ANSM - Mis à jour le : 07/07/2025

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

PRASUGREL TEVA 10 mg, comprimé pelliculé sécable

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Prasugrel (sous forme de bromhydrate)..... 10 mg

Pour un comprimé pelliculé sécable.

Excipient à effet notoire :

Chaque comprimé pelliculé contient 5,5 mg de stéarate de saccharose, contenant 0,22 mg de saccharose.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé pelliculé.

Comprimés pelliculés beiges, de forme ovale, comportant la mention « P10 » gravée sur une face et comportant une barre de sécabilité sur l'autre face. Dimensions : environ 11 × 6 mm.

Le comprimé peut être divisé en doses égales.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

PRASUGREL TEVA, en association avec l'acide acétylsalicylique (AAS), est indiqué dans la prévention des événements athérothrombotiques chez les patients adultes avec un syndrome coronaire aigu (c'est-à-dire angor instable, infarctus du myocarde sans sus-décalage du segment ST [AI/NSTEMI] ou infarctus du myocarde avec sus-décalage du segment ST [STEMI]) traités par une intervention coronaire percutanée (ICP) primaire ou retardée.

Pour plus d'informations, voir rubrique 5.1.

4.2. Posologie et mode d'administration

Posologie

Adultes

PRASUGREL TEVA doit être initié à une dose de charge unique de 60 mg puis poursuivi par une dose de 10 mg une fois par jour. Chez les patients avec un AI/NSTEMI pour lesquels une coronarographie doit être réalisée dans les 48 heures après l'admission, la dose de charge doit être administrée uniquement au moment de l'ICP (voir rubriques 4.4, 4.8 et 5.1). Les patients sous PRASUGREL TEVA doivent également prendre de l'acide acétylsalicylique tous les jours (dose de 75 mg à 325 mg).

Chez les patients avec un syndrome coronaire aigu (SCA) pris en charge par une ICP, l'arrêt prématuré de tout antiagrégant plaquettaire, y compris PRASUGREL TEVA, pourrait entraîner un risque accru de thrombose, d'infarctus du myocarde ou de décès dû à la maladie sous-jacente du patient. Un traitement d'une durée allant jusqu'à 12 mois est recommandé, à moins qu'un arrêt de PRASUGREL TEVA soit cliniquement indiqué (voir rubriques 4.4 et 5.1).

Patients ? 75 ans

L'utilisation de PRASUGREL TEVA chez les patients ? 75 ans est en général déconseillée. Si, après une évaluation attentive du rapport bénéfice/risque individuel par le médecin prescripteur (voir rubrique 4.4), le traitement est jugé nécessaire chez les patients ? 75 ans, alors une dose d'entretien réduite de 5 mg doit être prescrite après une dose de charge de 60 mg. Les patients ? 75 ans présentent une sensibilité accrue de survenue d'un saignement et une exposition plus élevée au métabolite actif du prasugrel (voir rubriques 4.4, 4.8, 5.1 et 5.2).

Patients de poids 60 kg

PRASUGREL TEVA doit être administré sous forme d'une dose de charge unique de 60 mg puis poursuivi à une dose de 5 mg une fois par jour. La dose d'entretien de 10 mg n'est pas recommandée. Ceci est dû à une augmentation de l'exposition au métabolite actif du prasugrel et à un risque accru de saignement chez les patients 60 kg lorsqu'ils reçoivent une dose quotidienne de 10 mg par comparaison avec les patients ? 60 kg (voir rubriques 4.4, 4.8 et 5.2).

Insuffisance rénale

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients avec une insuffisance rénale, y compris les patients avec une insuffisance rénale terminale (voir rubrique 5.2). L'expérience thérapeutique est limitée chez les patients avec une insuffisance rénale (voir rubrique 4.4).

Insuffisance hépatique

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients avec une insuffisance hépatique légère à modérée (classes A et B de Child-Pugh) (voir rubrique 5.2). L'expérience thérapeutique est limitée chez les patients présentant une anomalie légère à modérée de la fonction hépatique (voir rubrique 4.4). PRASUGREL TEVA est contre-indiqué chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère (classe C de Child-Pugh).

Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité de PRASUGREL TEVA chez les enfants de moins de 18 ans n'ont pas été établies. Des données limitées sont disponibles chez les enfants atteints d'anémie falciforme (voir rubrique 5.1).

Mode d'administration

Par voie orale. PRASUGREL TEVA peut être administré au cours ou en dehors des repas. L'administration de la dose de charge de 60 mg de prasugrel à jeun peut permettre un délai d'action plus rapide (voir rubrique 5.2).

Le comprimé peut être divisé en doses égales en le cassant seulement une fois. Ne pas écraser le comprimé.

4.3. Contre-indications

Hypersensibilité à la substance active ou à l’un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

Saignement pathologique avéré.

Antécédent d'accident vasculaire cérébral ou d'accident ischémique transitoire (AIT).

Insuffisance hépatique sévère (classe C de Child-Pugh).

4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Risque de saignement

Dans l'essai clinique de phase III (TRITON), les principaux critères d'exclusion comprenaient un risque accru de saignement ; une anémie ; une thrombocytopénie ; un antécédent de pathologies intracrâniennes. Les patients avec un syndrome coronaire aigu pris en charge par ICP et traités par prasugrel et AAS ont présenté une augmentation du risque de saignement majeur et mineur selon le système de classification TIMI. Par conséquent, l'utilisation de prasugrel chez les patients à risque accru de saignement ne doit être envisagée que si les bénéfices en termes de prévention des événements ischémiques sont jugés supérieurs au risque de saignements graves. Cela s'applique en particulier aux patients :

- ayant ? 75 ans (voir ci-dessous),
- ayant tendance à saigner facilement (par exemple, en raison d'un traumatisme récent, d'une intervention chirurgicale récente, d’un saignement gastro-intestinal récent ou récidivant ou d’un ulcère peptique actif),
- pesant 60 kg (voir rubriques 4.2 et 4.8). Chez ces patients, la dose d'entretien de 10 mg n'est pas recommandée. Une dose d'entretien de 5 mg doit être utilisée,
- recevant de manière concomitante des médicaments susceptibles d'augmenter le risque de saignement, y compris les anticoagulants oraux, le clopidogrel, les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) et les agents fibrinolytiques.

Chez les patients qui ont un saignement avéré et pour lesquels une neutralisation de l’effet pharmacologique de prasugrel est nécessaire, une transfusion de plaquettes peut convenir.

L'utilisation de prasugrel chez les patients ? 75 ans n'est généralement pas recommandée et ne doit être entreprise qu’avec précaution après une évaluation attentive du rapport bénéfice/risque individuel par le médecin prescripteur indiquant que les bénéfices en termes de prévention des événements ischémiques l'emportent sur le risque de saignements graves. Dans l'essai de phase III, ces patients ont présenté un risque accru de saignement, y compris fatal, par comparaison avec les patients 75 ans. S'il est prescrit, une dose d'entretien inférieure, égale à 5 mg doit être utilisée ; la dose d'entretien de 10 mg n'est pas recommandée (voir rubriques 4.2 et 4.8).

L'expérience thérapeutique avec le prasugrel est limitée chez les patients avec une insuffisance rénale (y compris une insuffisance rénale terminale [IRT]) et chez les patients avec une insuffisance hépatique modérée. Ces patients peuvent présenter un risque accru de saignement. Par conséquent, le prasugrel doit être utilisé avec précaution chez ces patients.

Les patients doivent être informés qu’avec la prise du prasugrel (en association avec l'AAS), les saignements pourraient s’arrêter moins rapidement que d'ordinaire et qu'ils doivent faire part de tout saignement inhabituel (en termes de site d'apparition ou de durée) à leur médecin.

Risque de saignement associé au moment de l’administration de la dose de charge chez les patients NSTEMI

Dans un essai clinique réalisé chez des patients NSTEMI (l’étude ACCOAST), pour lesquels une coronarographie était programmée dans les 2 à 48 heures après randomisation, une dose de charge de prasugrel administrée 4 heures en moyenne avant la coronarographie a augmenté le risque de saignement majeur et mineur péri-procédural comparé à une dose de charge de prasugrel administrée au moment de l’ICP. Par conséquent, chez les patients avec un AI/NSTEMI pour lesquels une coronarographie est effectuée dans les 48 heures après l’admission, la dose de charge doit être administrée uniquement au moment de l’ICP (voir rubriques 4.2, 4.8 et 5.1).

Chirurgie

Il doit être conseillé aux patients d’avertir leurs médecins et leurs dentistes qu'ils prennent du prasugrel avant de prévoir une intervention chirurgicale et avant de prendre tout nouveau médicament. Si un patient doit subir une intervention chirurgicale planifiée, et qu’un effet antiagrégant plaquettaire n'est pas souhaité, le prasugrel doit être interrompu au moins 7 jours avant l'intervention. Une augmentation de la fréquence (3 fois) et de la sévérité des saignements peut survenir chez les patients opérés de pontage coronaire dans les 7 jours après l'arrêt du prasugrel (voir rubrique 4.8). Les bénéfices et les risques du prasugrel doivent être attentivement pris en compte chez les patients pour lesquels l'anatomie coronaire n'a pas été définie et pour lesquels un pontage coronaire en urgence est possible.

Hypersensibilité incluant angioedème

Des réactions d’hypersensibilité incluant angioedème ont été rapportées chez les patients recevant du prasugrel, y compris des patients avec des antécédents de réaction d’hypersensibilité au clopidogrel. La surveillance de signes ou de symptômes évocateurs de réaction d’hypersensibilité chez les patients avec une allergie connue aux thiénopyridines est recommandée (voir rubrique 4.8).

Purpura thrombocytopénique thrombotique (PTT)

Des cas de PTT ont été rapportés avec l'utilisation de prasugrel. Le PTT est une maladie grave qui nécessite un traitement rapide.

Morphine et autres opioïdes

Lors d’une administration concomitante du prasugrel avec la morphine, une efficacité réduite du prasugrel a été observée chez des patients (voir rubrique 4.5).

Stéarate de saccharose

Les patients présentant une intolérance au fructose, un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose ou un déficit en sucrase/isomaltase (maladies héréditaires rares) ne doivent pas prendre ce médicament.

4.5. Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Warfarine :

L'administration concomitante de prasugrel avec les dérivés coumariniques autres que la warfarine n'a pas été étudiée. Compte tenu de la possibilité de risque accru de saignement, la warfarine (ou les autres dérivés coumariniques) et le prasugrel doivent être co-administrés avec précaution (voir rubrique 4.4).

Anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) :

L'administration concomitante d'un traitement chronique par AINS n'a pas été étudiée. Compte tenu de la possibilité de risque accru de saignement, les AINS en traitement chronique (y compris les inhibiteurs de la COX-2) et le prasugrel doivent être co-administrés avec précaution (voir rubrique 4.4).

Le prasugrel peut être administré de manière concomitante avec les médicaments métabolisés par les enzymes du cytochrome P450 (y compris les statines), ou les médicaments qui sont des inducteurs ou inhibiteurs des enzymes du cytochrome P450. Le prasugrel peut également être administré de manière concomitante avec l'AAS, l'héparine, la digoxine, et les médicaments qui augmentent le pH gastrique, y compris les inhibiteurs de la pompe à protons et les antagonistes des récepteurs H_2. Bien que non étudié dans des études d'interaction spécifiques, le prasugrel a été co-administré dans l'essai clinique de phase III avec l'héparine de bas poids moléculaire, la bivalirudine, et les inhibiteurs aux récepteurs GPIIb/IIIa (aucune information disponible concernant le type d'inhibiteurs GPIIb/IIIa utilisé) sans preuve d'interactions indésirables cliniquement significatives.

Effets d'autres médicaments sur le prasugrel

Acide acétylsalicylique :

Le prasugrel doit être administré de manière concomitante avec l'acide acétylsalicylique (AAS). Même si une interaction pharmacodynamique avec l'AAS conduisant à un risque accru de saignement est possible, la démonstration de l'efficacité et de la sécurité d'emploi du prasugrel a été faite chez des patients ayant été traités de manière concomitante avec l'AAS.

Héparine :

Un bolus intraveineux unique d'héparine non fractionnée (100 U/kg) n'a pas significativement modifié l'inhibition de l'agrégation plaquettaire induite par le prasugrel. De même, le prasugrel n'a pas significativement modifié l'effet de l'héparine sur les paramètres de la coagulation. Par conséquent, les deux médicaments peuvent être administrés de manière concomitante. Un risque accru de saignement est possible lorsque le prasugrel est co-administré avec de l'héparine.

Statines :

L'atorvastatine (80 mg par jour) n'a pas modifié la pharmacocinétique du prasugrel et son inhibition de l'agrégation plaquettaire. Par conséquent, il n'est pas envisagé que les statines qui sont des substrats du CYP3A aient un effet sur la pharmacocinétique du prasugrel ou son inhibition de l'agrégation plaquettaire.

Médicaments qui augmentent le pH gastrique :

La co-administration quotidienne de la ranitidine (un antagoniste des récepteurs H_2) ou du lansoprazole (un inhibiteur de la pompe à protons) n'a pas modifié l'ASC et le T_{max} du métabolite actif de prasugrel, mais a diminué la C_{max} de 14 % et 29 %, respectivement. Dans

l'essai de phase III, le prasugrel a été administré sans prise en compte de la co-administration d'un inhibiteur de la pompe à protons ou d'un antagoniste des récepteurs H_2. L'administration de la dose de charge de 60 mg de prasugrel sans prise concomitante d'inhibiteurs de la pompe à protons peut permettre un délai d'action plus rapide.

Inhibiteurs du CYP3A :

Le kétoconazole (400 mg par jour), un puissant inhibiteur sélectif du CYP3A4 et du CYP3A5, n'a pas modifié l'inhibition de l'agrégation plaquettaire induite par le prasugrel ni l'ASC et le T_{max} du métabolite actif du prasugrel, mais a diminué la C_{max} de 34 % à 46 %. Par conséquent, il n'est pas envisagé que les inhibiteurs du CYP3A tels que les antifongiques azolés, les inhibiteurs de la protéase du VIH, la clarithromycine, la télithromycine, le vérapamil, le diltiazem, l'indinavir, la ciprofloxacine et le jus de pamplemousse aient un effet significatif sur la pharmacocinétique du métabolite actif.

Inducteurs des cytochromes P450 :

La rifampicine (600 mg par jour), un puissant inducteur du CYP3A et du CYP2B6, et un inducteur du CYP2C9, du CYP2C19 et du CYP2C8, n'a pas significativement modifié la pharmacocinétique du prasugrel. Par conséquent, il n'est pas envisagé que les inducteurs connus du CYP3A tels que la rifampicine, la carbamazépine, et d'autres inducteurs des cytochromes P450 aient un effet significatif sur la pharmacocinétique du métabolite actif.

Morphine et autres opioïdes :

Une exposition retardée et réduite aux inhibiteurs de P2Y12 par voie orale, y compris le prasugrel et son métabolite actif, a été observée chez des patients présentant un syndrome coronaire aigu, traité par la morphine. Cette interaction peut être liée à une diminution de la motilité gastro-intestinale et s'applique à d'autres opioïdes. La pertinence clinique est inconnue, mais les données indiquent une réduction potentielle de l'efficacité du prasugrel chez les patients lorsque le prasugrel est co-administré avec la morphine. Chez les patients présentant un syndrome coronaire aigu, chez lesquels l'arrêt de la morphine ne peut être envisagé et où l'inhibition rapide du P2Y12 est jugée cruciale, l'utilisation d'un inhibiteur parentéral du P2Y12 peut être envisagée.

Effets du prasugrel sur les autres médicaments

Digoxine :

Le prasugrel n'a aucun effet cliniquement significatif sur la pharmacocinétique de la digoxine.

Médicaments métabolisés par le CYP2C9 :

Le prasugrel n'a pas inhibé le CYP2C9, de la même façon qu'il n'a pas modifié la pharmacocinétique de la S-warfarine. Compte tenu de la possibilité de risque accru de saignement, la warfarine et le prasugrel doivent être co-administrés avec précaution (voir rubrique 4.4).

Médicaments métabolisés par le CYP2B6 :

Le prasugrel est un faible inhibiteur du CYP2B6. Chez le sujet sain, le prasugrel a diminué de 23 % l'exposition à l'hydroxybupropion, métabolite du bupropion médié par le CYP2B6. Cet effet est susceptible de représenter une source de préoccupation clinique uniquement lorsque le

prasugrel est co-administré avec des médicaments pour lesquels le CYP2B6 est la seule voie métabolique et ayant une fenêtre thérapeutique étroite (par exemple, le cyclophosphamide, l'éfavirenz).

4.6. Fertilité, grossesse et allaitement

Aucune étude clinique n'a été conduite chez la femme enceinte ou allaitante.

Grossesse

Les études chez l'animal ne mettent pas en évidence d'effet nocif direct sur la grossesse, ni sur le développement de l'embryon, ni sur celui du fœtus, ni sur le déroulement de l'accouchement ou le développement post-natal (voir rubrique 5.3). Comme les études de reproduction animale ne permettent pas toujours de prévoir la réponse humaine, le prasugrel ne doit être utilisé pendant la grossesse que si le bénéfice potentiel pour la mère justifie le risque potentiel pour le fœtus.

Allaitement

On ignore si le prasugrel est excrété dans le lait maternel humain. Les études chez l'animal ont montré que le prasugrel est excrété dans le lait maternel. L'utilisation du prasugrel pendant l'allaitement n'est pas recommandée.

Fertilité

Le prasugrel n'a pas eu d'effet sur la fertilité de rats mâles et femelles à des dose orales allant jusqu'à une exposition représentant 240 fois la dose d'entretien quotidienne recommandée chez l'homme (sur une base en mg/m^2).

4.7. Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

On s'attend à ce que le prasugrel n’exerce aucune influence, ou une influence négligeable, sur l’aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

4.8. Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

La sécurité d’emploi du prasugrel chez les patients avec un syndrome coronaire aigu traités par une ICP a été évaluée dans une étude contrôlée *versus* clopidogrel (TRITON) dans laquelle 6 741 patients ont été traités par prasugrel (dose de charge de 60 mg et dose d'entretien de 10 mg une fois par jour) pendant une durée médiane de 14,5 mois (5 802 patients ont été traités pendant plus de 6 mois, 4 136 patients ont été traités pendant plus d'un an). Le taux d'arrêt du médicament de l'étude dû à des événements indésirables a été de 7,2 % pour le prasugrel et de 6,3 % pour le clopidogrel. Parmi ces événements, le saignement a été l'effet indésirable conduisant le plus fréquemment à l'arrêt du traitement avec les deux médicaments à l’étude (2,5 % pour le prasugrel et 1,4 % pour le clopidogrel).

Saignement

Saignement sans rapport avec un pontage coronaire (PC)

Dans l’essai TRITON, la fréquence de patients présentant un événement hémorragique sans rapport avec un PC est présentée dans le tableau 1. L'incidence des saignements majeurs

(critères TIMI), sans rapport avec un PC, incluant les saignements engageant le pronostic vital ou fatals, ainsi que l'incidence des saignements mineurs (critères TIMI) ont été statistiquement significativement plus élevées chez les sujets traités par prasugrel comparés au clopidogrel dans la population AI/NSTEMI et la population globale des SCA. Aucune différence significative n'a été observée dans la population STEMI. Le site de saignement spontané le plus fréquent a été le tractus gastro-intestinal (taux de 1,7 % avec le prasugrel et de 1,3 % avec le clopidogrel) ; le site de saignement provoqué le plus fréquent a été le site de ponction artérielle (taux de 1,3 % avec le prasugrel et de 1,2 % avec le clopidogrel).

Tableau 1 : Incidence de saignement sans rapport avec un PC[a] (% de patients)

Événement	**Tous les SCA**		**AI/NSTEMI**		**STEMI**	
	Prasugrel[b] +AAS (N = 6 741)	**Clopidogrel[b] +AAS (N = 6 716)**	**Prasugrel[b] +AAS (N = 5 001)**	**Clopidogrel[b] +AAS (N = 4 980)**	**Prasugrel[b] +AAS (N = 1 740)**	**Clop[b] + (N =**
Saignement majeur selon les critères TIMI[c]	2,2	1,7	2,2	1,6	2,2	
Engageant le pronostic vital[d]	1,3	0,8	1,3	0,8	1,2	
Fatal	0,3	0,1	0,3	0,1	0,4	
HIC symptomatique[e]	0,3	0,3	0,3	0,3	0,2	
Nécessitant des inotropes	0,3	0,1	0,3	0,1	0,3	
Nécessitant une intervention chirurgicale	0,3	0,3	0,3	0,3	0,1	
Nécessitant une transfusion (? 4 unités)	0,7	0,5	0,6	0,3	0,8	
Saignement mineur selon les critères TIMI[f]	2,4	1,9	2,3	1,6	2,7	

[a] *Événements évalués de façon centralisée et définis par les critères du groupe de l'étude TIMI (Thrombolysis in Myocardial Infarction)*

[b] *Si nécessaire, d'autres traitements habituels ont été utilisés.*

[c] *Toute hémorragie intracrânienne ou tout saignement cliniquement patent associé à une baisse de l'hémoglobine ? 5 g/dL.*

[d] *Les saignements engageant le pronostic vital des patients constituent une sous-série de saignement majeur selon les critères TIMI et comprennent les types mis en retrait dans les*

lignes en dessous. Les patients peuvent être comptabilisés dans plusieurs lignes.

[e] *HIC = hémorragie intracrânienne.*

[f] *Saignement cliniquement patent associé à une baisse de l'hémoglobine ? 3 g/dL mais 5 g/dL.*

Patients ? 75 ans

Taux de saignement majeur ou mineur selon les critères TIMI, sans rapport avec un PC :

Âge	Prasugrel **10 mg**	Clopidogrel 75 mg
? 75 ans (N = 1 785)*	9,0 % (1,0 % fatal)	6,9 % (0,1 % fatal)
75 ans (N = 11 672)*	3,8 % (0,2 % fatal)	2,9 % (0,1 % fatal)
75 ans (N = 7 180)**	2,0 % (0,1 % fatal) [a]	1,3 % (0,1 % fatal)
	Prasugrel **5 mg**	Clopidogrel 75 mg
? 75 ans (N = 2 060)**	2,6 % (0,3 % fatal)	3,0 % (0,5 % fatal)

**Etude TRITON chez des patients présentant un SCA pris en charge par ICP*

***Etude TRILOGY-ACS chez des patients non pris en charge par ICP (voir rubrique 5.1) :*

[a]*prasugrel 10 mg ; prasugrel 5 mg si patients 60 kg*

Patients 60 kg

Taux de saignement majeur ou mineur selon les critères TIMI, sans rapport avec un PC :

Poids	Prasugrel **10 mg**	Clopidogrel 75 mg
60 kg (N = 664)*	10,1 % (0 % fatal)	6,5 % (0,3 % fatal)
? 60 kg (N = 12 672)*	4,2 % (0,3 % fatal)	3,3 % (0,1 % fatal)
? 60 kg (N = 7 845)**	2,2 % (0,2 % fatal) [a]	1,6 % (0,2 % fatal)
	Prasugrel **5 mg**	Clopidogrel 75 mg
60kg (N = 1 391)**	1,4 % (0,1 % fatal)	2,2 % (0,3 % fatal)

**Etude TRITON chez des patients présentant un SCA pris en charge par ICP*

***Etude TRILOGY-ACS chez des patients non pris en charge par ICP (voir rubrique 5.1) :*

[a]*prasugrel 10 mg ; prasugrel 5 mg si patients ? 75 ans*

Patients ? 60 kg et 75 ans

Chez les patients ? 60 kg et 75 ans, les taux de saignement majeur ou mineur selon les critères TIMI sans rapport avec un PC ont été de 3,6 % pour le prasugrel et de 2,8 % pour le clopidogrel ; les taux de saignement fatal ont été de 0,2 % pour le prasugrel et de 0,1 % pour le clopidogrel.

Saignement en rapport avec un PC

Dans l'essai de phase III, 437 patients ont subi un PC au cours de l'étude. Parmi ces patients, les taux de saignement majeur ou mineur selon les critères TIMI, en rapport avec un PC, ont été de 14,1 % dans le groupe prasugrel et de 4,5 % dans le groupe clopidogrel. Le risque majoré d'événements hémorragiques chez les sujets traités par prasugrel a persisté jusqu'à 7 jours après la dernière dose du médicament de l'étude. Pour les patients ayant reçu leur thiénopyridine dans les 3 jours précédant le PC, les fréquences de saignement majeur ou mineur selon les critères TIMI ont été de 26,7 % (12 des 45 patients) dans le groupe prasugrel, contre 5,0 % (3 des 60 patients) dans le groupe clopidogrel. Pour les patients ayant reçu leur dernière dose de thiénopyridine dans les 4 à 7 jours précédant le PC, les fréquences ont été réduites à

11,3 % (9 des 80 patients) dans le groupe prasugrel et à 3,4 % (3 des 89 patients) dans le groupe clopidogrel. Au-delà de 7 jours après l'arrêt du médicament, les taux observés de saignement en rapport avec un PC ont été similaires entre les groupes de traitement (voir rubrique 4.4).

Risque de saignement associé au moment de l'administration de la dose de charge chez les patients NSTEMI

Dans un essai clinique réalisé chez des patients NSTEMI (l'étude ACCOAST), pour lesquels une coronarographie était programmée dans les 2 à 48 heures après randomisation, les patients recevant une dose de charge de 30 mg dès le diagnostic, 4 heures en moyenne avant la coronarographie suivie d'une dose de charge de 30 mg au moment de l'ICP ont présenté une majoration du risque de saignement non lié à un PC, et sans bénéfice additionnel, comparé aux patients recevant une dose de charge de 60 mg au moment de l'ICP (voir rubriques 4.2 et 4.4). Les taux de saignement selon les critères TIMI sans rapport avec un PC dans les 7 jours étaient les suivants pour les patients :

Effet indésirable	**Prasugrel avant la coronarographie[a] (N = 2 037) %**	**Prasugrel au moment de l'ICP[a] (N = 1 996) %**
Saignement majeur selon les critères TIMI[b]	1,3	0,5
Engageant le pronostic vital[c]	0,8	0,2
Fatal	0,1	0,0
HIC symptomatique[d]	0,0	0,0
Nécessitant des inotropes	0,3	0,2
Nécessitant une intervention chirurgicale	0,4	0,1
Nécessitant une transfusion (? 4 unités)	0,3	0,1
Saignement mineur selon les critères TIMI[e]	1,7	0,6

[a] *Si nécessaire, d'autres traitements habituels ont été utilisés. Le protocole de l'essai clinique prévoyait que tous les patients reçoivent de l'aspirine et une dose quotidienne d'entretien de prasugrel.*

[b] *Toute hémorragie intracrânienne ou tout saignement cliniquement patent associé à une baisse de l'hémoglobine ? 5 g/dL.*

[c] *Les saignements engageant le pronostic vital des patients constituent une sous-série de saignement majeur selon les critères TIMI et comprennent les types mis en retrait dans les lignes en dessous. Les patients peuvent être comptabilisés dans plusieurs lignes.*

[d] *HIC = hémorragie intracrânienne.*

[e] *Saignement cliniquement patent associé à une baisse de l'hémoglobine ? 3 g/dL mais 5 g/dL.*

Tableau récapitulatif des effets indésirables

Le tableau 2 résume les effets indésirables hémorragiques et non hémorragiques issus de l'étude TRITON, ou de la notification spontanée, classés par fréquence et classes de systèmes d'organes. Les fréquences sont définies de la manière suivante :

Très fréquent (? 1/10) ; fréquent (? 1/100, 1/10) ; peu fréquent (? 1/1 000, 1/100) ; rare (? 1/10 000, 1/1 000) ; très rare (1/10 000) ; fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Tableau 2 : Effets indésirables hémorragiques et non hémorragiques

Classe de systèmes d'organes	**Fréquent**	**Peu fréquent**	**Rare**	**Fréquence indéterminée**
Affections hématologiques et du système lymphatique	Anémie		Thrombocytopénie	Purpura thrombocytopénique thrombotique (PTT) – *voir rubrique 4.4*
Affections du système immunitaire		Hypersensibilité incluant angiœdème		
Affections oculaires		Hémorragie oculaire		
Affections vasculaires	Hématome			
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	Epistaxis	Hémoptysie		
Affections gastro-intestinales	Hémorragie gastro-intestinale	Hémorragie rétropéritonéale Hémorragie rectale Hématochézie Gingivorragie		
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Eruption cutanée Ecchymose			
Affections du rein et des voies urinaires	Hématurie			
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Hématome au site de ponction vasculaire Hémorragie au site de ponction			
Lésions, intoxication et complications liées aux procédures	Contusion	Hémorragie post-procédurale	Hématome sous-cutané	

Chez les patients avec ou sans antécédent d'AIT ou d'AVC, l'incidence d'accident vasculaire cérébral dans l'essai de phase III a été la suivante (voir rubrique 4.4) :

Antécédent d'AIT ou d'AVC	Prasugrel	Clopidogrel
Oui (N = 518)	6,5 % (2,3 % HIC*)	1,2 % (0 % HIC*)
Non (N = 13 090)	0,9 % (0,2 % HIC*)	1,0 % (0,3 % HIC*)

* HIC = hémorragie intracrânienne.

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance - Site internet : https://signalement.social-sante.gouv.fr.

4.9. Surdosage

Un surdosage de prasugrel peut entraîner un temps de saignement prolongé et des complications hémorragiques ultérieures. Il n'existe aucune donnée sur la neutralisation de l'effet pharmacologique du prasugrel ; toutefois, si une correction rapide du temps de saignement prolongé est nécessaire, une transfusion de plaquettes et/ou d'autres produits sanguins peut être envisagée.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Inhibiteurs de l'agrégation plaquettaire, héparine exclue, code ATC : B01AC22.

Mécanisme d'action/Effets pharmacodynamiques

Le prasugrel est un inhibiteur de l'activation et de l'agrégation plaquettaires par l'intermédiaire de la liaison irréversible de son métabolite actif aux récepteurs à l'ADP de type $P2Y_{12}$ sur les plaquettes. Étant donné que les plaquettes participent à l'apparition et/ou à l'évolution des complications thrombotiques de la maladie athérosclérotique, l'inhibition de la fonction plaquettaire peut permettre de réduire le taux d'événements cardiovasculaires tels que le décès, l'infarctus du myocarde ou l'accident vasculaire cérébral.

Après une dose de charge de 60 mg de prasugrel, l'inhibition de l'agrégation plaquettaire induite par l'ADP se produit à 15 minutes avec 5 ?M d'ADP et à 30 minutes avec 20 ?M d'ADP. L'inhibition maximale par le prasugrel de l'agrégation plaquettaire induite par l'ADP est de 83 % avec 5 ?M d'ADP et de 79 % avec 20 ?M d'ADP, avec dans les deux cas 89 % des sujets sains et des patients avec une athérosclérose stable atteignant au moins 50 % d'inhibition de l'agrégation plaquettaire en 1 heure. L'inhibition de l'agrégation plaquettaire induite par le prasugrel démontre une faible variabilité inter-sujets (9 %) et intra-sujet (12 %) aussi bien avec 5 ?M que 20 ?M d'ADP. À l'état d'équilibre, l'inhibition moyenne de l'agrégation plaquettaire a été de 74 % et de 69 % respectivement pour 5 ?M d'ADP et 20 ?M d'ADP, et a été atteinte après 3 à 5 jours d'administration de la dose d'entretien de 10 mg de prasugrel précédée d'une dose de charge de 60 mg. Plus de 98 % des sujets avaient une inhibition de l'agrégation plaquettaire ? 20 % durant l'administration de la dose d'entretien.

Après traitement, l'agrégation plaquettaire est progressivement revenue aux valeurs initiales, dans les 7 à 9 jours suivant l'administration d'une dose de charge unique de 60 mg de prasugrel et dans les 5 jours suivant l'arrêt de la dose d'entretien à l'état d'équilibre.

Données sur le switch thérapeutique : après l'administration de 75 mg de clopidogrel une fois par jour pendant 10 jours, 40 sujets sains sont passés à une dose de 10 mg de prasugrel une fois par jour avec ou sans dose de charge de 60 mg. Une inhibition de l'agrégation plaquettaire similaire ou plus élevée a été observée avec le prasugrel. Le passage direct à la dose de charge de 60 mg a entraîné le délai le plus rapide d'obtention d'une inhibition plaquettaire plus élevée. Après l'administration d'une dose de charge de 900 mg de clopidogrel (avec de l'acide acétylsalicylique), 56 sujets avec un SCA ont été traités pendant 14 jours avec 10 mg de prasugrel une fois par jour ou 150 mg de clopidogrel une fois par jour, et sont ensuite passés à l'autre traitement de 150 mg de clopidogrel ou de 10 mg de prasugrel pendant 14 jours supplémentaires. Une inhibition de l'agrégation plaquettaire plus élevée a été observée chez les patients passés à la dose de 10 mg de prasugrel par comparaison avec ceux traités par 150 mg de clopidogrel. Dans une étude sur 276 patients présentant un SCA pris en charge par une intervention coronaire percutanée, le passage d'une dose de charge de 600 mg de clopidogrel ou placebo administrée lors de l'arrivée à l'hôpital avant la coronarographie, à une dose de charge de 60 mg de prasugrel administrée au moment de l'intervention coronarienne percutanée, a entraîné de façon similaire une augmentation de l'inhibition de l'agrégation plaquettaire pendant les 72 heures de la durée de l'étude.

Efficacité et sécurité clinique

Syndrome Coronaire Aigu (SCA)

L'étude de phase III TRITON a comparé le prasugrel au clopidogrel, tous deux co-administrés avec l'acide acétylsalicylique et d'autres traitements habituels. L'essai TRITON était une étude internationale, multicentrique, randomisée, en double aveugle et en groupes parallèles portant sur 13 608 patients. Les patients présentaient un syndrome coronaire aigu, un angor instable (AI) ou un infarctus du myocarde sans sus-décalage du segment ST (NSTEMI) à risque modéré à élevé, ou un infarctus du myocarde avec sus-décalage du segment ST (STEMI) et ont été pris en charge par une intervention coronaire percutanée.

Les patients avec un AI/NSTEMI dans les 72 heures suivant l'apparition des symptômes ou un STEMI entre 12 heures et 14 jours suivant l'apparition des symptômes ont été randomisés après prise de connaissance de l'anatomie coronaire. Les patients présentant un STEMI dans les 12 heures suivant l'apparition des symptômes et devant être traités par ICP primaire pouvaient être randomisés sans connaissance de l'anatomie coronaire. Pour tous les patients, la dose de charge pouvait être administrée à tout moment entre la randomisation et 1 heure après la sortie de la salle de cathétérisme.

Les patients randomisés pour recevoir le prasugrel (dose de charge de 60 mg suivie d'une dose de 10 mg une fois par jour) ou le clopidogrel (dose de charge de 300 mg suivie d'une dose de 75 mg une fois par jour) ont été traités pendant une durée médiane de 14,5 mois (durée maximale de 15 mois avec un minimum de 6 mois de suivi). Ils ont également reçu de l'acide acétylsalicylique (75 mg à 325 mg une fois par jour). L'utilisation de toute thiénopyridine dans les 5 jours précédant l'inclusion était un critère d'exclusion. D'autres traitements, tels que l'héparine et les inhibiteurs des récepteurs GPIIb/IIIa, ont été administrés selon la décision individuelle du médecin. Environ 40 % des patients (dans chacun des groupes de traitement) ont reçu des inhibiteurs aux récepteurs GPIIb/IIIa en soutien à l'ICP (aucune information disponible concernant le type d'inhibiteurs aux récepteurs GPIIb/IIIa utilisé). Environ 98 % des patients (dans chacun des groupes de traitement) ont reçu des antithrombines (héparine, héparine de bas poids moléculaire, bivalirudine ou un autre agent) directement en complément de l'ICP.

Le critère principal d'évaluation de l'essai a été le délai de survenue d'un premier événement, incluant décès cardiovasculaire (CV), infarctus du myocarde non fatal (IDM) ou accident vasculaire cérébral non fatal (AVC). L'analyse du critère composite d'évaluation dans la population globale des SCA (cohortes AI/NSTEMI et STEMI combinées) dépendait de la démonstration préalable de la supériorité statistique du prasugrel par comparaison au clopidogrel dans la cohorte AI/NSTEMI (*p* 0,05).

Population globale des SCA :

Le prasugrel a montré une efficacité supérieure à celle du clopidogrel en termes de réduction des événements du critère principal composite d'évaluation ainsi que des événements des critères secondaires pré-spécifiés, dont la thrombose de stent (voir le tableau 3). Le bénéfice du prasugrel a été évident dans les 3 premiers jours et a persisté jusqu'à la fin de l'étude. Cette supériorité en termes d'efficacité s'est accompagnée d'une augmentation des saignements majeurs (voir rubriques 4.4 et 4.8). La population de l'étude était composée de 92 % de patients caucasiens, de 26 % de femmes et de 39 % de patients ? 65 ans. Les bénéfices associés au prasugrel ont été indépendants de l'utilisation d'autres traitements cardiovasculaires en aigu ou à long terme, incluant l'héparine/l'héparine de bas poids moléculaire, la bivalirudine, les inhibiteurs aux récepteurs GPIIb/IIIa en administration intraveineuse, les hypolipémiants, les bêta-bloquants, et les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine. L'efficacité du prasugrel a été indépendante de la dose d'acide acétylsalicylique (75 mg à 325 mg une fois par jour). L'utilisation d'anticoagulants oraux, d'antiplaquettaires en sus de ceux prévus dans l'étude et d'AINS en chronique n'a pas été autorisée dans l'étude TRITON. Dans la population globale des SCA, le prasugrel a été associé à une incidence plus faible de décès CV, d'IDM non fatal ou d'accident vasculaire cérébral non fatal en comparaison au clopidogrel, indépendamment des caractéristiques initiales telles que l'âge, le sexe, le poids, la région géographique, l'utilisation d'inhibiteurs aux récepteurs GPIIb/IIIa et le type de stent. Le bénéfice a été principalement lié à une diminution significative du taux d'IDM non fatal (voir le tableau 3). Les sujets diabétiques ont présenté des réductions significatives du critère principal composite et de tous les critères secondaires composites.

Le bénéfice observé du prasugrel chez les patients ? 75 ans a été inférieur à celui observé chez les patients 75 ans. Les patients ? 75 ans ont présenté un risque accru de saignement, y compris fatal (voir rubriques 4.2, 4.4 et 4.8). Parmi les patients ? 75 ans, les populations ayant tiré le plus grand bénéfice de prasugrel incluaient les diabétiques, les STEMI, les patients avec un risque plus élevé de thromboses de stent ou d'événements récurrents.

Les patients ayant un antécédent d'AIT ou d'accident vasculaire cérébral ischémique remontant à plus de 3 mois avant le traitement par prasugrel n'ont pas présenté de réduction du critère principal composite.

Tableau 3 : Patients présentant des événements des critères d'évaluation de l'analyse primaire de l'essai TRITON

Événements des critères d'évaluation	**Prasugrel+ AAS**	**Clopidogrel + AAS**	**Rapport de risque (RR) (IC à 95 %)**	**Valeur de *p***
Tous les SCA	**(N = 6 813) %**	**(N = 6 795) %**	0,812 (0,732, 0,902)	0,001
Événements du critère principal composite	9,4	11,5		
Décès cardiovasculaire (CV), IDM non fatal, ou AVC non fatal				

Événements de chaque composant du critère principal composite				
Décès CV	2,0	2,2	0,886 (0,701, 1,118)	0,307
IDM non fatal	7,0	9,1	0,757 (0,672, 0,853)	0,001
AVC non fatal	0,9	0,9	1,016 (0,712, 1,451)	0,930
AI/NSTEMI	**(N = 5 044)**	**(N = 5 030)**		
Événements du critère principal composite	**%**	**%**		
Décès CV, IDM non fatal ou AVC non fatal	9,3	11,2	0,820 (0,726, 0,927)	0,002
Décès CV	1,8	1,8	0,979 (0,732, 1,309)	0,885
IDM non fatal	7,1	9,2	0,761 (0,663, 0,873)	0,001
AVC non fatal	0,8	0,8	0,979 (0,633, 1,513)	0,922
STEMI	**(N = 1 769)**	**(N = 1 765)**		
Événements du critère principal composite	**%**	**%**		
Décès CV, IDM non fatal ou AVC non fatal	9,8	12,2	0,793 (0,649, 0,968)	0,019
Décès CV	2,4	3,3	0,738 (0,497, 1,094)	0,129
IDM non fatal	6,7	8,8	0,746 (0,588, 0,948)	0,016
AVC non fatal	1,2	1,1	1,097 (0,590, 2,040)	0,770

Dans la population globale des SCA, l'analyse de chacun des critères secondaires a montré un bénéfice significatif (*p* 0,001) pour le prasugrel comparé au clopidogrel. Ceux-ci incluaient : la thrombose de stent certaine ou probable à la fin de l'étude (0,9 % vs 1,8 % ; RR 0,498 ; IC 0,364 - 0,683) ; décès CV, IDM non fatal, ou revascularisation en urgence à 30 jours (5,9 % vs 7,4 % ; RR 0,784 ; IC 0,688 - 0,894) ; décès toutes causes, IDM non fatal, ou AVC non fatal jusqu'à la fin de l'étude (10,2 % vs 12,1 % ; RR 0,831 ; IC 0,751 - 0,919) ; décès CV, IDM non fatal, AVC non

fatal ou réhospitalisation pour un événement ischémique cardiaque sur toute la durée de l'étude (11,7 % vs 13,8 % ; RR 0,838 ; IC 0,762 - 0,921). L'analyse des décès toutes causes n'a pas montré de différence significative entre prasugrel et clopidogrel dans la population globale des SCA (2,76 % vs 2,90 %), dans la population AI/NSTEMI (2,58 % vs 2,41 %) et dans la population STEMI (3,28 % vs 4,31 %).

Le prasugrel a été associé à une réduction de 50 % des thromboses de stent sur toute la période de suivi de 15 mois. La réduction des thromboses de stent avec le prasugrel a été observée dès le début du traitement ainsi qu'au-delà de 30 jours aussi bien pour les stents métalliques nus que pour les stents actifs.

Dans une analyse portant sur les patients ayant survécu à un événement ischémique, le prasugrel a été associé à une réduction de l'incidence d'événements ultérieurs du critère principal (7,8 % pour le prasugrel vs 11,9 % pour le clopidogrel).

Bien que le taux de saignement ait été augmenté avec le prasugrel, une analyse du critère composite incluant décès toutes causes, infarctus du myocarde non fatal, accident vasculaire cérébral non fatal et saignement majeur selon les critères TIMI non liés à un pontage coronaire, a été en faveur du prasugrel comparé au clopidogrel (rapport de risque, 0,87 ; IC à 95 %, 0,79 à 0,95 ; *p* = 0,004). Dans l'essai TRITON, pour 1 000 patients traités par prasugrel en comparaison à un traitement par le clopidogrel, 22 infarctus du myocarde ont été évités, et 5 saignements majeurs supplémentaires selon les critères TIMI non liés à un pontage coronaire ont été observés.

Les résultats d'une étude pharmacodynamique/pharmacogénomique chez 720 patients asiatiques présentant un syndrome coronaire aigu pris en charge par une intervention coronaire percutanée ont montré que des niveaux plus élevés d'inhibition plaquettaire sont atteints sous prasugrel comparé au clopidogrel, et que le schéma posologique 60 mg de prasugrel en dose de charge/10 mg de prasugrel en dose d'entretien est approprié chez les patients asiatiques d'au moins 60 kg et âgés de moins de 75 ans (voir rubrique 4.2).

Dans une étude de 30 mois (TRILOGY-ACS) incluant 9 326 patients présentant un SCA AI/NSTEMI pris en charge médicalement sans revascularisation (indication hors-AMM), le prasugrel n'a pas significativement réduit la fréquence du critère composite d'évaluation comprenant les décès cardiovasculaires (CV), infarctus du myocarde (IDM) ou accident vasculaire cérébral (AVC), comparativement au clopidogrel. L'incidence des saignements majeurs selon les critères TIMI (incluant saignements engageant le pronostic vital ou fatals et hémorragie intracrânienne) a été similaire chez les patients traités par prasugrel et chez les patients traités par clopidogrel. Les patients ? 75 ans ou ceux de moins de 60 kg (n = 3 022) ont été randomisés à 5 mg de prasugrel. Comme pour les patients 75 ans et ? 60 kg traités par 10 mg de prasugrel, il n'y a pas eu de différence en terme d'évènements cardiovasculaires chez les patients traités par 5 mg de prasugrel et les patients traités par 75 mg de clopidogrel. L'incidence des saignements majeurs était similaire chez les patients traités par 5 mg de prasugrel et ceux traités par 75 mg de clopidogrel. Une dose de prasugrel à 5 mg a induit un effet antiplaquettaire supérieur à celui d'une dose de clopidogrel à 75 mg. Le prasugrel doit être utilisé avec précaution chez les patients ? 75 ans et chez les patients pesant 60 kg (voir rubriques 4.2, 4.4 et 4.8).

Dans une étude de 30 jours (ACCOAST) incluant 4 033 patients présentant un NSTEMI avec une troponine élevée et pour lesquels une coronarographie suivie d'une ICP était prévue dans les 2 à 48 heures après randomisation, les patients ayant reçu une dose de charge de 30 mg de prasugrel dès le diagnostic, 4 heures en moyenne avant la coronarographie suivie d'une dose de charge de 30 mg au moment de l'ICP (n = 2 037) ont présenté une majoration du risque de saignement non lié à un PC, et sans bénéfice additionnel, comparé aux patients recevant une dose de charge de 60 mg au moment de l'ICP (n = 1 996).

De plus, comparée aux patients recevant la dose de charge totale de prasugrel au moment de l'ICP la fréquence du critère d'évaluation composite comprenant décès d'origine cardiovasculaire (CV), infarctus du myocarde (IDM), accident vasculaire cérébral (AVC), revascularisation en urgence (RU), ou utilisation en urgence d'inhibiteurs de la glycoprotéine (GP) IIb/IIIa dans les 7 jours suivant la randomisation n'a pas été significativement réduite chez les patients recevant du prasugrel dès le diagnostic, avant la coronarographie. Par ailleurs, le taux de saignements majeurs selon les critères TIMI (incluant les saignements avec et sans rapport avec un PC) survenant dans les 7 jours suivant la randomisation chez tous les sujets traités était significativement plus élevé chez les sujets recevant du prasugrel dès le diagnostic avant la coronarographie par rapport aux patients recevant la dose de charge totale de prasugrel au moment de l'ICP. Par conséquent, chez les patients avec un AI/NSTEMI pour lesquels une coronarographie est effectuée dans les 48 heures après l'admission, la dose de charge doit être administrée uniquement au moment de l'ICP (voir rubriques 4.2, 4.4 et 4.8).

Population pédiatrique

Lors d'une étude de phase III, étude TADO, l'utilisation du prasugrel (n = 171) a été évaluée vs placebo (n = 170), chez des patients âgés de 2 à moins de 18 ans atteints d'anémie falciforme, dans la réduction des crises vaso-occlusives. L'étude n'a atteint aucun des critères d'évaluation principal ou secondaire. Globalement, aucune nouvelle donnée de tolérance n'a été identifiée pour le prasugrel en monothérapie dans cette population de patients.

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

Le prasugrel est une pro-drogue rapidement métabolisée *in vivo* en un métabolite actif et en métabolites inactifs. L'exposition au métabolite actif (ASC) présente une variabilité modérée à faible inter-sujets (27 %) et intra-sujet (19 %). Les données pharmacocinétiques du prasugrel sont similaires chez les sujets sains, les patients présentant une athérosclérose stable et les patients traités par intervention coronaire percutanée.

Absorption

L'absorption et le métabolisme du prasugrel sont rapides, avec le pic de concentration plasmatique (C_{max}) du métabolite actif atteint en approximativement 30 minutes. L'exposition au métabolite actif (ASC) augmente proportionnellement à la dose dans l'intervalle de doses thérapeutiques. Dans une étude de sujets sains, l'ASC du métabolite actif n'a pas été affectée par un repas riche en graisses et en calories, mais la C_{max} a diminué de 49 % et le délai pour atteindre la C_{max} (T_{max}) est passé de 0,5 à 1,5 heure. Le prasugrel a été administré sans tenir compte de la prise alimentaire dans l'essai TRITON. Par conséquent, le prasugrel peut être administré sans tenir compte de la prise alimentaire ; néanmoins, l'administration de la dose de charge de prasugrel à jeun peut permettre un délai d'action plus rapide (voir rubrique 4.2).

Distribution

La liaison du métabolite actif à l'albumine sérique humaine (solution tamponnée à 4 %) a été de 98 %.

Biotransformation

Le prasugrel n'est pas détecté dans le plasma après son administration orale. Il est rapidement hydrolysé dans l'intestin en une thiolactone, qui est ensuite transformée en métabolite actif par une seule étape de métabolisme du cytochrome P450, principalement par le CYP3A4 et le CYP2B6 et dans une moindre mesure par le CYP2C9 et le CYP2C19. Le métabolite actif est

également métabolisé en deux composés inactifs par S-méthylation ou conjugaison à la cystéine.

Chez les sujets sains, les patients présentant une athérosclérose stable et les patients avec un SCA recevant du prasugrel, il n'y a eu aucun effet pertinent de la variation génétique du CYP3A5, du CYP2B6, du CYP2C9, ou du CYP2C19 sur la pharmacocinétique du prasugrel ou son inhibition de l'agrégation plaquettaire.

Elimination

Approximativement 68 % de la dose de prasugrel est excrétée dans l'urine et 27 % dans les fèces, sous forme de métabolites inactifs. La demi-vie d'élimination du métabolite actif est d'environ 7,4 heures (intervalle de 2 à 15 heures).

Pharmacocinétique dans des populations particulières

Personnes âgées :

Dans une étude réalisée chez des sujets sains âgés de 20 à 80 ans, l'âge n'a eu aucun effet significatif sur la pharmacocinétique du prasugrel ou sur son inhibition de l'agrégation plaquettaire. Dans le vaste essai de phase III, l'exposition estimée moyenne (ASC) du métabolite actif a été de 19 % supérieure chez les patients très âgés (? 75 ans) comparée à celle des patients 75 ans. Le prasugrel doit être utilisé avec précaution chez les patients ? 75 ans en raison du risque potentiel de saignement dans cette population (voir rubriques 4.2 et 4.4). Dans une étude chez les patients présentant une athérosclérose stable, l'ASC moyenne du métabolite actif chez les patients ? 75 ans prenant une dose de 5 mg de prasugrel correspondait à environ la moitié de l'ASC des patients 65 ans prenant une dose de 10 mg de prasugrel, et l'activité antiplaquettaire à une dose de 5 mg était réduite, mais non-inférieure, en comparaison à une dose de 10 mg.

Insuffisance hépatique :

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire pour les patients présentant une insuffisance hépatique légère à modérée (classe A et B de Child-Pugh). La pharmacocinétique du prasugrel et son inhibition de l'agrégation plaquettaire sont similaires chez les sujets avec une insuffisance hépatique légère à modérée comparées à celles des sujets sains. La pharmacocinétique et la pharmacodynamique du prasugrel chez les patients avec une insuffisance hépatique sévère n'ont pas été étudiées. Le prasugrel ne doit pas être utilisé chez les patients avec une insuffisance hépatique sévère (voir rubrique 4.3).

Insuffisance rénale :

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients avec une insuffisance rénale, y compris les patients avec une insuffisance rénale terminale. La pharmacocinétique du prasugrel et son inhibition de l'agrégation plaquettaire sont similaires chez les patients avec une insuffisance rénale modérée (DFG 30- 50 mL/min/1,73 m^2) et chez les sujets sains. L'inhibition de l'agrégation plaquettaire induite par le prasugrel a également été similaire chez les patients atteints d'insuffisance rénale terminale nécessitant une hémodialyse comparée à celle des sujets sains, même si la C_{max} et l'ASC du métabolite actif ont diminué de 51 % et de 42 %, respectivement, chez les patients en insuffisance rénale terminale.

Poids :

L'exposition moyenne (ASC) du métabolite actif du prasugrel est environ 30 à 40 % plus élevée chez les sujets sains et les patients 60 kg par rapport à ceux ? 60 kg. Le prasugrel doit être utilisé avec précaution chez les patients pesant 60 kg en raison du risque potentiel de saignement dans cette population (voir rubrique 4.4). Dans une étude chez les patients présentant une athérosclérose stable, l'ASC moyenne du métabolite actif chez les patients pesant 60 kg prenant une dose de 5 mg de prasugrel était 38 % plus basse que chez les patients ? 60 kg prenant une dose de 10 mg de prasugrel, et l'activité antiplaquettaire à une dose de 5 mg était similaire à l'activité antiplaquettaire à une dose de 10 mg.

Appartenance ethnique:

Dans des études de pharmacologie clinique, après ajustement sur le poids, l'ASC du métabolite actif a été d'environ 19 % plus élevée chez les sujets chinois, japonais et coréens comparée à celle des caucasiens, essentiellement en raison d'une exposition plus élevée chez des sujets asiatiques 60 kg. Il n'y a aucune différence d'exposition entre les sujets chinois, japonais ou coréens. L'exposition chez les sujets d'origine africaine et hispanique est comparable à celle des caucasiens. Aucun ajustement de la dose n'est recommandé sur la base de l'appartenance ethnique seule.

Genre :

Chez les sujets sains et les patients, la pharmacocinétique du prasugrel est similaire chez les hommes et chez les femmes.

Population pédiatrique :

La pharmacocinétique et la pharmacodynamique du prasugrel n'ont pas été évaluées dans une population pédiatrique (voir rubrique 4.2).

5.3. Données de sécurité préclinique

Les données non cliniques issues des études conventionnelles de pharmacologie de sécurité, toxicologie en administration répétée, génotoxicité, cancérogénèse, et des fonctions de reproduction, n'ont pas révélé de risque particulier pour l'Homme. Des effets ont été observés chez l'animal uniquement à des expositions considérées comme suffisamment supérieures à l'exposition maximale observée chez l'homme, et ont peu de signification clinique.

Les études toxicologiques sur le développement embryo-fœtal conduites chez le rat et le lapin n'ont montré aucune preuve de malformations dues au prasugrel. À une dose très élevée (> 240 fois la dose d'entretien quotidienne recommandée chez l'Homme sur une base en mg/m^2) qui a entraîné des effets sur le poids maternel et/ou la consommation de nourriture, une légère baisse du poids du fœtus a été mise en évidence (par rapport à des témoins). Dans des études pré et post-natales conduites chez le rat, le traitement maternel n'a eu aucun effet sur le développement comportemental ou reproducteur des descendants à des doses allant jusqu'à une exposition correspondant à 240 fois la dose d'entretien quotidienne recommandée chez l'Homme (sur une base en mg/m^2).

Aucune tumeur attribuable au composant n'a été observée dans une étude de 2 ans chez le rat avec des expositions au prasugrel jusqu'à des doses supérieures à 75 fois les expositions thérapeutiques recommandées chez l'Homme (d'après les expositions plasmatiques au métabolite actif et aux principaux métabolites circulants). Une incidence accrue de tumeurs (adénomes hépatocellulaires) a été enregistrée chez des souris exposées pendant 2 ans à des doses élevées (> 75 fois l'exposition humaine), mais elle a été considérée secondaire à l'induction d'enzymes provoquée par le prasugrel. L'association spécifique aux rongeurs de

tumeurs hépatiques et de l'induction d'enzymes provoquée par le médicament est bien documentée dans la littérature. L'augmentation des tumeurs hépatiques avec l'administration du prasugrel chez la souris n'est pas considérée comme un risque pertinent chez l'Homme.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des excipients

Noyau du comprimé :

Cellulose microcristalline
Mannitol
Hypromellose
Hydroxypropylcellulose faiblement substituée
Dibéhénate de glycérol
Stéarate de saccharose

Pelliculage :

Poly(alcool vinylique)-partiellement hydrolysé
Dioxyde de titane (E171)
Macrogol 3350
Talc
Oxyde de fer jaune (E172)
Oxyde de fer rouge (E172)

6.2. Incompatibilités

Sans objet.

6.3. Durée de conservation

2 ans.

6.4. Précautions particulières de conservation

A conserver à une température ne dépassant pas 25°C.

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

PRASUGREL TEVA 10 mg, comprimé pelliculé sécable est disponible en boîtes de 10, 14, 28, 28 × 1, 30, 30 × 1, 56, 84, 90, 90 × 1 ou 98 comprimés pelliculés sous plaquettes ou plaquettes prédécoupées unitaires en OPA/Aluminium/PVC//Aluminium.

PRASUGREL TEVA 10 mg, comprimé pelliculé sécable est disponible en boîtes de 10, 14, 28, 28 × 1, 30, 30 × 1, 56, 84, 90, 90 × 1 ou 98 comprimés pelliculés sous plaquettes ou plaquettes prédécoupées unitaires en OPA/Aluminium/PE+dessicant//Aluminium/PE.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6. Précautions particulières d'élimination et de manipulation

Pas d’exigences particulières.

7. TITULAIRE DE L’AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

TEVA B.V.
SWENSWEG 5
HAARLEM
2031 GA
PAYS-BAS

8. NUMERO(S) D’AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

- 34009 301 418 1 6 : Comprimé pelliculé sous plaquettes (OPA/Aluminium/PVC//Aluminium). Boîte de 30

- 34009 301 418 2 3 : Comprimé pelliculé sous plaquettes prédécoupées unitaires (OPA/Aluminium/PVC//Aluminium). Boîte de 30x1

- 34009 301 418 3 0 : Comprimé pelliculé sous plaquettes (OPA/Aluminium/PE+dessicant//Aluminium/PE). Boîte de 30

- 34009 301 418 5 4 : Comprimé pelliculé sous plaquettes prédécoupées unitaires (OPA/Aluminium/PE+dessicant//Aluminium/PE). Boîte de 30x1

- 34009 550 533 2 3 : Comprimé pelliculé sous plaquettes (OPA/Aluminium/PVC//Aluminium). Boîte de 90

- 34009 550 533 3 0 : Comprimé pelliculé sous plaquettes prédécoupées unitaires (OPA/Aluminium/PVC//Aluminium). Boîte de 90x1

- 34009 550 533 4 7 : Comprimé pelliculé sous plaquettes (OPA/Aluminium/PE+dessicant//Aluminium/PE). Boîte de 90

- 34009 550 533 5 4 : Comprimé pelliculé sous plaquettes prédécoupées unitaires (OPA/Aluminium/PE+dessicant//Aluminium/PE). Boîte de 90x1

9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L’AUTORISATION

[à compléter ultérieurement par le titulaire]

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

[à compléter ultérieurement par le titulaire]

11. DOSIMETRIE

Sans objet.

12. INSTRUCTIONS POUR LA PREPARATION DES RADIOPHARMACEUTIQUES

Sans objet.

CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Liste I