

## **ANHANG I**

### **ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS**

## 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Prasugrel Mylan 5 mg Filmtabletten  
Prasugrel Mylan 10 mg Filmtabletten

## 2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

*Prasugrel Mylan 5 mg:*

Jede Tablette enthält Prasugrelbesilat äquivalent zu 5 mg Prasugrel.

*Prasugrel Mylan 10 mg:*

Jede Tablette enthält Prasugrelbesilat äquivalent zu 10 mg Prasugrel.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung

Jede Tablette enthält 0,016 mg Gelborange-S-Aluminiumsalz (E 110).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

## 3. DARREICHUNGSFORM

Filmtablette (Tablette).

*Prasugrel Mylan 5 mg:*

Gelbe, kapselförmige, bikonvexe, 8,15 mm x 4,15 mm große Filmtablette mit der Prägung „PH3“ auf der einen Seite und „M“ auf der anderen Seite.

*Prasugrel Mylan 10 mg:*

Beige, kapselförmige bikonvexe, 11,15 mm x 5,15 mm große Filmtablette mit der Prägung „PH4“ auf der einen Seite und „M“ auf der anderen Seite.

## 4. KLINISCHE ANGABEN

### 4.1 Anwendungsgebiete

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

Weitere Informationen siehe Abschnitt 5.1.

### 4.2 Dosierung und Art der Anwendung

#### Dosierung

##### *Erwachsene*

Prasugrel Mylan sollte mit einer einzelnen 60 mg Aufsättigungsdosis begonnen und dann mit einer Erhaltungsdosis von einmal täglich 10 mg fortgesetzt werden. Bei UA/NSTEMI-Patienten, bei denen die Koronarangiographie innerhalb von 48 Stunden nach Krankenhausaufnahme durchgeführt wird, sollte die Aufsättigungsdosis erst zum Zeitpunkt der PCI verabreicht werden (siehe Abschnitte 4.4, 4.8 und 5.1). Patienten, die Prasugrel Mylan einnehmen, müssen außerdem täglich ASS (75 mg bis 325 mg) einnehmen.

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

#### *Patienten $\geq$ 75 Jahre*

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

#### *Patienten mit einem Gewicht $<$ 60 kg*

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

#### *Nierenfunktionsstörung*

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

#### *Leberfunktionsstörung*

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

#### *Kinder und Jugendliche*

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

#### Art der Anwendung

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

### **4.3 Gegenanzeigen**

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

Aktive pathologische Blutung.

Schlaganfall oder transitorische ischämische Attacke (TIA) in der Anamnese.

Schwere Leberfunktionsstörung (Child Pugh Class C).

### **4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung**

#### Blutungsrisiko

In der klinischen Phase-3-Studie (TRITON) waren die Hauptausschlusskriterien: erhöhtes Blutungsrisiko, Anämie, Thrombozytopenie, pathologischer intrakranieller Befund in der Anamnese. Patienten mit akutem Koronarsyndrom, bei denen eine PCI durchgeführt wurde und die mit Prasugrel und ASS behandelt wurden, zeigten ein erhöhtes Risiko für Major- und Minor-Blutungen der TIMI-Klassifikation. Daher sollte die Einnahme von Prasugrel bei Patienten mit erhöhtem Blutungsrisiko nur in Erwägung gezogen werden, wenn der Nutzen im Hinblick auf die Prävention von ischämischen Ereignissen das Risiko für schwerwiegende Blutungen überwiegen kann. Diese Einschränkungen gelten besonders für Patienten:

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

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

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

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

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

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

In einer klinischen Studie mit NSTEMI-Patienten (ACCOAST-Studie) wurden die Patienten für eine Koronarangiographie innerhalb von 2-48 Stunden nach Randomisierung vorgesehen. Eine Prasugrel-Aufsättigungsdosis, die durchschnittlich 4 Stunden vor der Koronarangiographie verabreicht wurde, führte zu einem erhöhten Risiko für schwere und leichte peri-prozedurale Blutungen im Vergleich mit einer Aufsättigungsdosis, die zum Zeitpunkt der PCI gegeben wurde. Daher sollte bei UA/NSTEMI-Patienten, bei denen die Koronarangiographie innerhalb von 48 Stunden nach Krankenhausaufnahme durchgeführt wird, die Aufsättigungsdosis erst zum Zeitpunkt der PCI verabreicht werden (siehe Abschnitte 4.2, 4.8 und 5.1).

#### Operation

Patienten müssen angewiesen werden, dass sie ihren Arzt bzw. Zahnarzt informieren, dass sie Prasugrel einnehmen bevor irgendeine Operation geplant wird und bevor irgendein weiteres Arzneimittel eingenommen wird. Wenn bei einem Patienten eine Operation geplant und keine antithrombotische Wirkung gewünscht wird, sollte Prasugrel Mylan spätestens 7 Tage vor der Operation abgesetzt werden. Blutungen können mit erhöhter Häufigkeit (3-fach) und Schwere

auftreten, wenn koronare Bypass-Operationen (CABG) bei Patienten innerhalb von 7 Tagen nach Beendigung der Prasugrel-Einnahme vorgenommen werden (siehe Abschnitt 4.8). Nutzen und Risiken von Prasugrel müssen bei Patienten mit ungeklärter Koronaranatomie und eventuell dringend notwendiger CABG sorgfältig in Betracht gezogen werden.

#### Allergische Reaktionen einschließlich Angioödem

Bei mit Prasugrel behandelten Patienten wurde über allergische Reaktionen einschließlich Angioödem berichtet. Einige dieser Patienten zeigten in der Anamnese eine allergische Reaktion auf Clopidogrel. Patienten mit einer bekannten Hypersensitivität gegen Thienopyridine sind auf Anzeichen einer allergischen Reaktion hin zu beobachten (siehe Abschnitt 4.8).

#### Thrombotisch-thrombozytopenische Purpura (TTP)

TTP wurde bei der Anwendung von Prasugrel berichtet. TTP ist eine schwerwiegende Erkrankung und erfordert eine sofortige Behandlung.

#### Morphin und andere Opiode

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

#### *Prasugrel Mylan 5 mg enthält Natrium:*

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Tablette, d.h. es ist nahezu „natriumfrei“.

#### *Prasugrel Mylan 10 mg enthält Gelborange S Aluminiumsalz (E 110) und Natrium.*

Gelborange S Aluminiumsalz ist ein Azofarbstoff, der allergische Reaktionen hervorrufen kann. Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Tablette, d.h. es ist nahezu „natriumfrei“.

## **4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen**

### Warfarin

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

### Nichtsteroidale Antiphlogistika (NSAIDs):

Die gleichzeitige Langzeit-Einnahme von NSAIDs wurde nicht untersucht. Aufgrund des erhöhten Blutungsrisikos sollte die gleichzeitige Langzeit-Einnahme von NSAIDs (einschließlich COX-2 Inhibitoren) und Prasugrel Mylan nur mit Vorsicht erfolgen (siehe Abschnitt 4.4).

Prasugrel Mylan kann zusammen mit Arzneimitteln (einschließlich Statinen) eingenommen werden, die über Cytochrom P450 Enzyme metabolisiert werden oder die Cytochrom P450 Enzyme induzieren oder inhibieren. Prasugrel Mylan kann auch zusammen eingenommen werden mit: ASS, Heparin, Digoxin und Arzneimitteln, die den pH-Wert des Magens erhöhen, einschließlich Protonenpumpenhemmern und H<sub>2</sub>-Blockern. Obwohl dies nicht in spezifischen Interaktionsstudien untersucht wurde, gibt es aus der klinischen Phase-3-Studie, in der Prasugrel zusammen mit niedrigmolekularen Heparinen, Bivalirudin und GP IIb/IIIa-Inhibitoren (keine Information verfügbar bezüglich der Art der angewendeten GP IIb/IIIa-Inhibitoren) eingesetzt wurde, keinen Beleg für klinisch signifikante nachteilige Wechselwirkungen.

### *Morphin und andere Opiode:*

Bei Patienten mit akutem Koronarsyndrom, die mit Morphin behandelt wurden, wurde eine verzögerte und verringerte Exposition gegenüber oralen P2Y<sub>12</sub>-Inhibitoren, einschließlich Prasugrel und seinem aktiven Metaboliten, beobachtet. Diese Wechselwirkung kann mit einer verminderten gastrointestinalen Motilität zusammenhängen und gilt auch für andere Opiode. Die klinische Relevanz ist nicht bekannt, aber Daten zeigen ein Potenzial für eine verminderte Prasugrel-

Wirksamkeit bei Patienten, denen Prasugrel und Morphin gleichzeitig verabreicht wurde. Bei Patienten mit akutem Koronarsyndrom, bei denen auf den Einsatz von Morphin nicht verzichtet werden kann und eine schnelle P2Y<sub>12</sub>-Hemmung als entscheidend erachtet wird, kann der Einsatz eines parenteralen P2Y<sub>12</sub>-Inhibitors erwogen werden.

#### Wirkungen anderer Arzneimittel auf Prasugrel Mylan

##### *Acetylsalicylsäure*

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

##### *Heparin*

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

##### *Statine*

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

##### *Arzneimittel, die den pH-Wert des Magens erhöhen*

Eine gleichzeitige tägliche Einnahme von Ranitidin (ein H<sub>2</sub>-Blocker) oder Lansoprazol (ein Protonenpumpeninhibitor) veränderte die AUC und T<sub>max</sub> des aktiven Metaboliten von Prasugrel nicht, aber verminderte die C<sub>max</sub> um 14% bzw. 29%. In der klinischen Phase-3-Studie wurde die gleichzeitige Einnahme von Protonenpumpeninhibitoren oder H<sub>2</sub>-Blockern bei der Einnahme von Prasugrel nicht berücksichtigt. Die Verabreichung der 60 mg Prasugrel Aufsättigungsdosis ohne gleichzeitige Einnahme von Protonenpumpeninhibitoren kann den schnellsten Wirkeintritt ermöglichen.

##### *CYP3A-Inhibitoren*

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

##### *Cytochrom P450-Induktoren*

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

#### Wirkungen von Prasugrel Mylan auf andere Arzneimittel

##### *Digoxin*

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

##### *Arzneimittel, die über CYP2C9 metabolisiert werden*

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

#### *Arzneimittel, die über CYP2B6 metabolisiert werden*

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

## **4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit**

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

### Schwangerschaft

Tierexperimentelle Studien lassen nicht auf direkte oder indirekte schädliche Auswirkungen auf Schwangerschaft, embryonale/fetale Entwicklung, Geburt oder postnatale Entwicklung schließen (siehe Abschnitt 5.3). Da Reproduktionsstudien an Tieren nicht immer auf den Menschen übertragbar sind, sollte Prasugrel Mylan während einer Schwangerschaft nur eingesetzt werden, wenn der mögliche Nutzen für die Mutter das mögliche Risiko für den Fötus rechtfertigt.

### Stillzeit

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

### Fertilität

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

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

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

## **4.8 Nebenwirkungen**

### Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die Unbedenklichkeit bei Patienten mit akutem Koronarsyndrom (ACS), bei denen eine PCI durchgeführt wurde, wurde in einer Clopidogrel-kontrollierten Studie (TRITON) gezeigt, in der 6741 Patienten mit Prasugrel (60 mg Aufsättigungsdosis und 10 mg einmal täglich als Erhaltungsdosis) für median 14,5 Monate (5802 Patienten wurden über 6 Monate und 4136 Patienten für mehr als 1 Jahr) behandelt wurden. Die Studienabbruchrate aufgrund von unerwünschten Ereignissen lag für Prasugrel bei 7,2% und für Clopidogrel bei 6,3%. Von diesen waren Blutungen die häufigste Nebenwirkung bei beiden Arzneimitteln, die zur Beendigung der Studienmedikationseinnahme führte (2,5% bei Prasugrel und 1,4% bei Clopidogrel).

### Blutungen

#### *Nicht durch koronare Bypass-Operation bedingte Blutung*

Tabelle 1 zeigt die Häufigkeit der nicht durch CABG (Coronary Artery Bypass Graft) bedingten Blutungsereignisse von Patienten aus der TRITON-Studie. Die Inzidenz von nicht-CABG-bedingten TIMI-Major-Blutungen, einschließlich lebensbedrohlicher und tödlich verlaufender, wie auch TIMI-Minor-Blutungen, war im Vergleich zu Clopidogrel in der UA/NSTEMI und in der ACS-Gesamtpopulation bei Patienten, die mit Prasugrel behandelt wurden, statistisch signifikant höher. Es

gab keine signifikanten Unterschiede in der STEMI-Population. Spontane Blutungen waren am häufigsten im Gastrointestinaltrakt (1,7% bei Prasugrel und 1,3% bei Clopidogrel); provozierte Blutungen waren am häufigsten an der arteriellen Punktionsstelle lokalisiert (1,3% bei Prasugrel und 1,2% bei Clopidogrel).

**Tabelle 1: Inzidenz von nicht durch CABG bedingten Blutungsereignissen<sup>a</sup> (% Patienten)**

Ereignis	ACS gesamt		UA/NSTEMI		STEMI	
	Prasugrel <sup>b</sup> +ASS (N=6741)	Clopidogrel <sup>b</sup> +ASS (N=6716)	Prasugrel <sup>b</sup> +ASS (N=5001)	Clopidogrel <sup>b</sup> +ASS (N=4980)	Prasugrel <sup>b</sup> +ASS (N=1740)	Clopidogrel <sup>b</sup> +ASS (N=1736)
TIMI-Major-Blutungen <sup>c</sup>	2,2	1,7	2,2	1,6	2,2	2,0
Lebensbedrohlich <sup>d</sup>	1,3	0,8	1,3	0,8	1,2	1,0
Tödlich	0,3	0,1	0,3	0,1	0,4	0,1
Symptomatische intrakranielle Blutung (ICH) <sup>e</sup>	0,3	0,3	0,3	0,3	0,2	0,2
Einsatz von Inotropika notwendig	0,3	0,1	0,3	0,1	0,3	0,2
Operativer Eingriff notwendig	0,3	0,3	0,3	0,3	0,1	0,2
Transfusion notwendig (≥ 4 Einheiten)	0,7	0,5	0,6	0,3	0,8	0,8
TIMI-Minor-Blutungen <sup>f</sup>	2,4	1,9	2,3	1,6	2,7	2,6

*a Zentral zugeordnete Ereignisse definiert durch die Kriterien der 'Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) - Study Group'.*

*b Andere Standardtherapien wurden angewendet, soweit angemessen.*

*c Jede intrakranielle Blutung oder jede klinisch sichtbare Blutung, die mit einem Hämoglobinabfall ≥ 5 g/dl verbunden war.*

*d Lebensbedrohliche Blutung ist eine Untergruppe der TIMI-Major-Blutungen und schließt die darunter nachfolgenden eingerückten Typen ein. Patienten können in mehr als einer Zeile aufgeführt sein.*

*e ICH=intracranial haemorrhage.*

*f Klinisch sichtbare Blutung, die mit einem Abfall von Hämoglobin von ≥ 3 g/dl, aber < 5 g/dl verbunden war.*

#### Patienten ≥ 75 Jahre

Nicht-CABG-bedingte TIMI-Major- oder TIMI-Minor-Blutungen:

Alter	Prasugrel 10 mg	Clopidogrel 75 mg
≥ 75 Jahre (N=1785)*	9,0% (1,0% tödlich)	6,9% (0,1% tödlich)
< 75 Jahre (N=11672)*	3,8% (0,2% tödlich)	2,9% (0,1% tödlich)
< 75 Jahre (N=7180)**	2,0% (0,1% tödlich) <sup>a</sup>	1,3% (0,1% tödlich)
	Prasugrel 5 mg	Clopidogrel 75 mg
≥ 75 Jahre (N=2060)**	2,6% (0,3% tödlich)	3,0% (0,5% tödlich)

\*TRITON Studie mit ACS Patienten, bei denen eine PCI durchgeführt wurde.

\*\*TRILOGY-ACS Studie mit Patienten, bei denen keine PCI durchgeführt wurde (siehe 5.1)

<sup>a</sup> 10 mg Prasugrel; 5 mg Prasugrel, wenn < 60 kg



### Patienten < 60 kg

Nicht-CABG-bedingte TIMI-Major- oder TIMI-Minor-Blutungen:

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

\*TRITON Studie mit ACS Patienten, bei denen eine PCI durchgeführt wurde.

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

### Patienten ≥ 60 kg und Alter < 75 Jahre

Bei Patienten ≥ 60 kg und Alter < 75 Jahre war der Anteil der nicht-CABG-bedingten TIMI-Major- oder TIMI-Minor-Blutungen 3,6% für Prasugrel und 2,8% für Clopidogrel. Der Anteil tödlich verlaufender Blutungen war 0,2% für Prasugrel und 0,1% für Clopidogrel.

### CABG-bedingte Blutung

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

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

In einer klinischen Studie mit NSTEMI-Patienten (ACCOAST-Studie) wurden die Patienten für eine Koronarangiographie innerhalb von 2-48 Stunden nach Randomisierung vorgesehen. Die Patienten erhielten eine 30-mg-Aufsättigungsdosis, die durchschnittlich 4 Stunden vor der Koronarangiographie verabreicht wurde, gefolgt von einer weiteren 30-mg-Aufsättigungsdosis zum Zeitpunkt der PCI. Dies führte zu einem erhöhten Risiko für nicht-CABG-bedingte peri-prozedurale Blutungen und hatte keinen zusätzlichen Nutzen im Vergleich zu den Patienten, die eine 60-mg-Aufsättigungsdosis zum Zeitpunkt der PCI erhielten (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4).

Die nicht-CABG-bedingten TIMI Blutungsraten der Patienten nach 7 Tagen waren wie folgt:

Ereignis	Prasugrel vor der Koronarangiographie <sup>a</sup> (N=2037) %	Prasugrel zum Zeitpunkt der PCI <sup>a</sup> (N=1996) %
TIMI-Major-Blutung <sup>b</sup>	1,3	0,5
Lebensbedrohlich <sup>c</sup>	0,8	0,2
Tödlich	0,1	0,0
Symptomatische intrakranielle Blutung (ICH) <sup>d</sup>	0,0	0,0
Einsatz von Inotropika notwendig	0,3	0,2
Operativer Eingriff notwendig	0,4	0,1
Transfusion notwendig (≥ 4 Einheiten)	0,3	0,1
TIMI-Minor-Blutung <sup>e</sup>	1,7	0,6

<sup>a</sup>Andere Standardtherapien wurden angewendet, soweit angemessen. Der klinische Prüfplan sah für alle Patienten eine tägliche Verabreichung von Acetylsalicylsäure (ASS) und eine Prasugrel Erhaltungsdosis vor.

<sup>b</sup>Jede intrakranielle Blutung oder jede klinisch sichtbare Blutung, die mit einem Hämoglobinabfall ≥ 5 g/dl verbunden war.

<sup>c</sup>Lebensbedrohliche Blutung ist eine Untergruppe der TIMI-Major-Blutungen und schließt die darunter nachfolgenden eingerückten Typen ein. Patienten können in mehr als einer Zeile aufgeführt sein.

<sup>d</sup>ICH=intracranial haemorrhage.

<sup>e</sup>Klinisch sichtbare Blutung, die mit einem Abfall von Hämoglobin von ≥ 3 g/dl, aber < 5 g/dl verbunden war.

#### Tabellarisch aufgelistete Nebenwirkungen

Tabelle 2 fasst die nach Häufigkeit und Systemorganklasse klassifizierten, hämorrhagischen und nicht-hämorrhagischen Nebenwirkungen aus der TRITON-Studie bzw. aus Spontanberichten zusammen. Häufigkeitsangaben sind wie folgt definiert:

Sehr häufig (≥ 1/10), häufig (≥ 1/100, < 1/10), gelegentlich (≥ 1/1.000, < 1/100), selten (≥ 1/10.000, < 1/1.000), sehr selten (< 1/10.000); nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

**Tabelle 2: Hämorrhagische und nicht-hämorrhagische Nebenwirkungen**

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

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

TIA oder Schlaganfall in der Anamnese	Prasugrel	Clopidogrel
Ja (N=518)	6,5% (2,3% ICH*)	1,2% (0% ICH*)
Nein (N=13.090)	0,9% (0,2% ICH*)	1,0% (0,3% ICH*)

\* ICH=intrakranielle Blutung (intracranial haemorrhage)

#### Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das in [Anhang V](#) aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

## 4.9 Überdosierung

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

## 5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

### 5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antithrombotische Mittel, Thrombozytenaggregationshemmer, exkl. Heparin, ATC-Code: B01AC22

#### Wirkmechanismus / Pharmakodynamische Wirkungen

Prasugrel hemmt die Thrombozytenaktivierung und -aggregation. Es wirkt durch die irreversible Bindung seines aktiven Metaboliten an einen ADP-Rezeptor der Klasse P2Y<sub>12</sub> auf Thrombozyten. Da Thrombozyten bei der Entstehung und/oder Entwicklung von thrombotischen Komplikationen bei einer Atherosklerose beteiligt sind, kann die Hemmung der Thrombozytenfunktion kardiovaskuläre Ereignisse wie Tod, Myokardinfarkt und Schlaganfall reduzieren.

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

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

#### Daten bzgl. Präparatewechsel

Nach 10-tägiger einmal täglicher Einnahme von 75 mg Clopidogrel wechselten 40 Probanden auf 10 mg Prasugrel einmal täglich mit oder ohne 60 mg Aufsättigungsdosis. Mit Prasugrel wurde eine ähnliche oder eine stärkere Thrombozytenaggregationshemmung beobachtet. Ein direkter Wechsel auf Prasugrel mit 60 mg Aufsättigungsdosis führte zum schnellsten Einsetzen einer stärkeren Thrombozytenaggregationshemmung. Nach der Gabe einer 900 mg Clopidogrel Aufsättigungsdosis (zusammen mit ASS) erhielten 56 Patienten mit ACS für 14 Tage entweder einmal täglich 10 mg Prasugrel oder einmal täglich 150 mg Clopidogrel. Anschließend wechselten sie für weitere 14 Tage entweder auf einmal täglich 150 mg Clopidogrel oder auf einmal täglich 10 mg Prasugrel. Eine stärkere Thrombozytenaggregationshemmung wurde bei den Patienten beobachtet, die auf 10 mg Prasugrel gewechselt hatten, im Vergleich zu denen, die mit Clopidogrel 150 mg behandelt wurden. In einer Studie mit 276 ACS-Patienten, die eine PCI erhielten, wechselten diese von einer anfänglichen Aufsättigungsdosis mit 600 mg Clopidogrel oder Placebo, die beim Eintreffen im Krankenhaus vor der Koronarangiographie verabreicht wurde, auf eine 60 mg Aufsättigungsdosis Prasugrel, die zum Zeitpunkt der perkutanen Koronarintervention (PCI) verabreicht wurde. Es zeigte sich eine vergleichbare stärkere Thrombozytenaggregationshemmung über die 72-stündige Dauer der Studie.

## Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

### *Akutes Koronarsyndrom (ACS)*

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

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

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

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

### *ACS-Gesamtpopulation*

Prasugrel zeigte eine überlegene Wirksamkeit im Vergleich zu Clopidogrel bei der Reduktion der primären, kombinierten Endpunkte wie auch bei den zuvor festgelegten sekundären Endpunkten, einschließlich Stentthrombosen (siehe Tabelle 3). Der Nutzen von Prasugrel wurde innerhalb der ersten 3 Tage sichtbar und blieb bis zum Ende der Studie bestehen. Die überlegene Wirksamkeit wurde begleitet von einem Anstieg schwerwiegender Blutungsereignisse (siehe Abschnitte 4.4 und 4.8). Die Patientenpopulation bestand aus 92% Kaukasiern, 26% Frauen und 39%  $\geq 65$  Jahre alt. Der mit Prasugrel verbundene Nutzen war unabhängig von der Anwendung anderer kardiovaskulärer Akut- oder Langzeittherapien, einschließlich Heparin/niedrigmolekulares Heparin, Bivalirudin, GP IIb/IIIa-Inhibitoren intravenös, Lipidsenkern, Betablockern und ACE-Hemmern. Die Wirksamkeit von Prasugrel war unabhängig von der ASS-Dosierung (75 mg bis 325 mg einmal täglich). Die Anwendung oraler Antikoagulantien, nicht-studienbedingte Thrombozytenfunktionshemmer und die Langzeit-Einnahme von NSAID waren in der TRITON-Studie nicht erlaubt. Prasugrel zeigte in der ACS-Gesamtpopulation im Vergleich zu Clopidogrel eine geringere Inzidenz eines CV-Todes, nicht tödlichen MI oder nicht tödlichen Schlaganfalls, unabhängig von grundlegenden Eigenschaften wie Alter, Geschlecht, Körpergewicht, geographischer Herkunft, Verwendung von GP IIb/IIIa-Inhibitoren und Stent-Typ. Der Nutzen war in erster Linie durch eine signifikante Herabsetzung der nicht tödlichen MI gegeben (siehe Tabelle 3). Patienten mit Diabetes zeigten eine signifikante Reduktion der primären als auch aller sekundären, kombinierten Endpunkte.

Der beobachtete Nutzen von Prasugrel bei Patienten  $\geq 75$  Jahre war geringer als bei Patienten  $< 75$  Jahre. Patienten, die 75 Jahre und älter waren, hatten ein erhöhtes Blutungsrisiko, einschließlich der Fälle mit tödlichem Ausgang (siehe Abschnitte 4.2, 4.4 und 4.8). Patienten  $\geq 75$  Jahre, bei denen der

Nutzen einer Prasugrel-Behandlung besser belegt werden konnte, waren solche mit Diabetes, STEMI, einem erhöhten Risiko einer Stentthrombose oder mit wiederkehrenden Ereignissen.

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

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

Klinische Endpunkt-Ereignisse	Prasugrel + ASS (N=6813) %	Clopidogrel +ASS (N=6795) %	Hazard Ratio (HR) (95% CI)	p-Wert
<b>ACS gesamt</b>				
<b>Primäre kombinierte Endpunkte</b> Kardiovaskulärer (CV) Tod, nicht tödlicher MI oder nicht tödlicher Schlaganfall	9,4	11,5	0,812 (0,732; 0,902)	< 0,001
<b>Primäre einzelne Endpunkte</b>				
CV-Tod	2,0	2,2	0,886 (0,701; 1,118)	0,307
Nicht tödlicher MI	7,0	9,1	0,757 (0,672; 0,853)	< 0,001
Nicht tödlicher Schlaganfall	0,9	0,9	1,016 (0,712; 1,451)	0,930
<b>UA/NSTEMI</b>				
<b>Primäre kombinierte Endpunkte</b>	<b>(N=5044) %</b>	<b>(N=5030) %</b>		
CV-Tod, nicht tödlicher MI, nicht tödlicher Schlaganfall	9,3	11,2	0,820 (0,726; 0,927)	0,002
CV-Tod	1,8	1,8	0,979 (0,732; 1,309)	0,885
Nicht tödlicher MI	7,1	9,2	0,761 (0,663; 0,873)	< 0,001
Nicht tödlicher Schlaganfall	0,8	0,8	0,979 (0,633; 1,513)	0,922
<b>STEMI</b>				
<b>Primäre kombinierte Endpunkte</b>	<b>(N=1769) %</b>	<b>(N=1765) %</b>		
CV-Tod, nicht tödlicher MI, nicht tödlicher Schlaganfall	9,8	12,2	0,793 (0,649; 0,968)	0,019
CV-Tod	2,4	3,3	0,738 (0,497; 1,094)	0,129
Nicht tödlicher MI	6,7	8,8	0,746 (0,588; 0,948)	0,016
Nicht tödlicher Schlaganfall	1,2	1,1	1,097 (0,590; 2,040)	0,770

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

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

In einer Analyse von Patienten, die ein ischämisches Ereignis überlebt hatten, war Prasugrel verbunden mit einer Reduktion der Inzidenz von nachfolgenden primären Endpunkt-Ereignissen (7,8% für Prasugrel vs. 11,9% für Clopidogrel). Obwohl Blutungen unter Prasugrel erhöht waren, zeigte eine Analyse des kombinierten Endpunkts – Todesfälle jeglicher Ursache, nicht tödlicher Myokardinfarkt, nicht tödlicher Schlaganfall und nicht-CABG-bedingte TIMI-Major-Blutung – einen Vorteil von Prasugrel im Vergleich zu Clopidogrel (Hazard Ratio 0,87; 95% CI: 0,79 bis 0,95; p=0,004). In der TRITON-Studie waren je 1000 Patienten, die mit Prasugrel behandelt wurden, 22 Patienten weniger mit einem Myokardinfarkt und 5 mehr mit einer nicht-CABG-bedingten TIMI-Major-Blutung verglichen mit Patienten, die mit Clopidogrel behandelt wurden.

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

In einer 30-monatigen Studie (TRILOGY-ACS) mit 9326 Patienten mit UA/NSTEMI wurde das akute Koronarsyndrom (ACS) medikamentös ohne Revaskularisierung behandelt (nicht zugelassene Indikation); Prasugrel reduzierte die Häufigkeit des kombinierten Endpunkts (CV-Tod, MI oder Schlaganfall) nicht signifikant im Vergleich zu Clopidogrel. Der Anteil der TIMI-Major-Blutungen (einschließlich der lebensbedrohlichen, tödlichen und intrakraniellen Blutungen (ICH)) war bei mit Prasugrel und Clopidogrel behandelten Patienten ähnlich. Patienten  $\geq$  75 Jahren oder unter 60 kg (N=3022) erhielten randomisiert 5 mg Prasugrel. Wie auch bei den Patienten  $<$  75 Jahren und  $\geq$  60 kg, die mit 10 mg Prasugrel behandelt wurden, gab es keine Unterschiede zwischen 5 mg Prasugrel und 75 mg Clopidogrel in Hinblick auf die CV-Ereignisse. Der Anteil der Major-Blutungen war bei den Patienten, die mit 5 mg Prasugrel behandelt wurden und bei den Patienten, die mit 75 mg Clopidogrel behandelt wurden, ähnlich. Prasugrel 5 mg zeigte einen stärkeren antithrombotischen Effekt als Clopidogrel 75 mg. Prasugrel sollte bei Patienten  $\geq$  75 Jahren und bei Patienten  $<$  60 kg Gewicht mit Vorsicht angewendet werden (siehe Abschnitte 4.2, 4.4 und 4.8).

Die ACCOAST-Studie mit 4033 NSTEMI Patienten untersuchte über 30 Tage Patienten mit erhöhten Troponinwerten, für die eine Koronarangiographie mit anschließender PCI innerhalb von 2-48 Stunden nach der Randomisierung vorgesehen war. Patienten, die eine Aufsättigungsdosis von 30 mg Prasugrel durchschnittlich 4 Stunden vor der Koronarangiographie gefolgt von einer weiteren 30 mg Aufsättigungsdosis zum Zeitpunkt der PCI erhielten (N=2037), hatten ein erhöhtes Risiko für nicht-CABG-bedingte peri-prozedurale Blutungen und hatten keinen zusätzlichen Nutzen im Vergleich zu den Patienten, die eine 60 mg Aufsättigungsdosis zum Zeitpunkt der PCI erhielten (N=1996). Insbesondere wurde die Häufigkeit des Auftretens des kombinierten Endpunktes (kardiovaskulärer Tod, Myokardinfarkt, Schlaganfall, dringende Revaskularisation oder Glykoprotein (GP) IIb/IIIa-Inhibitor als Notfallgabe während der ersten 7 Tage nach der Randomisierung) bei Patienten, die Prasugrel vor der Angiographie erhielten, nicht signifikant reduziert im Vergleich zu Patienten, die die gesamte Dosis zum Zeitpunkt der PCI erhielten. Die Rate wichtiger Sicherheitsendpunkte für alle TIMI-Major-Blutungen (CABG und nicht-CABG-bedingte Ereignisse) war bei allen behandelten Patienten während 7 Tagen nach der Randomisierung bei den Patienten signifikant erhöht, die Prasugrel vor der Angiographie erhielten im Vergleich zu den Patienten, die die gesamte Dosis zum Zeitpunkt der PCI erhielten. Daher sollte bei UA/NSTEMI-Patienten, bei denen die Koronarangiographie innerhalb von 48 Stunden nach der Krankenhausaufnahme durchgeführt wird, die Aufsättigungsdosis erst zum Zeitpunkt der PCI verabreicht werden (siehe Abschnitte 4.2, 4.4 und 4.8).

#### Kinder und Jugendliche

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

## 5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

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

### Resorption

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

### Verteilung

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

### Biotransformation

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

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

### Elimination

Ca. 68% der Prasugrel-Dosis werden als inaktive Metabolite über den Urin und 27 % über den Stuhl ausgeschieden. Der aktive Metabolit hat eine Eliminationshalbwertszeit von ca. 7,4 Stunden (Spanne: 2 bis 15 Stunden).

### Pharmakokinetik in besonderen Patientengruppen

#### *Ältere Personen*

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

#### *Leberfunktionsstörung*

Es ist keine Dosisanpassung notwendig bei Patienten mit leichter bis moderater Leberfunktionsstörung (Child Pugh Class A und B). Die Pharmakokinetik von Prasugrel und seine



Thrombozytenaggregationshemmung sind im Vergleich mit gesunden Probanden bei Patienten mit leichter bis moderater Leberfunktionsstörung ähnlich. Die Pharmakokinetik und Pharmakodynamik von Prasugrel wurde bei Patienten mit schwerer Lebererkrankung nicht untersucht. Prasugrel darf bei Patienten mit schwerer Lebererkrankung nicht angewendet werden (siehe Abschnitt 4.3).

#### *Nierenfunktionsstörung*

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

#### *Körpergewicht*

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

#### *Ethnische Zugehörigkeit*

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

#### *Geschlecht*

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

#### *Kinder und Jugendliche*

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

### **5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit**

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

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

mg/m<sup>2</sup>), keine Auswirkung auf die Verhaltens- oder Reproduktionsentwicklung der Nachkommenschaft.

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

## **6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN**

### **6.1 Liste der sonstigen Bestandteile**

#### Tablettenkern

Mikrokristalline Cellulose  
Mannitol  
Crospovidon  
Hochdisperses Siliciumdioxid  
Magnesiumstearat (Ph.Eur.)

#### Filmüberzug

Poly(vinylalkohol)  
Talkum  
Titandioxid (E 171)  
Glycerolmonocaprylocaprat (Ph.Eur.)  
Natriumdodecylsulfat  
Eisen (III)-hydroxid-oxid x H<sub>2</sub>O (E172)  
Gelborange-S-Aluminiumsalz(E 110) [*nur für Prasugrel Mylan 10 mg*]  
Eisen(III)-oxid (E 172) [*nur für Prasugrel Mylan 10 mg*]

### **6.2 Inkompatibilitäten**

Nicht zutreffend.

### **6.3 Dauer der Haltbarkeit**

24 Monate

### **6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung**

#### *Prasugrel Mylan 5 mg:*

Nicht über 30 °C lagern. In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Feuchtigkeit zu schützen.

#### *Prasugrel Mylan 10 mg:*

HDPE-Flasche: Nicht über 25 °C lagern. In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Feuchtigkeit zu schützen.

Blisterpackung: Nicht über 30 °C lagern. In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Feuchtigkeit zu schützen.

## 6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

### Prasugrel Mylan 5 mg:

Weißer, opake HDPE-Flasche mit weißem, opakem Polypropylen-Schraubdeckel und Induktionssiegeleinlage (Aluminium). Jede Flasche enthält ein Trockenmittel mit der Aufschrift "DO NOT EAT" und 28 oder 30 Filmtabletten.

Jede Packung enthält 1 Flasche.

OPA/Alu/PE/Trockenmittel/PE- Alu-Blisterpackungen mit 28, 30, 84 oder 98 Filmtabletten.

### Prasugrel Mylan 10 mg:

Weißer, opake HDPE-Flasche mit weißem, opakem Polypropylen-Schraubdeckel und Induktionssiegeleinlage (Aluminium). Jede Flasche enthält ein Trockenmittel mit der Aufschrift "DO NOT EAT" und 28 oder 30 Filmtabletten.

Jede Packung enthält 1 Flasche.

OPA/Alu/PE/Trockenmittel/PE- Alu-Blisterpackungen mit 28, 30, 84, 90 oder 98 Filmtabletten.

OPA/Alu/PE/Trockenmittel/PE- Alu-Einzeldosisblisterpackungen mit 30 x 1 oder 90 x 1 Filmtablette.

## 6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

## 7. INHABER DER ZULASSUNG

Mylan Pharmaceuticals Limited  
Damastown Industrial Park,  
Mulhuddart, Dublin 15,  
DUBLIN  
Irland

## 8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

### Prasugrel Mylan 5 mg:

EU/1/18/1273/001

EU/1/18/1273/003

EU/1/18/1273/005

EU/1/18/1273/006

EU/1/18/1273/007

EU/1/18/1273/008

### Prasugrel Mylan 10 mg:

EU/1/18/1273/002

EU/1/18/1273/004

EU/1/18/1273/009

EU/1/18/1273/010

EU/1/18/1273/011

EU/1/18/1273/012

EU/1/18/1273/013

EU/1/18/1273/014

EU/1/18/1273/015

## 9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 16. Mai 2018

## 10. STAND DER INFORMATION

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu> verfügbar.

### ANHANG II

- A. **HERSTELLER, DER (DIE) FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST (SIND)**
- B. **BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH**
- C. **SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN>**
- D. **BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS**

**A. <HERSTELLER DES WIRKSTOFFS/DER WIRKSTOFFE BIOLOGISCHEN URSPRUNGS UND> HERSTELLER, DER (DIE) FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST (SIND)**

Name und Anschrift des (der) Hersteller(s), der (die) für die Chargenfreigabe verantwortlich ist (sind)

McDermott Laboratories t/a Gerard Laboratories t/a Mylan Dublin  
35/36 Baldoyle Industrial Estate  
Grange Road  
Dublin 13  
Ireland

Mylan Hungary Kft./Mylan Hungary Ltd.  
Mylan utca 1  
2900 Komarom  
Hungary

In der Druckversion der Packungsbeilage des Arzneimittels müssen Name und Anschrift des Herstellers, der für die Freigabe der betreffenden Charge verantwortlich ist, angegeben werden.

**B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH**

Arzneimittel, das der Verschreibungspflicht unterliegt.

**C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN>**

- **Regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte [Periodic Safety Update Reports (PSURs)]**

Die Anforderungen an die Einreichung von PSURs für dieses Arzneimittel sind in der nach Artikel 107 c Absatz 7 der Richtlinie 2001/83/EG vorgesehenen und im europäischen Internetportal für Arzneimittel veröffentlichten Liste der in der Union festgelegten Stichtage (EURD-Liste) - und allen künftigen Aktualisierungen - festgelegt.

**D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS**

- **Risikomanagement-Plan (RMP)**

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (MAH) führt die notwendigen, im vereinbarten RMP beschriebenen und in Modul 1.8.2 der Zulassung dargelegten Pharmakovigilanzaktivitäten und Maßnahmen sowie alle künftigen vereinbarten Aktualisierungen des RMP durch.

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

- nach Aufforderung durch die Europäische Arzneimittel-Agentur;
- jedes Mal, wenn das Risikomanagement-System geändert wird, insbesondere infolge neuer eingegangener Informationen, die zu einer wesentlichen Änderung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses führen können oder infolge des Erreichens eines wichtigen Meilensteins (in Bezug auf Pharmakovigilanz oder Risikominimierung).
- **Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung**

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen soll allen Ärzten, die an der Behandlung von Patienten mit Prasugrel beteiligt sein könnten, Schulungsmaterialien zur Verfügung stellen. Format und Verbreitungswege dieser Materialien sollen mit den zuständigen Fachgesellschaften diskutiert werden. Die Ergebnisse dieser Diskussion, und falls angebracht die Materialien, sollen mit den nationalen Zulassungsbehörden abgestimmt werden und sollen vor der Markteinführung in jedem Mitgliedsstaat verfügbar sein.

Die Schulungsmaterialien sollen beinhalten:

- Eine Kopie der Fachinformation
- Eine Klarstellung, dass
  - schwere hämorrhagische Ereignisse häufiger bei Patienten, die 75 Jahre und älter sind (einschließlich tödliche Ereignisse) oder die weniger als 60 kg wiegen, auftreten.
  - eine Prasugrel-Behandlung von Patienten  $\geq 75$  Jahren im Allgemeinen nicht empfohlen wird.
  - wenn nach einer sorgfältigen individuellen Nutzen-Risiko-Abschätzung durch den verschreibenden Arzt die Behandlung eines Patienten in der Altersgruppe  $\geq 75$  Jahre für notwendig erachtet wird, nach einer 60 mg Aufsättigungsdosis eine reduzierte Erhaltungsdosis von 5 mg verschrieben werden sollte.
  - Patienten, die weniger als 60 kg wiegen, eine reduzierte Erhaltungsdosis von 5 mg bekommen sollten.

**ANHANG III**  
**ETIKETTIERUNG UND PACKUNGSBEILAGE**

## **A. ETIKETTIERUNG**



**ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG UND AUF DEM BEHÄLTNIS  
FALTSCHACHTEL UND ETIKETT FÜR 5 MG FILMTABLETTEN IN FLASCHEN**

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Prasugrel Mylan 5 mg Filmtabletten  
Prasugrel

**2. WIRKSTOFF(E)**

Jede Tablette enthält Prasugrelbesilat äquivalent zu 5 mg Prasugrel.

**3. SONSTIGE BESTANDTEILE**

**4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT**

Filmtablette

28 Filmtabletten  
30 Filmtabletten

**5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG**

Packungsbeilage beachten.  
Zum Einnehmen.

**6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH  
AUFZUBEWAHREN IST**

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

**7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH**

**8. VERFALLDATUM**

verwendbar bis:

**9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG**

Nicht über 30 °C lagern. In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Feuchtigkeit zu schützen.

**10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN**

**11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

*Nur auf dem Umkarton:*

Mylan Pharmaceuticals Limited

Damastown Industrial Park, Mulhuddart, Dublin 15, DUBLIN, Irland

*Nur auf dem etikett:*

Mylan Pharmaceuticals Limited

**12. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

EU/1/18/1273/001

EU/1/18/1273/003

**13. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.:

**14. VERKAUFSABGRENZUNG**

**15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH**

**16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT**

Prasugrel Mylan 5 mg

**17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE**

*Nur auf dem Umkarton:*

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

**18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT**

*Nur auf dem Umkarton:*

PC:

SN:

NN:

**ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG**

**FALTSCHACHTEL FÜR 5 MG FILMTABLETTEN IN BLISTERPACKUNG**

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Prasugrel Mylan 5 mg Filmtabletten  
Prasugrel

**2. WIRKSTOFF(E)**

Jede Tablette enthält Prasugrelbesilat äquivalent zu 5 mg Prasugrel.

**3. SONSTIGE BESTANDTEILE**

**4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT**

Filmtablette

28 Filmtabletten  
30 Filmtabletten  
84 Filmtabletten  
90 Filmtabletten

**5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG**

Packungsbeilage beachten.  
Zum Einnehmen.

**6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST**

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

**7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH**

**8. VERFALLDATUM**

verwendbar bis:

**9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG**

Nicht über 30 °C lagern. In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Feuchtigkeit zu schützen.

**10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN**

**11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

Mylan Pharmaceuticals Limited  
Damastown Industrial Park,  
Mulhuddart, Dublin 15,  
DUBLIN  
Irland

**12. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

EU/1/18/1273/005  
EU/1/18/1273/006  
EU/1/18/1273/007  
EU/1/18/1273/008

**13. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.:

**14. VERKAUFSABGRENZUNG**

**15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH**

**16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT**

Prasugrel Mylan 5 mg

**17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE**

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

**18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT**

PC:  
SN:  
NN:

**MINDESTANGABEN AUF BLISTERPACKUNGEN ODER FOLIENSTREIFEN**

**BLISTER FÜR 5 MG FILMTABLETTEN**

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Prasugrel Mylan 5 mg Filmtabletten  
Prasugrel

**2. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

Mylan Pharmaceuticals Limited

**3. VERFALLDATUM**

verwendbar bis:

**4. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.:

**5. ANDERE INFORMATIONEN**

**ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG UND AUF DEM BEHÄLTNIS  
FALTSCHACHEL UND ETIKETT FÜR 10 MG FILMTABLETTEN IN FLASCHEN**

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Prasugrel Mylan 10 mg Filmtabletten  
Prasugrel

**2. WIRKSTOFF(E)**

Jede Tablette enthält Prasugrelbesilat äquivalent zu 10 mg Prasugrel.

**3. SONSTIGE BESTANDTEILE**

Enthält Gelborange-S-Aluminiumsalz (E 110). Packungsbeilage beachten.

**4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT**

Filmtablette

28 Filmtabletten  
30 Filmtabletten

**5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG**

Packungsbeilage beachten.  
Zum Einnehmen.

**6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH  
AUFZUBEWAHREN IST**

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

**7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH**

**8. VERFALLDATUM**

verwendbar bis:

**9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG**

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

**10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN**

**11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

*Nur auf dem Umkarton:*

Mylan Pharmaceuticals Limited

Damastown Industrial Park, Mulhuddart, Dublin 15, DUBLIN, Irland

*Nur auf dem etikett:*

Mylan Pharmaceuticals Limited

**12. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

EU/1/18/1273/002

EU/1/18/1273/004

**13. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.:

**14. VERKAUFSABGRENZUNG**

**15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH**

**16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT**

Prasugrel Mylan 10 mg

**17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE**

*Nur auf dem Umkarton:*

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

**18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT**

*Nur auf dem Umkarton:*

PC:

SN:

NN:

**ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG**

**FALTSCHACHTEL FÜR 10 MG FILMTABLETTEN IN BLISTERPACKUNG**

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Prasugrel Mylan 10 mg Filmtabletten  
Prasugrel

**2. WIRKSTOFF(E)**

Jede Tablette enthält Prasugrelbesilat äquivalent zu 10 mg Prasugrel.

**3. SONSTIGE BESTANDTEILE**

Enthält Gelborange-S-Aluminiumsalz (E 110). Packungsbeilage beachten.

**4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT**

Filmtablette

28 Filmtabletten  
30 Filmtabletten  
30 x 1 Filmtabletten  
84 Filmtabletten  
90 Filmtabletten  
90 x 1 Filmtabletten  
98 Filmtabletten

**5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG**

Packungsbeilage beachten.  
Zum Einnehmen.

**6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST**

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

**7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH**

**8. VERFALLDATUM**

verwendbar bis:



**9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG**

Nicht über 30 °C lagern. In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Feuchtigkeit zu schützen.

**10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN****11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

Mylan Pharmaceuticals Limited  
Damastown Industrial Park,  
Mulhuddart, Dublin 15,  
DUBLIN  
Irland

**12. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

EU/1/18/1273/009  
EU/1/18/1273/010  
EU/1/18/1273/011  
EU/1/18/1273/012  
EU/1/18/1273/013  
EU/1/18/1273/014  
EU/1/18/1273/015

**13. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.:

**14. VERKAUFSABGRENZUNG****15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH****16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT**

Prasugrel Mylan 10 mg

**17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE**

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

**18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES  
FORMAT**

PC:

SN:

NN:

**MINDESTANGABEN AUF BLISTERPACKUNGEN ODER FOLIENSTREIFEN**

**BLISTER FÜR 10 MG FILMTABLETTEN**

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Prasugrel Mylan 10 mg Filmtabletten  
Prasugrel

**2. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

Mylan Pharmaceuticals Limited

**3. VERFALLDATUM**

verwendbar bis:

**4. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.:

**5. ANDERE INFORMATIONEN**

## **B. PACKUNGSBEILAGE**

## **Gebrauchsinformation: Information für Anwender**

### **Prasugrel Mylan 5 mg Filmtabletten Prasugrel Mylan 10 mg Filmtabletten Prasugrel**

**Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Einnahme dieses Arzneimittels beginnen, denn sie enthält wichtige Informationen.**

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.
- Dieses Arzneimittel wurde Ihnen persönlich verschrieben. Geben Sie es nicht an Dritte weiter. Es kann anderen Menschen schaden, auch wenn diese die gleichen Beschwerden haben wie Sie.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.

#### **Was in dieser Packungsbeilage steht**

1. Was ist Prasugrel Mylan und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie vor der Einnahme von Prasugrel Mylan beachten?
3. Wie ist Prasugrel Mylan einzunehmen?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist Prasugrel Mylan aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

#### **1. Was ist Prasugrel Mylan und wofür wird es angewendet?**

Prasugrel Mylan enthält den Wirkstoff Prasugrel und gehört zur Gruppe von Arzneimitteln, die als Blutplättchenfunktionshemmer (Thrombozytenaggregationshemmer) bezeichnet werden. Blutplättchen sind sehr kleine Blutzellen, die im Blut kreisen. Wenn ein Blutgefäß beschädigt wird, z. B. durch einen Schnitt, dann klumpen die Blutplättchen zusammen und helfen dadurch, einen Blutpfropf (Thrombus) zu bilden. Darum sind Blutplättchen notwendig, um eine Blutung zu stoppen. Bildet sich ein solches Blutgerinnsel (Thrombus) in verhärteten (verkalkten) Blutgefäßen wie z. B. in einer Arterie, kann dies sehr gefährlich sein, da dieses die Blutversorgung unterbinden kann, was dann zu einem Herzinfarkt (Myokardinfarkt), Schlaganfall oder Tod führen kann. Blutgerinnsel in Arterien, die das Herz mit Blut versorgen, können auch die Blutzufuhr vermindern, was zu einer Brustenge mit starken Brustschmerzen (instabile Angina pectoris) führen kann.

Prasugrel Mylan verhindert das Verklumpen der Blutplättchen und vermindert auf diese Weise die mögliche Bildung von Blutgerinnseln.

Ihnen wurde Prasugrel Mylan verschrieben, weil Sie bereits einen Herzinfarkt oder eine instabile Brustenge (Angina pectoris) hatten und die blockierten Arterien in Ihrem Herzen durch einen medizinischen Eingriff geöffnet wurden. Auch können bei Ihnen ein oder mehrere ‚Stents‘ eingesetzt worden sein, um die blockierten oder verengten herzversorgenden Arterien offen zu halten. Prasugrel Mylan vermindert das Risiko weiterer Herzinfarkte oder Schlaganfälle oder an einem dieser atherothrombotischen Ereignisse zu versterben. Ihr Arzt wird Ihnen zusätzlich Acetylsalicylsäure (z. B. Aspirin), einen anderen Blutplättchenfunktionshemmer, verschreiben.

#### **2. Was sollten Sie vor der Einnahme von Prasugrel Mylan beachten?**

**Prasugrel Mylan darf nicht eingenommen werden, wenn Sie**

- allergisch gegen Prasugrel oder einen der in Abschnitt 6. genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels sind. Eine allergische Reaktion kann erkannt werden an Hautausschlag,

Juckreiz, Gesichtsschwellungen, geschwollenen Lippen oder Kurzatmigkeit. Wenn dies auftritt, informieren Sie unverzüglich Ihren Arzt.

- wenn Sie eine Erkrankung haben, die derzeit zu Blutungen führt, z. B. Magen- oder Darmblutungen.
- wenn Sie jemals einen Schlaganfall oder eine vorübergehende Durchblutungsstörung des Gehirns (transitorische ischämische Attacke, TIA) erlitten haben.
- wenn Sie eine schwerwiegende Lebererkrankung haben.

### **Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen**

- **Bevor Sie Prasugrel Mylan einnehmen:**

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt, bevor Sie Prasugrel Mylan einnehmen.

Sie müssen Ihrem Arzt vor der Einnahme von Prasugrel Mylan mitteilen, wenn eine der nachfolgenden Beschreibungen auf Sie zutrifft:

- Wenn Sie ein erhöhtes Risiko für Blutungen haben, z. B.:
  - Sie sind 75 Jahre alt oder älter. Ihr Arzt sollte Ihnen eine tägliche Dosis von 5 mg verschreiben, da das Blutungsrisiko bei Patienten über 75 Jahre höher ist.
  - eine kürzlich erfolgte schwere Verletzung
  - eine kürzlich erfolgte Operation (einschließlich einiger zahnärztlicher Behandlungen)
  - kürzlich erst aufgetretene oder wiederkehrende Blutungen des Magens oder Darms (z. B. Magengeschwür oder Darmpolypen)
  - Körpergewicht unter 60 kg. Ihr Arzt sollte Ihnen eine tägliche Dosis von 5 mg Prasugrel Mylan verschreiben, wenn Sie weniger als 60 kg wiegen.
  - Nierenerkrankung oder mittelschwere Lebererkrankung
  - wenn Sie bestimmte Arzneimittel einnehmen (siehe unten „Einnahme von Prasugrel Mylan zusammen mit anderen Arzneimitteln“)
  - geplante Operation (einschließlich einiger zahnärztlicher Behandlungen) in den nächsten 7 Tagen. Es kann sein, dass Ihr Arzt die Einnahme von Prasugrel Mylan aufgrund des erhöhten Blutungsrisikos für eine gewisse Zeit aussetzen möchte.
- Wenn Sie schon einmal allergische Reaktionen (Überempfindlichkeit) gegen Clopidogrel oder einen anderen Blutplättchenfunktionshemmer hatten, sagen Sie dies bitte vor Beginn der Behandlung mit Prasugrel Mylan Ihrem Arzt. Wenn Sie dann Prasugrel Mylan einnehmen und allergische Reaktionen entwickeln, das kann ein Ausschlag, Jucken, ein geschwollenes Gesicht, geschwollene Lippen oder Kurzatmigkeit sein, müssen Sie sich **unverzüglich** an Ihren Arzt wenden.

- **Während Sie Prasugrel Mylan einnehmen:**

Teilen Sie Ihrem Arzt unverzüglich mit, wenn Sie eine Erkrankung bekommen, die Thrombotisch-Thrombozytopenische Purpura (TTP) genannt wird. Diese ist verbunden mit Fieber und Blutergüssen, die als stecknadelkopfgröße, rote Punkte auf der Haut auftreten mit oder ohne unerklärliche extreme Müdigkeit, Verwirrung, Gelbfärbung der Haut oder der Augen (Gelbsucht) (siehe Abschnitt 4. „Welche Nebenwirkungen sind möglich?“).

### **Kinder und Jugendliche**

Prasugrel Mylan sollte nicht bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren angewendet werden.

### **Einnahme von Prasugrel Mylan zusammen mit anderen Arzneimitteln**

Informieren Sie Ihren Arzt, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen, kürzlich andere Arzneimittel eingenommen haben oder beabsichtigen andere Arzneimittel einzunehmen, auch wenn es sich um nicht verschreibungspflichtige Arzneimittel, Nahrungsergänzungsmittel oder pflanzliche Heilmittel handelt.

Es ist besonders wichtig Ihrem Arzt mitzuteilen, wenn Sie mit einem der folgenden Arzneimittel behandelt werden:

- Clopidogrel (ein Blutplättchenfunktionshemmer)
- Warfarin (ein Blutgerinnungshemmer)
- einem "nicht-steroidalen entzündungshemmenden Arzneimittel" gegen Schmerzen und Fieber (wie z. B. Ibuprofen, Naproxen oder Etoricoxib).

Wenn diese zusammen mit Prasugrel Mylan gegeben werden, kann das Blutungsrisiko ansteigen.

Teilen Sie Ihrem Arzt mit, wenn Sie Morphin oder andere Opiode (zur Behandlung von schweren Schmerzen) einnehmen.

Nehmen Sie andere Arzneimittel während der Behandlung mit Prasugrel Mylan nur ein, wenn Ihnen Ihr Arzt gesagt hat, dass dies möglich ist.

### **Schwangerschaft und Stillzeit**

Wenn Sie schwanger sind oder stillen, oder wenn Sie vermuten, schwanger zu sein oder beabsichtigen, schwanger zu werden, fragen Sie vor der Einnahme dieses Arzneimittels Ihren Arzt um Rat.

Teilen Sie bitte Ihrem Arzt mit, wenn Sie während der Behandlung mit Prasugrel Mylan schwanger werden oder wenn Sie beabsichtigen, schwanger zu werden. Sie dürfen Prasugrel Mylan nur einnehmen, nachdem Sie mit Ihrem Arzt über einen möglichen Nutzen der Behandlung und mögliche Risiken für Ihr ungeborenes Kind gesprochen haben.

Wenn Sie stillen, fragen Sie vor der Einnahme eines Arzneimittels Ihren Arzt oder Apotheker um Rat.

### **Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen**

Es ist unwahrscheinlich, dass Prasugrel Mylan eine Auswirkung auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen hat.

### **Prasugrel Mylan 5 mg enthält Natrium**

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Tablette, d.h. es ist nahezu „natriumfrei“.

### **Prasugrel Mylan 10 mg enthält Gelborange-S-Aluminiumsalz (E 110) und Natrium**

Gelborange S ist ein Farbstoff, der allergische Reaktionen hervorrufen kann. Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Tablette, d.h. es ist nahezu „natriumfrei“.

## **3. Wie ist Prasugrel Mylan einzunehmen?**

Nehmen Sie dieses Arzneimittel immer genau nach Absprache mit Ihrem Arzt ein. Fragen Sie bei Ihrem Arzt oder Apotheker nach, wenn Sie sich nicht sicher sind.

Die übliche Prasugrel-Dosis ist einmal täglich 10 mg. Ihre Behandlung wird mit einer einmaligen Dosis in Höhe von 60 mg begonnen. Wenn Sie weniger als 60 kg wiegen oder älter als 75 Jahre sind, beträgt die tägliche Dosis 5 mg Prasugrel Mylan. Ihr Arzt wird Ihnen zusätzlich Acetylsalicylsäure verordnen und er/sie wird Ihnen die genaue Dosis nennen, die Sie einnehmen müssen (üblicherweise zwischen 75 mg und 325 mg täglich).

Sie können Prasugrel Mylan unabhängig von den Mahlzeiten einnehmen oder auch zum Essen. Nehmen Sie Ihre Dosis jeden Tag etwa zur selben Zeit ein. Zerteilen und zerkleinern Sie die Tablette nicht.

Es ist wichtig, dass Sie Ihrem Arzt, Zahnarzt und Apotheker sagen, dass Sie Prasugrel Mylan einnehmen.

**Wenn Sie eine größere Menge von Prasugrel Mylan eingenommen haben, als Sie sollten**  
Setzen Sie sich direkt mit Ihrem Arzt oder dem nächstgelegenen Krankenhaus in Verbindung, da Sie ein Risiko für sehr starke Blutungen haben könnten. Zeigen Sie dem Arzt die Prasugrel Mylan-Verpackung.

**Wenn Sie die Einnahme von Prasugrel Mylan vergessen haben**

Wenn Sie die geplante tägliche Einnahme von Prasugrel Mylan vergessen haben sollten, nehmen Sie Prasugrel Mylan ein, sobald es Ihnen wieder einfällt. Wenn Sie die Einnahme für einen ganzen Tag vergessen haben sollten, setzen Sie die Prasugrel Mylan-Einnahme wie gewohnt am nächsten Tag fort. Nehmen Sie nicht die doppelte Menge an einem Tag ein.

**Wenn Sie die Einnahme von Prasugrel Mylan abbrechen**

Beenden Sie nicht die Einnahme von Prasugrel Mylan, ohne vorher mit Ihrem Arzt gesprochen zu haben. Wenn Sie die Einnahme von Prasugrel Mylan zu früh abbrechen, kann das Risiko, dass Sie einen Herzinfarkt erleiden, bei Ihnen ansteigen.

Wenn Sie weitere Fragen zur Anwendung dieses Arzneimittels haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.

#### **4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?**

Wie alle Arzneimittel kann auch dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen.

Setzen Sie sich unverzüglich mit Ihrem Arzt in Verbindung, wenn Sie Folgendes bemerken:

- Plötzliche Taubheit oder Schwäche im Arm, Bein oder Gesicht, vor allem, wenn nur eine Körperseite betroffen ist.
- Plötzliche Verwirrung, Schwierigkeiten beim Sprechen oder beim Verstehen anderer.
- Plötzliche Schwierigkeiten beim Gehen oder Gleichgewichts- oder Koordinationsverlust.
- Plötzlicher Schwindel oder schwere Kopfschmerzen mit unbekannter Ursache.

All das können Anzeichen für einen Schlaganfall sein. Schlaganfall ist eine gelegentliche Nebenwirkung von Prasugrel Mylan bei Patienten, die noch keinen Schlaganfall oder eine vorübergehende Durchblutungsstörung des Gehirns (transitorische ischämische Attacke, TIA) hatten.

Setzen Sie sich ebenfalls unverzüglich mit Ihrem Arzt in Verbindung, wenn Sie Folgendes bemerken:

- Fieber und Blutergüsse, die als stecknadelkopfgroße, rote Punkte auf der Haut auftreten mit oder ohne unerklärlicher extremer Müdigkeit, Verwirrung, Gelbfärbung der Haut oder der Augen (Gelbsucht) (siehe Abschnitt 2 „Was sollten Sie vor der Einnahme von Prasugrel Mylan beachten“).
- Einen Hautausschlag, Jucken oder ein geschwollenes Gesicht, geschwollene Lippen/Zunge oder Kurzatmigkeit. Dies können Anzeichen einer schwerwiegenden allergischen Reaktion sein (siehe Abschnitt 2 „Was sollten Sie vor der Einnahme von Prasugrel Mylan beachten“).

Benachrichtigen Sie Ihren Arzt umgehend, wenn Sie Folgendes bemerken:

- Blut im Urin.
- Enddarmblutung, Blut im Stuhl (Verdauung) oder schwarzer Stuhl.
- Unkontrollierbare Blutung, z. B. aus einer Schnittwunde.

All das oben genannte können Anzeichen für Blutungen, der häufigsten Nebenwirkung von Prasugrel Mylan, sein. Wenngleich nur gelegentlich, können Blutungen lebensbedrohlich sein.

**Häufige Nebenwirkungen (kann bis zu 1 von 10 Behandelten betreffen)**



- Magen- oder Darmblutung
- Blutung an der Nadeleinstichstelle
- Nasenbluten
- Hautausschlag
- Kleine rote Flecken auf der Haut (Ekchymosen)
- Blut im Urin
- Hämatome (Blutung unter der Haut an der Injektionsstelle oder bei Injektion in den Muskel, die zu Schwellungen führt)
- Niedriger Hämoglobinwert oder geringe Anzahl an roten Blutkörperchen (Blutarmut, Anämie)
- Blaue Flecken / Prellung

**Gelegentliche Nebenwirkungen (kann bis zu 1 von 100 Behandelten betreffen)**

- Allergische Reaktion (Hautausschlag, Jucken, geschwollene Lippen/Zunge oder Kurzatmigkeit)
- Spontane Augen-, Enddarm-, Zahnfleischblutung oder spontane Bauchraumblutung im Bereich der inneren Organe
- Blutungen nach Operation
- Bluthusten
- Blut im Stuhl (Verdauung)

**Seltene Nebenwirkungen (kann bis zu 1 von 1.000 Behandelten betreffen)**

- Niedrige Blutplättchenzahl
- Subkutane Hämatome (Blutungen unter der Haut, die zu Schwellungen führt)

**Meldung von Nebenwirkungen**

Informieren Sie bitte Ihren Arzt oder Apotheker, wenn eine der aufgeführten Nebenwirkungen Sie erheblich beeinträchtigt oder Sie Nebenwirkungen bemerken, die nicht in dieser Gebrauchsinformation angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt über [das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem](#) anzeigen. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden können.

**5. Wie ist Prasugrel Mylan aufzubewahren?**

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nach dem auf der Flasche und dem Umkarton nach „verwendbar bis:“ angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des angegebenen Monats.

*Prasugrel Mylan 5 mg:*

Nicht über 30 °C lagern. In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Feuchtigkeit zu schützen.

*Prasugrel Mylan 10 mg:*

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

Blisterpackungen: Nicht über 30 °C lagern. In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Feuchtigkeit zu schützen.

Entsorgen Sie Arzneimittel nicht im Abwasser oder Haushaltsabfall. Fragen Sie Ihren Apotheker, wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr verwenden. Sie tragen damit zum Schutz der Umwelt bei.

## 6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

### Was Prasugrel Mylan enthält

- Der Wirkstoff ist: Prasugrel.

Prasugrel Mylan 5 mg: Jede Tablette enthält Prasugrelbesilat äquivalent zu 5 mg Prasugrel.

Prasugrel Mylan 10 mg: Jede Tablette enthält Prasugrelbesilat äquivalent zu 10 mg Prasugrel.

- Die sonstigen Bestandteile sind:

Prasugrel Mylan 5 mg: Mikrokristalline Cellulose, Mannitol, Crospovidon, hochdisperses Siliciumdioxid, Magnesiumstearat (Ph.Eur.), Polyvinylalkohol, Talkum, Titandioxid (E 171), Glycerylmonocaprylocaprat (Ph.Eur.), Natriumdodecylsulfat, Eisen (III)-hydroxid-oxid x H<sub>2</sub>O (E 172).

Prasugrel Mylan 10 mg: Mikrokristalline Cellulose, Mannitol, Crospovidon, hochdisperses Siliciumdioxid, Magnesiumstearat (Ph.Eur.), Polyvinylalkohol, Talkum, Titandioxid (E 171), Glycerylmonocaprylocaprat (Ph.Eur.), Natriumdodecylsulfat, Eisen (III)-hydroxid-oxid x H<sub>2</sub>O (E 172), Gelborange-S-Aluminiumsalz (E 110) (siehe Abschnitt 2, „Prasugrel Mylan 10 mg enthält Gelborange-S-Aluminiumsalz“), Eisen (III)-oxid (E172).

### Wie Prasugrel Mylan aussieht und Inhalt der Packung

Prasugrel Mylan 10 mg Filmtabletten sind beige, kapselförmige, beidseitig nach außen gewölbte, 11,15 mm x 5,15 mm große Tabletten mit der Prägung „PH4“ auf der einen Seite und „M“ auf der anderen Seite.

Dieses Arzneimittel ist in Kunststoffflaschen erhältlich, die ein Trockenmittel und 28 oder 30 Filmtabletten enthalten sowie in Blisterpackungen mit 28, 30, 84, 90 oder 98 Filmtabletten bzw. Einzeldosisblistern mit 30 x 1 oder 90 x 1 Filmtabletten.

Prasugrel Mylan 5 mg Filmtabletten sind gelbe, kapselförmige, beidseitig nach außen gewölbte, 8,15 mm x 4,15 mm große Tabletten mit der Prägung „PH3“ auf der einen Seite und „M“ auf der anderen Seite.

Dieses Arzneimittel ist in Kunststoffflaschen erhältlich, die ein Trockenmittel und 28 oder 30 Filmtabletten enthalten sowie in Blisterpackungen mit 28, 30, 84 oder 98 Filmtabletten.

Das in der Flasche enthaltene **Trockenmittel nicht verzehren oder herausnehmen.**

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen vermarktet.

### Pharmazeutischer Unternehmer

Mylan Pharmaceuticals Limited  
Damastown Industrial Park,  
Mulhuddart, Dublin 15,  
DUBLIN  
Irland

### Hersteller

Mylan Hungary Kft  
Mylan utca 1, Komárom, 2900  
Ungarn

McDermott Laboratories Limited t/a Gerard Laboratories  
35/36 Baldoyle Industrial Estate  
Grange State  
Dublin 13  
Irland

Falls Sie weitere Informationen über das Arzneimittel wünschen, setzen Sie sich bitte mit dem örtlichen Vertreter des pharmazeutischen Unternehmers in Verbindung.

**België/Belgique/Belgien**  
Mylan bvba/sprl  
Tél/Tel: + 32 (0)2 658 61 00

**България**  
Майлан ЕООД  
Тел: +359 2 44 55 400

**Česká republika**  
Mylan Healthcare CZ s.r.o.  
Tel: + 420 222 004 400

**Danmark**  
Viartis ApS  
Tlf: + 45 28 11 69 32

**Deutschland**  
Viartis Healthcare GmbH  
Tel: + 49 800 0700 800

**Eesti**  
BGP Products Switzerland GmbH Eesti filiaal  
Tel: + 372 6363 052

**Ελλάδα**  
Generics Pharma Hellas ΕΠΕ  
Τηλ: +30 210 993 6410

**España**  
Viartis Pharmaceuticals, S.L.U  
Tel: + 34 900 102 712

**France**  
Viartis Santé  
Tel: +33 4 37 25 75 00

**Hrvatska**  
Mylan Hrvatska d.o.o.  
Tel: +385 1 23 50 599

**Ireland**  
Mylan Ireland Limited  
Tel: +353 1 8711600

**Ísland**  
Icepharma hf  
Sími: +354 540 8000

**Italia**  
Mylan Italia S.r.l.  
Tel: + 39 02 612 46921

**Lietuva**  
Mylan Healthcare UAB  
Tel: +370 5 205 1288

**Luxembourg/Luxemburg**  
Mylan bvba/sprl  
Tel: + 32 (0)2 658 61 00  
(Belgique/Belgien)

**Magyarország**  
Mylan EPD Kft  
Tel: + 36 1 465 2100

**Malta**  
V.J. Salomone Pharma Ltd  
Tel: + 356 21 22 01 74

**Nederland**  
Mylan BV  
Tel: + 31 (0)20 426 3300

**Norge**  
Viartis AS  
Tlf: +47 66 75 33 00

**Österreich**  
Arcana Arzneimittel GmbH  
Tel: +43 1 416 2418

**Polska**  
Mylan Healthcare Sp. z.o.o.  
Tel: + 48 22 546 64 00

**Portugal**  
Mylan, Lda.  
Tel: + 351 21 412 72 56

**România**  
BGP Products SRL  
Tel: + 40 372 579 000

**Slovenija**  
Mylan Healthcare d.o.o.  
Tel: + 386 1 23 63 180

**Slovenská republika**  
Viartis Slovakia s.r.o.  
Tel: +421 2 32 199 100

**Suomi/Finland**  
Viartis Oy  
Puh/Tel: + 358 20 720 9555

**Κύπρος**

Varnavas Hadjipanayis Ltd  
Τηλ: +357 2220 7700

**Sverige**

Viatis AB  
Tel: + 46 (0)8 630 19 00

**Latvija**

Mylan Healthcare SIA  
Tel: +371 676 055 80

**United Kingdom (Northern Ireland)**

Mylan IRE Healthcare Limited  
Tel: +353 18711600

**Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im {MM.JJJJ}.**

**Weitere Informationsquellen**

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu/> verfügbar.