch CVA meer dan 3 maanden voor de prasugreltherapie was er geen reductie 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% CI)	p-waarde
Alle ACS'en	(N=6813) %	(N=6795) %	0,812 (0,732-0,902)	< 0,001
Primaire samengestelde uitkomst Cardiovasculair (CV) overlijden, niet-fataal MI of niet-fataal CVA	9,4	11,5		
Primaire afzonderlijke uitkomst				
CV overlijden	2,0	2,2	0,886 (0,7011,118)	0,307
Niet-fataal MI	7,0	9,1	0,757 (0,6720,853)	< 0,001
Niet-fataal CVA	0,9	0,9	1,016 (0,7121,451)	0,930
UA/NSTEMI	(N= 5044) %	(N=5030) %		
Primaire samengestelde uitkomst				
CV overlijden, niet-fataal MI of nietfataal CVA	9,3	11,2	0,820 (0,7260,927)	0,002
CV overlijden	1,8	1,8	0,979 (0,7321,309)	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 (0,6331,513)	0,922
STEMI	(N= 1769) %	(N=1765) %		
Primaire samengestelde uitkomst				
CV overlijden, niet-fataal MI of nietfataal CVA	9,8	12,2	0,793 (0,6490,968)	0,019
CV overlijden	2,4	3,3	0,738 (0,4971,094)	0,129
Niet-fataal MI	6,7	8,8	0,746 (0,5880,948)	0,016
Niet-fataal CVA	1,2	1,1	1,097 (0,5902,040)	0,770

In de Alle ACS'en-populatie liet analyse van elk van de secundaire eindpunten een significant voordeel ($p < 0,001$) van prasugrel versus clopidogrel zien. 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 onderzoekseinde (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 liet geen significant verschil zien tussen prasugrel en clopidogrel in de Alle ACS'enpopulatie (2,76% versus 2,90%) in de UA/NSTEMI populatie (2,58% versus 2,41%) en in de STEMI populatie (3,28% versus 4,31%).

Prasugrel ging gepaard 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, en zowel bij gewone metalen stents als bij drug-eluting stents.

In een analyse van patiënten die een ischemische voorval overleefden, ging prasugrel gepaard 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, in vergelijking met patiënten die met clopidogrel werden behandeld.

Resultaten van een farmacodynamische/farmacogenomische studie bij 720 Aziatische ACS PCI-patiënten toonde 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 goed 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 UA/NSTEMI, die medicamenteus werden behandeld zonder revascularisatie (niet geregistreerde indicatie), reduceerde prasugrel vergeleken met clopidogrel niet significant de frequentie van het samengestelde eindpunt dood door cardiovasculaire oorzaak, myocardinfarct of beroerte. Het percentage ernstige bloedingen volgens TIMI-criteria (waaronder levensbedreigend, fataal en ICH) was gelijk in 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 met 10 mg prasugrel behandelde patiënten < 75 jaar en ≥ 60 kg, was er geen verschil in CV-uitkomsten tussen 5 mg prasugrel en 75 mg clopidogrel. Het percentage ernstige bloedingen was gelijk in de patiënten behandeld met 5 mg prasugrel en de patiënten behandeld met 75 mg clopidogrel. Prasugrel 5 mg veroorzaakte een groter anti-plaatjeseffect dan clopidogrel 75 mg. Prasugrel dient voorzichtig gebruikt te worden 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 troponinemet een geplande coronaire angiografie gevolgd door PCI binnen 2 – 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 periprocedurele bloeding. Daarnaast hadden zij geen additioneel voordeel in vergelijking met patiënten die een oplaaddosis van 60 mg kregen op het moment van PCI ($n=1996$). Met name de frequentie van het samengesteld eindpunt van cardiovasculair (CV) overlijden, myocard infarct (MI), beroerte, urgente revascularisatie (UR) of bailout therapie van glycoproteïne (GP) IIb/IIIa remmers binnen 7 dagen na de randomisatie was niet significant verlaagd bij personen die een oplaaddosis van prasugrel kregen voorafgaand aan coronaire angiografie in vergelijking met patiënten die de volledige oplaaddosis prasugrel van 60 mg kregen ten tijde van PCI.

Dit terwijl de belangrijkste veiligheidsuitkomst van de studie, het aantal ernstige bloedingen volgens TIMI-criteria (CABG en niet-CABG gerelateerd) binnen 7 dagen na randomisatie bij alle behandelde personen significant hoger was 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 UA/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 prasugrel (n=171) getest tegen placebo (n=170) bij patiënten met sikkelcelanemie, in de leeftijd van 2 tot 18 jaar, voor de reductie van de vaso-occlusieve crisis in een fase III-studie. Geen enkel primair of secundair eindpunt werd bereikt in de studie. Er werden in het algemeen 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) vertoont een matige tot lage variabiliteit, zowel tussen proefpersonen (27%) als binnen proefpersonen (19%). De farmacokinetiek van prasugrel is vergelijkbaar bij gezonde proefpersonen, patiënten met stabiele atherosclerose en patiënten die een percutane coronaire interventie ondergaan.

Absorptie

De absorptie en het metabolisme van prasugrel verlopen snel en de piekplasmaconcentratie (C_{max}) van de actieve metaboliet wordt in ongeveer 30 minuten bereikt. De blootstelling aan de actieve metaboliet (AUC) neemt binnen het therapeutische doseringsbereik proportioneel toe. In een onderzoek onder gezonde proefpersonen had een vet- en calorierijke maaltijd geen invloed op de AUC van de actieve metaboliet, maar C_{max} 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 zonder rekening te houden met de voeding. Daarom kan prasugrel worden toegediend zonder rekening te houden met de voeding; niettemin kan 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 door S-methylering of conjugatie aan cysteine verder gemetaboliseerd tot twee inactieve verbindingen.

Bij gezonde proefpersonen, 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 de remming van de bloedplaatjesaggregatie door prasugrel.

Eliminatie

Ongeveer 68% van de prasugreldosis 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 eigenschappen speciale populaties

Ouderen:

in een onderzoek onder gezonde proefpersonen tussen de 20 en 80 jaar had leeftijd geen significant effect op de farmacokinetiek van prasugrel of de remming van de bloedplaatjesaggregatie door prasugrel. 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 dan bij proefpersonen < 75 jaar. Prasugrel dient voorzichtig 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 gebruikten ongeveer de helft van die bij patiënten < 65 jaar die 10 mg prasugrel gebruikten. Het antiplaatjeseffect bij 5 mg was gereduceerd, maar niet inferieur vergeleken met 10 mg.

Leverfunctiestoornis:

er is geen dosisaanpassing nodig voor patiënten met een lichte tot matige leverfunctiestoornis (Child Pughklasse A en B). De farmacokinetiek van prasugrel en de remming van de bloedplaatjesaggregatie door prasugrel waren bij proefpersonen met een lichte tot matige leverfunctiestoornis vergelijkbaar met die bij gezonde proefpersonen. De farmacokinetiek en farmacodynamiek van prasugrel zijn niet onderzocht bij patiënten met een ernstige leverfunctiestoornis. Prasugrel mag niet worden gebruikt bij patiënten met een ernstige leverfunctiestoornis (zie rubriek 4.3).

Nierfunctiestoornis:

er is geen dosisaanpassing nodig voor patiënten met een nierfunctiestoornis, onder wie patiënten met terminale nierinsufficiëntie. De farmacokinetiek van prasugrel en de remming van de bloedplaatjesaggregatie door prasugrel waren bij patiënten met een matige nierfunctiestoornis (GFR 30-50 ml/min/1,73 m²) en gezonde proefpersonen vergelijkbaar. Ook bij patiënten met terminale nierinsufficiëntie die hemodialyse nodig hadden, was de door prasugrel gemedieerde remming van de bloedplaatjesaggregatie vergelijkbaar met die bij gezonde proefpersonen, 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 bij gezonde proefpersonen en patiënten met een lichaamsgewicht < 60 kg ongeveer 30 tot 40% hoger dan bij gezonde proefpersonen en patiënten ≥ 60 kg. Prasugrel dient voorzichtig 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 gebruikten 38% lager dan bij patiënten ≥ 60 kg die 10 mg prasugrel gebruikten. Het antiplaatjeseffect bij 5 mg was gelijk aan dat 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 proefpersonen ongeveer 19% hoger dan bij blanke proefpersonen, hoofdzakelijk in verband met de hogere blootstelling bij Aziatische proefpersonen < 60 kg. Er is geen verschil in blootstelling tussen Chinese, Japanse en Koreaanse proefpersonen. Blootstelling bij proefpersonen van Afrikaanse en Latijns-Amerikaanse afkomst is vergelijkbaar met die bij blanken. Er wordt geen dosisaanpassing aanbevolen uitsluitend op grond van etniciteit.

Geslacht:

de farmacokinetiek van prasugrel is bij mannen en vrouwen (zowel gezonde proefpersonen als patiënten) vergelijkbaar.

Pediatrische patiënten:

de farmacokinetiek en farmacodynamiek van prasugrel zijn niet onderzocht in een pediatriese 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, reproductietoxiciteit.

Effecten bij niet-klinische onderzoeken werden uitsluitend waargenomen na blootstelling die geacht wordt 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 embryofetale ontwikkeling bij ratten en konijnen leverde geen aanwijzingen op voor misvormingen als gevolg van prasugrel. Bij een zeer hoge dosis (> 240 maal de aanbevolen dagelijkse humane onderhoudsdosis op basis van mg/m²) die effect had op het lichaamsgewicht en/of de voedselconsumptie van het moederdier, was sprake van een lichte daling van het lichaamsgewicht van de jongen (ten opzichte van een controlegroep). 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 blootstelling aan prasugrel tot meer dan 75 maal de aanbevolen therapeutische blootstelling bij de mens (op basis van 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 humane blootstelling), maar dit effect werd ondergeschikt geacht aan de door prasugrel geïnduceerde enzyminductie. Het verband tussen levertumoren en geneesmiddelgeïnduceerde enzyminductie bij knaagdieren is in de literatuur goed gedocumenteerd. De toename van het aantal 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)

Croscarmellose natrium

Hypromellose (E464)

Magnesiumstearaat

Filmomhulling:

Prasugrel Vivanta 5 mg:

Opadry II Yellow 32K520105, bevattend:

Lactosemonohydraat

Hpmc 2910/hypromellose

Titaandioxide (E171)

Triacetine (E1518)

IJzeroxide geel (E172)

Talk

Prasugrel Vivanta 10 mg:
Opadry II Beige 32K570012 bevattend:
Lactosemonohydraat
HPMC 2910/hypromellose
Titaandioxide (E171)
Triacetine (E1518)
IJzeroxide rood (E172)
IJzeroxide geel (E172)
Talk

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

OPA/Alu/droogmiddel PE-Alu/PE blisterverpakkingen in doosjes van 14, 28, 30, 30 (x1), 56, 84, 90 (x1) en 98 tabletten.

Het is mogelijk dat niet alle genoemde verpakkingsgrootten in de handel worden gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Geen bijzondere vereisten.

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

Vivanta Generics s.r.o.
Třtinová 260/1, Čakovice
19600 Praag 9
Tsjechië.

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

Prasugrel Vivanta 5 mg filmomhulde tabletten: RVG 126065
Prasugrel Vivanta 10 mg filmomhulde tabletten: RVG 126066

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 15 april 2021

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatst gedeeltelijke wijziging betreft de rubrieken 2 en 6.4: 31 juli 2023.