

Neue Arzneimittel

Information der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)



Brilique™ (Ticagrelor)

Indikation

Brilique™ gleichzeitig eingenommen mit Acetylsalicylsäure (ASS) ist indiziert zur Prävention atherothrombotischer Ereignisse bei erwachsenen Patienten mit einem akuten Koronarsyndrom (UA¹, NSTEMI², STEMI³), und zwar sowohl bei medikamentös behandelten Patienten als auch bei Patienten, bei denen eine perkutane Koronarintervention (PCI) oder eine aortokoronare Bypass-Operation (CABG) durchgeführt wurde.

Bewertung

Ticagrelor zeigte im Vergleich zu Clopidogrel eine höhere Reduktion kardiovaskulärer Mortalität und von Herzinfarkten, nicht aber von Schlaganfällen. Inwieweit die geringere Wirksamkeit von Clopidogrel durch „Poor-Metabolizer“ (z. B. durch PPI⁴-Einnahme) sowie unterschiedliche Behandlungsstrategien (z. B. ASS-Dosierung) bedingt wurde, ist derzeit unklar. Nicht-eingriffsbedingte schwerwiegende sowie intrakranielle Blutungen wie auch weitere Nebenwirkungen (z. B. Dyspnoe) traten unter Ticagrelor häufiger auf als unter Clopidogrel. Für die Gesamtheit der Patienten ist ein Vorteil von Ticagrelor nicht eindeutig belegt und es bestehen möglicherweise erhöhte Risiken im Vergleich zu der vorhandenen Alternative Clopidogrel.

Pharmakologie und klinische Studien

Ticagrelor gehört zur chemischen Gruppe der Cyclopentyltriazolopyrimidine. Es ist ein selektiver und reversibler Adenosindiphosphat(ADP)-Rezeptorantagonist am P₂Y₁₂ADP-Rezeptor und hemmt die ADP vermittelte Thrombozytenaktivierung und -aggregation.

Für die Zulassung wurde eine doppelblinde, randomisierte Phase-III-Studie (PLATO⁵) vorgelegt. Sie verglich Ticagrelor (Anfangsdosis 180 mg, dann 90 mg/2 x tgl.) plus ASS (75–100 mg) mit Clopidogrel (300 mg Anfangsdosis, dann 75 mg/Tag) plus ASS (75–100 mg). 18.624 Patienten, bei denen der Beginn eines akuten Koronarsyndroms (UA, NSTEMI, STEMI) nicht länger als 24 Stunden zurücklag, wurden auf die Behandlungssame Ticagrelor (n = 9333) und Clopidogrel (n = 9291) randomisiert. Unter den Ausschlusskriterien waren Blutungsrisiko, eine mind. moderate Leberfunktionsstörung und erhöhtes Risiko für bradykarde Ereignisse. Primärer (zusammengesetzter) Endpunkt war die Zeit bis zum Auftreten von kardiovaskulärer Mortalität, Herzinfarkt oder Schlaganfall. Die Beobachtungsdauer betrug 6, 9 oder 12 Monate. Über einen Zeitraum von 12 Monaten war das absolute Risiko für das Eintreten des primären Endpunktes in der ITT⁶-Population unter Ticagrelor 1,9 % niedriger als unter Clopidogrel (9,8 % vs. 11,7 %; HR⁷ 0,84; 95 % CI⁸ 0,77–0,92; p = 0,0003). Zusätzliche Analysen zeigten jedoch, dass sich Ticagrelor in der US-amerikanischen Studienpopulation (die mit höheren ASS-Dosierungen behandelt wurde) gegenüber Clopidogrel als unterlegen erwies (HR 1,27; 95 % CI 0,92–1,75). Mittels eines hierarchischen statistischen Modells wurden sekundäre Endpunkte getestet. Unter diesen zeigte sich Ticagrelor in der Reduktion des Auftretens von kardiovaskulärer Mortalität (4,4 % vs. 5,1 %; HR 0,79; 95 % CI 0,69–0,91; p = 0,0013) und Herzinfarkten (5,8 % vs. 6,9 %; HR 0,84; 95 % CI 0,75–0,95; p = 0,0045), nicht aber von Schlaganfällen (1,5 % vs. 1,3 %; HR 1,17; 95 % CI 0,91–1,52; p = 0,2249) überlegen. Primärer Sicherheitsendpunkt war die Zeit bis zum Eintreten irgendeines schwerwiegenden Blutungsereignisses. Dieses trat numerisch, aber nicht statistisch signifikant häufiger unter Ticagrelor auf (11,6 % vs. 11,2 %; HR 1,04; 95 % CI 0,90–1,16; p = 0,4336). Das Risiko für nicht-eingriffsbedingte schwerwiegende (3,1 % vs. 2,3 %; p = 0,0058) und auch intrakranielle (0,3 % vs. 0,2 %⁹) Blutungen war unter Ticagrelor höher als unter Clopidogrel. Auch war – trotz seines reversiblen Rezeptorantagonismus – das Risiko für schwerwiegende und lebensgefährliche/tödlich verlaufende CABG assoziierte Blutungen unter Ticagrelor höher als unter Clopidogrel, wenn das Arzneimittel in kurzem zeitlichen Abstand (innerhalb von 96 Stunden) vor einer CABG abgesetzt wurde.

Unerwünschte Arzneimittelwirkungen

Häufig (≥ 1/100, < 1/10): Dyspnoe, Epistaxis, GI-Blutungen, subkutane oder dermale Blutungen, Hämatome, Blutungen an Einstichstelle. **Gelegentlich** (≥ 1/1000, < 1/100): intrakranielle Blutungen, Benommenheit, Kopfschmerzen, (intraokuläre, konjunktivale, retinale) Augenblutungen, Hämoptyse, Hämatemese, GI-Ulkusblutungen, hämorrhoidale Blutungen, Gastritis, orale Blutungen, Erbrechen, Durchfall, Bauchschmerzen, Übelkeit, Dyspepsie, Hautausschlag, Juckreiz, Harnwegsblutungen, vaginale Blutungen, Blutungen nach Eingriffen. **Selten** (≥ 1/10.000, < 1/1000): Hyperurikämie, Verwirrtheit, Parästhesien, Ohrenblutungen, Schwindel, retroperitoneale Blutungen, Konstipation, Hämarthrose, Kreatininanstieg, traumatische Blutungen.

¹ Instabile Angina pectoris; ² Myokardinfarkt ohne ST-Strecken-Hebung; ³ Myokardinfarkt mit ST-Strecken-Hebung; ⁴ Protonenpumpen-inhibitoren ⁵ Platelet Inhibition and Patient Outcomes; ⁶ Intention to treat; ⁷ Hazard Ratio; ⁸ Konfidenzintervall, ⁹ im EPAR keine vollständigen Angaben

Interaktionen, Kontraindikationen, Warnhinweise

Interaktionen: Die gleichzeitige Anwendung I) starker CYP3A4-Inhibitoren (z. B. Clarithromycin, Ritonavir, Atazanavir) kann zu erheblichem Anstieg der Ticagrelor-Konzentration führen und ist kontraindiziert; II) starker CYP3A4-Induktoren (z. B. Rifampicin, Dexamethason, Phenytoin, Carbamazepin, Phenobarbital) kann zur Verringerung der Ticagrelor-Konzentration und Wirksamkeit führen, daher wird von ihr abgeraten; III) der CYP3A4-Substrate Simvastatin oder Lovastatin kann zur Erhöhung derer Konzentration führen und Dosen > 40 mg werden nicht empfohlen; IV) von CYP3A4-Substraten mit engem therapeutischen Fenster (z. B. Cisaprid, Mutterkornalkaloide) kann deren Konzentration erhöhen und wird nicht empfohlen. **Kontraindikation:** Überempfindlichkeit gegen Ticagrelor oder einen der sonstigen Bestandteile; aktive pathologische Blutung; intrakranielle Blutung in Vorgeschichte. **Warnhinweise:** Vorsicht bei: Blutungsneigung; erhöhtem Risiko für bradykarde Ereignisse; Asthma; COPD; Hyperurikämie; arthritischer Gicht in Vorgeschichte; gleichzeitiger Anwendung von Arzneimitteln, die Blutungsrisiko erhöhen, Bradykardie auslösen, starke P-gp-Inhibitoren sind (z. B. Verapamil, Chinidin, Cyclosporin). Abgeraten bei Harnsäure-Nephropathie, nicht empfohlen bei gleichzeitiger Anwendung mit ASS-Erhaltungsdosen > 300 mg/Tag. Empfohlen wird die engmaschige Überwachung einer gleichzeitigen Digoxingabe.

Anwendung bei besonderen Patientengruppen

Brilique™ (Ticagrelor)	
Ältere Patienten	Es ist keine Dosisanpassung erforderlich.
Kinder und Jugendliche	Wirksamkeit und Sicherheit wurden bei Patienten < 18 Jahren nicht untersucht.
Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion	Es ist keine Dosisanpassung erforderlich. Für Dialysepatienten keine Informationen vorhanden und nicht empfohlen.
Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion	Leichte Leberfunktionsstörung: Keine Dosisanpassung erforderlich. Bei mäßiger und schwerer Leberfunktionsstörung nicht untersucht und daher kontraindiziert.
Anwendung bei Schwangeren	Keine ausreichende Daten. Wird nicht empfohlen.
Anwendung bei Stillenden	Aktive Metabolite werden in die Muttermilch ausgeschieden. Ein Risiko für Neugeborene/Säuglinge ist nicht ausgeschlossen.

Dosierung und Kosten

Brilique™ (Ticagrelor)		
Darreichungsform	Dosis pro Tag ¹	Kosten pro Jahr [€] ²
Filmtabletten	2 x 90 mg ³ + ASS	1077,26 + ASS

Stand Lauerntaxe: 15.02.2011

¹Dosierung gemäß Fachinformation; ²Kostenberechnung anhand des kostengünstigsten Präparates einschließlich Import (hier nur ein Präparat); gesetzliche Pflichtrabatte der Apotheken und pharmazeutischen Unternehmen wurden berücksichtigt; ³einmalige Initialdosis: 1 x 180 mg.

Weitere Informationen (u. a. zu unerwünschten Arzneimittelwirkungen, Risiken) in der Fachinformation.

Aktuelle Informationen über neu zugelassene Arzneimittel in der Europäischen Union; erstellt auf der Basis des Europäischen Öffentlichen Beurteilungsberichts (EPAR) [Brilique™](#) vom 07.01.2011.