

ANNEXE I

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Efient 10 mg, comprimés pelliculés

Efient 5 mg, comprimés pelliculés

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Efient 10 mg:

Chaque comprimé contient 10 mg de prasugrel (sous forme de chlorhydrate).

Excipient(s) à effet notoire :

Chaque comprimé contient 2,1 mg de lactose.

Efient 5 mg :

Chaque comprimé contient 5 mg de prasugrel (sous forme de chlorhydrate).

Excipient(s) à effet notoire :

Chaque comprimé contient 2,7 mg de lactose.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé pelliculé (comprimé).

Efient 10 mg:

Comprimés beiges en forme de double flèche, avec l'inscription « 10 MG » sur une face et « 4759 » sur l'autre.

Efient 5 mg:

Comprimés jaunes en forme de double flèche, avec l'inscription « 5 MG » sur une face et « 4760 » sur l'autre.

4. DONNÉES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Efient, en association avec l'acide acétylsalicylique (AAS), est indiqué dans la prévention des événements athérotrombotiques 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

Efient 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 Efient 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 Efient, 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 d'Efient soit cliniquement indiqué (voir rubriques 4.4 et 5.1).

Patients ≥ 75 ans

L'utilisation d'Efient 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

Efient 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). Efient est contre-indiqué chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère (classe C de Child-Pugh).

Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité d'Efient 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. Efient 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). Ne pas écraser ni couper 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 Efient et ASA ont présenté une augmentation du risque de saignement majeur et mineur selon le système de classification TIMI. Par conséquent, l'utilisation d'Efient 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 d'Efient est nécessaire, une transfusion de plaquettes peut convenir.

L'utilisation d'Efient 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'ASA), 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, Efient 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 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 thiényridines 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.

Lactose

Les patients avec des problèmes héréditaires rares d'intolérance au galactose, un déficit en Lapp lactase ou une malabsorption du glucose-galactose ne doivent pas prendre Efient.

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).

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

Warfarine :

L'administration concomitante d'Efient 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 Efient doivent être co-administrés avec précaution (voir rubrique 4.4).

Efient 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. Efient peut également être administré de manière concomitante avec l'ASA, 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 H₂. Bien que non étudié dans des études d'interaction spécifiques, Efient 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 Efient

Acide acétylsalicylique :

Efient doit être administré de manière concomitante avec l'acide acétylsalicylique (ASA). Même si une interaction pharmacodynamique avec l'ASA 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'ASA.

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 lorsqu'Efient 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 H₂) 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, Efient 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 H₂. 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 d'Efient 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 Efient 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 postnatal (voir rubrique 5.3). Comme les études de reproduction animale ne permettent pas toujours de prévoir la réponse humaine, Efient 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 doses orales allant jusqu'à une exposition représentant 240 fois la dose d'entretien quotidienne recommandée chez l'homme (sur une base en mg/m²).

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 +ASA (N=6741)	Clopidogrel ^b +ASA (N=6716)	Prasugrel ^b +ASA (N=5001)	Clopidogrel ^b +ASA (N = 4 980)	Prasugrel ^b +ASA (N=1740)	Clopidogrel ^b +ASA (N = 1 736)
Saignement majeur selon les critères TIMI ^c	2,2	1,7	2,2	1,6	2,2	2,0
Engageant le pronostic vital ^d	1,3	0,8	1,3	0,8	1,2	1,0
Fatal	0,3	0,1	0,3	0,1	0,4	0,1
HIC symptomatique ^e	0,3	0,3	0,3	0,3	0,2	0,2
Nécessitant des inotropes	0,3	0,1	0,3	0,1	0,3	0,2
Nécessitant une intervention chirurgicale	0,3	0,3	0,3	0,3	0,1	0,2
Nécessitant une transfusion (≥ 4 unités)	0,7	0,5	0,6	0,3	0,8	0,8
Saignement mineur selon les critères TIMI ^f	2,4	1,9	2,3	1,6	2,7	2,6

^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=7180)**	2,0% (0,1% fatal) ^a	1,3% (0,1% fatal)
	Prasugrel 5 mg	Clopidogrel 75 mg
≥75 ans (N=2060) **	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) :

^aprasugrel 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=7845)**	2,2% (0,2% fatal) ^a	1,6% (0,2% fatal)
	Prasugrel 5 mg	Clopidogrel 75 mg
<60kg (N=1391)**	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) :

^aprasugrel 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 thiénoxyridine 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 thiénoxyridine 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=2037)	Prasugrel au moment de l'ICP^a (N=1996)
	%	%
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 un 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 ($\geq 1/10$) ; fréquent ($\geq 1/100$ à $< 1/10$) ; peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$ à $< 1/100$) ; rare ($\geq 1/10\ 000$ à $< 1/1\ 000$) ; très rare ($< 1/10\ 000$) ; inconnu (ne peut pas être estimé à partir des données disponibles).

Tableau 2 : Effets indésirables hémorragiques et non hémorragiques

Classe de systèmes d'organes	Fréquents	Peu fréquents	Rares	Inconnus
<i>Troubles hématologiques et du système lymphatique</i>	Anémie		Thrombocytopénie	Purpura thrombocytopénique thrombotique (PTT) – voir rubrique 4.4
<i>Troubles du système immunitaire</i>		Hypersensibilité incluant angioedème		
<i>Troubles oculaires</i>		Hémorragie oculaire		
<i>Troubles vasculaires</i>	Hématome			
<i>Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux</i>	Épistaxis	Hémoptysie		
<i>Troubles gastro-intestinaux</i>	Hémorragie gastro-intestinale	Hémorragie rétropéritonéale Hémorragie rectale Hématochézie Gingivorragie		
<i>Troubles cutanés et des tissus sous-cutanés</i>	Eruption cutanée Ecchymose			
<i>Troubles rénaux et urinaires</i>	Hématurie			
<i>Troubles généraux et du site d'administration</i>	Hématome au site de ponction vasculaire Hémorragie au site de ponction			
<i>Lésions, empoisonnement et complications secondaires à une procédure</i>	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 – voir [Annexe V](#).

4.9 Surdosage

Un surdosage d'Efient 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. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : inhibiteurs de l'agrégation plaquettaire à l'exclusion de l'héparine, 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 P2Y₁₂ 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 µM d'ADP et à 30 minutes avec 20 µM d'ADP. L'inhibition maximale par le prasugrel de l'agrégation plaquettaire induite par l'ADP est de 83 % avec 5 µM d'ADP et de 79 % avec 20 µM 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 µM que 20 µM d'ADP. À l'état d'équilibre, l'inhibition moyenne de l'agrégation plaquettaire a été de 74 % et de 69 % respectivement pour 5 µM d'ADP et 20 µM 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 cliniques

Syndrome Coronaire Aigu (SCA)

L'étude de phase III TRITON a comparé Efient (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 thiényopyridine 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 :

Efient 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 bêtabloquants, 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 + ASA	Clopidogre 1 +ASA	Hazard Ratio (HR) (IC à 95 %)	Valeur p
Tous les SCA	(N = 6 813) %	(N = 6 795) %	0,812 (0,732 ; 0,902)	< 0,001
Événements du critère principal composite Décès cardiovasculaire (CV), IDM non fatal, ou AVC non fatal	9,4	11,5		
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 % ; HR 0,498 ; IC 0,364 - 0,683) ; décès CV, IDM non fatal, ou revascularisation en urgence à 30 jours (5,9 % vs 7,4 % ; HR 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 % ; HR 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 Efient 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 d'Efient comparé au clopidogrel (Hazard ratio, 0,87 ; IC à 95 %, 0,79 à 0,95 ; $p = 0,004$). Dans l'essai TRITON, pour 1 000 patients traités par Efient 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 9326 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 non fatal (IDM) ou accident vasculaire cérébral non fatal (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 ($n = 3022$) 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 4033 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 ($n=2037$) 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 ($n=1996$).

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

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 heures. Efient a été administré sans tenir compte de la prise alimentaire dans l'essai TRITON. Par conséquent, Efient 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 Efient, 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.

Élimination

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 pharmacodynamie 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 m²) 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 précliniques ne révèlent aucun risque spécifique pour l'homme sur la base des études conventionnelles de pharmacologie de sécurité d'emploi, de toxicité à doses répétées, de génotoxicité, de potentiel carcinogène, ou de toxicité pour la reproduction. Les effets dans des études non cliniques ont uniquement été observés à des expositions jugées suffisamment supérieures à l'exposition humaine maximale indiquant une faible pertinence pour l'usage 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. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Noyau du comprimé :

Cellulose microcristalline

Mannitol (E421)

Croscarmellose sodique

Hypromellose (E464)

Stéarate de magnésium

Pelliculage :

Lactose monohydraté

Hypromellose (E464)

Dioxyde de titane (E171)

Triacétine (E1518)

Oxyde de fer rouge, (E172) {seulement Efient 10 mg}

Oxyde de fer jaune (E172)

Talc

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

Efient 10 mg:

3 ans.

Efient 5 mg:

2 ans.

6.4 Précautions particulières de conservation

Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation concernant la température. À conserver dans l'emballage d'origine à l'abri de l'air et de l'humidité.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Plaquettes thermoformées en aluminium dans des boîtes de 14, 28, 30, 30 (x1), 56, 84, 90 (x1) et 98 comprimés.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination

Pas d'exigences particulières.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Daiichi Sankyo Europe GmbH

Zielstattstrasse 48

81379 Munich

Allemagne

8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Efient 5 mg: EU/1/08/503/001 – 007, 015

Efient 10 mg: EU/1/08/503/008 – 014, 016

9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation : 25 février 2009

Date de dernier renouvellement : 13 novembre 2013

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu>.

ANNEXE II

- A. FABRICANT(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBERATION DES LOTS**
- B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION**
- C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE
L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**
- D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE
ET EFFICACE DU MÉDICAMENT**

A. FABRICANT(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBERATION DES LOTS

Nom et adresse fabricant responsable de la libération des lots

Lilly S.A.
Avda de la Industria 30
E-28108 Alcobendas (Madrid)
Espagne

B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION

Médicament soumis à prescription médicale.

C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

- **Rapports périodiques actualisés de sécurité (PSUR)**

Les exigences relatives à la soumission des rapports périodiques actualisés de sécurité pour ce médicament sont définies dans la liste des dates de référence pour l'Union (liste EURD) prévue à l'article 107 quater, paragraphe 7, de la directive 2001/83/CE et ses actualisations publiées sur le portail web européen des médicaments.

D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT

- **Plan de gestion des risques (PGR)**

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché réalisera les activités et interventions requises décrites dans le PGR adopté et présenté dans le Module 1.8.2 de l'autorisation de mise sur le marché, ainsi que toutes actualisations ultérieures adoptées du PGR.

De plus, un PGR actualisé doit être soumis:

- à la demande de l'Agence européenne des médicaments;
- dès lors que le système de gestion des risques est modifié, notamment en cas de réception de nouvelles informations pouvant entraîner un changement significatif du profil bénéfice/risque, ou lorsqu'une étape importante (pharmacovigilance ou minimisation du risque) est franchie.

- **Mesures additionnelles de réduction du risque**

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché doit fournir du matériel éducationnel à tous les médecins qui peuvent être impliqués dans le traitement des patients avec prasugrel. Le format et les moyens de diffusion de ce matériel doivent être discutés avec les sociétés savantes appropriées. Les résultats de cette discussion, et si approprié le matériel, doivent être approuvés par l'autorité nationale compétente et être disponibles avant le lancement dans chaque état membre.

Le matériel éducationnel doit comprendre :

- Une copie du RCP
- Une mise en exergue de :
 - Les événements hémorragiques graves, sont plus fréquents chez les patients ≥ 75 ans (incluant les événements fatals) ou ceux < 60 kg.
 - Le traitement par prasugrel est en général déconseillé chez les patients ≥ 75 ans.
 - Si, après une évaluation attentive du rapport bénéfice/risque individuel par le médecin prescripteur, 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 < 60 kg doivent avoir une dose d'entretien réduite de 5 mg.

ANNEXE III
ÉTIQUETAGE ET NOTICE

A. ÉTIQUETAGE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR

Boîte de comprimés pelliculés dosés à 5 mg

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Efient 5 mg comprimés pelliculés
prasugrel

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque comprimé contient 5 mg de prasugrel (sous forme de chlorhydrate).

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Contient du lactose. Consulter la notice pour plus d'information.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

14 comprimés pelliculés
28 comprimés pelliculés
30 x 1 comprimé pelliculé
56 comprimés pelliculés
84 comprimés pelliculés
90 x 1 comprimé pelliculé
96 comprimés pelliculés
30 comprimés pelliculés

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.

Voie orale.

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

A conserver dans l'emballage d'origine à l'abri de l'air et de l'humidité.

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU**11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

Daiichi Sankyo Europe GmbH
81366 Munich
Allemagne

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/08/503/001 14 comprimés pelliculés
EU/1/08/503/002 28 comprimés pelliculés
EU/1/08/503/003 30 x 1 comprimé pelliculé
EU/1/08/503/004 56 comprimés pelliculés
EU/1/08/503/005 84 comprimés pelliculés
EU/1/08/503/006 90 x 1 comprimé pelliculé
EU/1/08/503/007 98 comprimés pelliculés
EU/1/08/503/015 30 comprimés pelliculés

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

Médicament soumis à prescription médicale.

15. INDICATIONS D'UTILISATION**16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

Efient 5 mg

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

Code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC:
SN:
NN:

MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES OU LES FILMS THERMOUSOUDÉS

Plaquettes thermoformées de comprimés pelliculés dosés à 5 mg

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Efient 5 mg comprimés pelliculés
prasugrel

2. NOM DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Daiichi-Sankyo (Logo)

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP

4. NUMÉRO DU LOT

Lot

5. AUTRE

<LUN, MAR, MER, JEU, VEN, SAM, DIM>

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR

Boîte de comprimés pelliculés dosés à 10 mg

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Efient 10 mg comprimés pelliculés
prasugrel

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque comprimé contient 10 mg de prasugrel (sous forme de chlorhydrate).

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Contient du lactose. Consulter la notice pour plus d'information.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

14 comprimés pelliculés
28 comprimés pelliculés
30 x 1 comprimé pelliculé
56 comprimés pelliculés
84 comprimés pelliculés
90 x 1 comprimé pelliculé
96 comprimés pelliculés
30 comprimés pelliculés

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.

Voie orale.

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

A conserver dans l'emballage d'origine à l'abri de l'air et de l'humidité.

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Daiichi Sankyo Europe GmbH
81366 Munich
Allemagne

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/08/503/008 14 comprimés pelliculés
EU/1/08/503/009 28 comprimés pelliculés
EU/1/08/503/010 30 x 1 comprimé pelliculé
EU/1/08/503/011 56 comprimés pelliculés
EU/1/08/503/012 84 comprimés pelliculés
EU/1/08/503/013 90 x 1 comprimé pelliculé
EU/1/08/503/014 98 comprimés pelliculés
EU/1/08/503/016 30 comprimés pelliculés

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

Médicament soumis à prescription médicale.

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Efient 10 mg

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

Code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18 IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC:
SN:
NN:

MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES OU LES FILMS THERMOUSOUDÉS

Plaquette thermoformée de comprimés pelliculés dosés à 10 mg

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Efient 10 mg comprimés pelliculés
prasugrel

2. NOM DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Daiichi-Sankyo (Logo)

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP

4. NUMÉRO DU LOT

Lot

5. AUTRE

<LUN, MAR, MER, JEU, VEN, SAM, DIM>

B. NOTICE

Notice: Information de l'utilisateur

EFIENT 10 mg, comprimés pelliculés EFIENT 5 mg, comprimés pelliculés Prasugrel

Veillez lire attentivement cette notice avant de prendre ce médicament car elle contient des informations importantes pour vous.

- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin ou votre pharmacien.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez pas à d'autres personnes. Il pourrait leur être nocif, même si les signes de leur maladie sont identiques aux vôtres.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.

Que contient cette notice

1. Qu'est-ce qu'Efient et dans quel cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre Efient
3. Comment prendre Efient
4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?
5. Comment conserver Efient
6. Contenu de l'emballage et autres informations

1. Qu'est-ce qu'Efient et dans quel cas est-il utilisé

Efient contient une substance active, le prasugrel, et appartient à une classe de médicaments appelés antiplaquettaires. Les plaquettes sont de très petites cellules qui circulent dans le sang. Lorsqu'un vaisseau sanguin est endommagé, par exemple s'il présente une coupure, les plaquettes s'agrègent entre elles pour participer à la formation d'un caillot sanguin (thrombus). Leur rôle est donc essentiel pour aider à arrêter les saignements. Si des caillots se forment dans un vaisseau sanguin devenu rigide tel qu'une artère, ils peuvent être très dangereux, car ils peuvent interrompre l'apport de sang, ce qui peut provoquer une attaque cardiaque (un infarctus du myocarde), un accident vasculaire cérébral ou le décès de la personne. La formation de caillots dans les artères du cœur peut également réduire l'apport sanguin, entraînant un angor instable (une douleur thoracique grave).

Efient empêche l'agrégation des plaquettes et réduit ainsi le risque de formation de caillots sanguins.

Efient vous a été prescrit parce que vous avez déjà eu une attaque cardiaque ou un angor instable et que vous avez été traité à l'aide d'une intervention chirurgicale destinée à ouvrir les artères obstruées dans votre cœur. Il est également possible que l'on vous ait posé un ou plusieurs stents afin de maintenir ouverte une artère obstruée ou rétrécie. Efient réduit vos risques d'avoir une nouvelle attaque cardiaque ou un nouvel accident vasculaire cérébral ou de décéder à la suite d'un de ces événements athérotrombotiques. Votre médecin vous prescrira également de l'acide acétylsalicylique (par exemple de l'aspirine), un autre agent antiplaquettaire.

2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre Efient

Ne prenez jamais Efient

- Si vous êtes allergique (hypersensible) au prasugrel ou à l'un des autres composants contenus dans Efient. Une réaction allergique peut prendre la forme d'une éruption cutanée, de démangeaisons, de gonflement du visage ou des lèvres ou de difficultés à respirer. Si vous avez déjà éprouvé de telles manifestations, vous devez en informer **immédiatement** votre médecin.
- Si vous avez une maladie actuellement responsable d'un saignement, notamment un saignement de l'estomac ou des intestins.
- Si vous avez déjà subi un accident vasculaire cérébral (AVC) ou un accident ischémique transitoire (AIT).
- Si vous souffrez d'une maladie hépatique grave.

Avertissements et précautions

- **Avant de prendre Efient :**

Adressez-vous à votre médecin avant de prendre Efient.

Si l'une des situations mentionnées ci-dessous s'applique à votre cas, vous devez en avertir votre médecin avant de prendre Efient :

- Si vous présentez un risque accru de saignement lié aux situations suivantes :
 - un âge supérieur ou égal à 75 ans. Votre médecin devrait vous prescrire une dose journalière de 5 mg, car il existe un risque accru de saignement chez les patients de plus de 75 ans,
 - une blessure grave récente,
 - une intervention chirurgicale récente (y compris certaines procédures dentaires),
 - un saignement récent ou répété de l'estomac ou des intestins (par exemple ulcère de l'estomac ou polypes du côlon),
 - un poids inférieur à 60 kg. Votre médecin devrait vous prescrire une dose de 5 mg d'Efient si vous pesez moins de 60 kg,
 - une maladie des reins ou des problèmes du foie modérés,
 - la prise de certains types de médicaments (voir « Prise d'autres médicaments » ci-dessous),
 - une intervention chirurgicale prévue (y compris certaines procédures dentaires) dans les 7 jours à venir. Votre médecin préférera peut-être que vous arrêtiez temporairement de prendre Efient en raison du risque accru de saignement,
- Si vous avez eu des réactions allergiques (hypersensibilité) au clopidogrel ou à un autre antiagrégant plaquettaire, veuillez en informer votre médecin avant de commencer le traitement. Si vous prenez Efient par la suite et que vous avez une réaction allergique qui peut prendre la forme d'une éruption cutanée, de démangeaisons, de gonflement du visage ou des lèvres ou de difficultés à respirer, vous devez **immédiatement** en informer votre médecin.

- **Pendant la prise d'Efient :**

Vous devez aussi avertir votre médecin immédiatement si vous présentez une maladie (appelée Purpura Thrombocytopenique Thrombotique ou PTT) incluant fièvre et bleus sous la peau, pouvant apparaître comme des petites têtes d'épingles rouges, accompagnés ou non de fatigue extrême inexpliquée, confusion, jaunissement de la peau ou des yeux (jaunisse) (voir paragraphe 4 « Quels sont les effets indésirables éventuels »).

Enfants et adolescents

Efient ne doit pas être utilisé chez les enfants et adolescents de moins de 18 ans.

Autres médicaments et Efient

Informez votre médecin si vous prenez, avez récemment pris ou pourriez prendre tout autre médicament, même s'il s'agit d'un médicament obtenu sans ordonnance, d'un complément alimentaire ou d'un remède à base de plantes.

Il est particulièrement important d'informer votre médecin si vous prenez du :

- clopidogrel (un agent antiplaquettaire),
- de la warfarine (un anticoagulant),
- des « anti-inflammatoires non stéroïdiens » médicaments utilisés pour soulager la douleur et faire baisser la fièvre (par exemple ibuprofène, naproxène ou étoricoxib).

Ces médicaments peuvent augmenter le risque de saignement s'ils sont administrés avec Efient.

Informez votre médecin si vous prenez de la morphine ou d'autres opioïdes (utilisés pour traiter une douleur sévère).

Pendant votre traitement par Efient, vous ne devez prendre d'autres médicaments que si votre médecin vous y autorise.

Grossesse et allaitement

Informez votre médecin si vous êtes enceinte ou si vous envisagez une grossesse pendant votre traitement par Efient. Vous ne devez utiliser Efient qu'après avoir discuté avec votre médecin des bénéfices possibles et de tout risque potentiel pour votre bébé à venir.

Si vous êtes enceinte ou que vous allaitez, si vous pensez être enceinte ou planifiez une grossesse, demandez conseil à votre médecin ou pharmacien avant de prendre ce médicament.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Il est peu probable qu'Efient affecte votre capacité à conduire des véhicules ou à utiliser des machines.

Efient contient du lactose.

En cas d'intolérance à certains sucres, contactez votre médecin avant de prendre ce médicament.

3. Comment prendre Efient

Veillez à toujours prendre ce médicament en suivant exactement les indications de votre médecin. Vérifiez auprès de votre médecin ou pharmacien en cas de doute.

La dose habituelle d'Efient est de 10 mg par jour. Votre traitement sera initié avec une dose unique de 60 mg.

Si vous pesez moins de 60 kg ou que vous avez plus de 75 ans, la dose d'Efient est de 5 mg par jour. Votre médecin vous prescrira également de l'acide acétylsalicylique, il vous indiquera la dose exacte que vous devez prendre (généralement entre 75 mg et 325 mg par jour).

Vous pouvez prendre Efient au cours ou en dehors des repas. Prenez votre traitement tous les jours au même moment de la journée. Ne coupez pas ou n'écrasez pas le comprimé.

Il est important d'avertir votre médecin, votre dentiste et votre pharmacien que vous prenez Efient.

Si vous avez pris plus d'Efient que vous n'auriez dû

Contactez votre médecin ou votre hôpital immédiatement en raison du risque accru de saignement. Pensez à montrer votre boîte d'Efient au médecin.

Si vous oubliez de prendre Efient

Si vous oubliez de prendre votre comprimé à l'heure habituelle, prenez Efient dès que vous vous en rendez compte. Si vous oubliez de prendre votre comprimé pendant une journée entière, prenez simplement votre comprimé habituel d'Efient le lendemain. Ne prenez pas de dose double pour compenser la dose que vous avez oublié de prendre. Pour les boîtes de 14, 28, 56, 84 et 98 comprimés, vous pouvez vérifier sur votre plaquette le jour de votre dernière prise d'Efient en regardant le calendrier imprimé au dos de la plaquette.

Si vous arrêtez de prendre Efient

N'arrêtez pas de prendre Efient sans consulter votre médecin ; si vous arrêtez de prendre Efient trop tôt, le risque que vous présentiez une crise cardiaque peut être plus élevé.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez plus d'informations à votre médecin ou à votre pharmacien.

4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

Contactez **immédiatement** votre médecin si vous ressentez l'un des effets indésirables suivants :

- Faiblesse ou engourdissement soudain du visage, du bras ou de la jambe, particulièrement d'un seul côté.
- Confusion soudaine, difficulté à parler ou à comprendre les autres.
- Difficulté soudaine à marcher ou perte de l'équilibre ou de la coordination.
- Vertiges soudains ou maux de tête soudains et intenses, de cause inconnue.

Tous les effets secondaires susmentionnés peuvent être des signes d'accident vasculaire cérébral. L'accident vasculaire cérébral est un effet secondaire peu fréquent d'Efient chez les patients qui n'ont jamais eu d'accident vasculaire cérébral (AVC) ou d'accident ischémique transitoire (AIT).

Contactez **immédiatement** votre médecin en cas de survenue de :

- Fièvre et bleus apparaissant sous la peau sous forme de petites têtes d'épingles rouges, accompagnés ou non de fatigue extrême inexplicquée, confusion, jaunissement de la peau ou des yeux (jaunisse). (Voir rubrique 2 « Quelles sont les informations à connaître avant de prendre Efient »).
- Éruption cutanée, démangeaisons, ou gonflement de la face, des lèvres/de la langue, ou difficultés à respirer. Ces effets peuvent être les signes d'une réaction allergique sévère (Voir rubrique 2 « Quelles sont les informations à connaître avant de prendre Efient »).

Informez votre médecin **rapidement** si vous présentez l'un des effets secondaires suivants :

- Sang dans les urines.
- Saignement du rectum, présence de sang dans les selles ou selles noires.
- Saignement incontrôlable, par exemple après une coupure.

Tous les effets indésirables ci-dessus peuvent être des signes de saignement, qui est l'effet secondaire le plus fréquent avec Efient. Bien que peu fréquent, un saignement grave peut menacer le pronostic vital.

Effets indésirables fréquents (peuvent être observés avec une fréquence allant jusqu'à 1 patient sur 10)

- Saignement dans l'estomac ou les intestins
- Saignement au niveau du site de ponction de l'aiguille
- Saignement de nez
- Éruption cutanée
- Petites lésions rouges sur la peau (ecchymoses)
- Sang dans les urines
- Hématome (saignement sous la peau au niveau du site d'une injection ou dans un muscle, responsable d'un gonflement)
- Faible taux d'hémoglobine ou de globules rouges (anémie)
- Contusions

Effets indésirables peu fréquents (peuvent être observés avec une fréquence allant jusqu'à 1 patient sur 100)

- Réaction allergique (éruption cutanée, démangeaisons, gonflement des lèvres/de la langue, ou difficultés à respirer)
- Saignement spontané des yeux, du rectum, des gencives ou dans l'abdomen, autour des organes internes
- Saignement post-opératoire
- Crachats de sang
- Sang dans les selles

Effets indésirables rares (peuvent être observés avec une fréquence allant jusqu'à 1 patient sur 1000)

- Diminution du nombre de plaquettes sanguines
- Hématome sous-cutané (saignement sous la peau responsable d'un gonflement)

Déclaration des effets secondaires

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via **le système national de déclaration décrit en Annexe V**. En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

5. Comment conserver Efient

Tenir ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants.

N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur la plaquette et l'emballage après EXP. La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.

À conserver dans l'emballage d'origine à l'abri de l'air et de l'humidité.

Ne jetez aucun médicament au tout-à-l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien d'éliminer les médicaments que vous n'utilisez plus. Ces mesures contribueront à protéger l'environnement.

6. Contenu de l'emballage et autres informations

Ce que contient Efient

- La substance active est le prasugrel.
Efient 10 mg : Chaque comprimé contient 10 mg de prasugrel (sous forme de chlorhydrate).
Efient 5 mg : Chaque comprimé contient 5 mg de prasugrel (sous forme de chlorhydrate).

- Les autres composants sont :

La cellulose microcristalline, le mannitol (E421), la croscarmellose sodique, l'hypermellose (E464), le stéarate de magnésium, le lactose monohydraté, le dioxyde de titane (E171), la triacétine (E1518), l'oxyde de fer rouge (comprimés de 10 mg uniquement) (E172), l'oxyde de fer jaune (E172) et le talc.

Comment se présente Efient et contenu de l'emballage extérieur

Efient 10 mg : Les comprimés sont beiges, en forme de double flèche et portent l'inscription « 10 MG » sur une face et « 4759 » sur l'autre.

Efient 5 mg : Les comprimés sont jaunes, en forme de double flèche et portent l'inscription « 5 MG » sur une face et « 4760 » sur l'autre.

Efient est disponible en boîtes de 14, 28, 30, 56, 84, 90 et 98 comprimés.
Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché

Daiichi Sankyo Europe GmbH
Zielstattstrasse 48
81379 Munich
Allemagne

Fabricant :

Lilly S.A.
Avda. de la Industria 30
28108 Alcobendas
Madrid
Espagne.

Pour toute information complémentaire concernant ce médicament, veuillez prendre contact avec le représentant local du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché :

Belgique/België/Belgien

Daiichi Sankyo Belgium N.V.-S.A
Tél/Tel: +32 (0) 10 48 95 95

България

ТП "Ели Лили Недерланд" Б.В. - България
тел. +359 2 491 41 40

Česká republika

ELI LILLY ČR, s.r.o.
Tel: +420 234 664 111

Danmark

Eli Lilly Danmark A/S
Tlf: +45 45 26 60 00

Deutschland

Daiichi Sankyo Deutschland GmbH
Tel. +49 (0) 89 7808 0

Eesti

Eli Lilly Holdings Limited Eesti filiaal
Tel: +372 6 817 280

Ελλάδα

ΦΑΡΜΑΣΕΡΒ-ΛΙΛΛΥ Α.Ε.Β.Ε.
Τηλ: +30 210 629 4600

España

Daiichi Sankyo España, S.A.
Tel: +34 (0) 91 539 99 11

France

Daiichi Sankyo France SAS
Tél: +33 (0) 1 55 62 14 60

Hrvatska

Eli Lilly Hrvatska d.o.o.
Tel: +385 1 2350 999

Ireland

Daiichi Sankyo Ireland Ltd
Tel: +353-(0) 1 489 3000

Ísland

Icepharma hf.
Sími: +354 540 8000

Italia

Daiichi Sankyo Italia S.p.A.
Tel: +39 (0) 06 85 2551

Κύπρος

Phadisco Ltd
Τηλ: +357 22 715000

Latvija

Eli Lilly Holdings Limited pārstāvniecība Latvijā
Tel: +371 67364000

Lietuva

Eli Lilly Holdings Limited atstovybė
Tel. +370 (5) 2649600

Luxembourg/Luxemburg

Daiichi Sankyo Belgium N.V.-S.A
Tél/Tel: +32 (0) 10 48 95 95

Magyarország

Lilly Hungária Kft.
Tel: + 36 1 328 5100

Malta

Charles de Giorgio Ltd.
Tel: +356 25600 500

Nederland

Daiichi Sankyo Nederland B.V.
Tel: +31 (0) 20 4 07 20 72

Norge

Eli Lilly Norge A.S.
Tlf: +47 22 88 18 00

Österreich

Daiichi Sankyo Austria GmbH
Tel: +43 (0) 1 485 86 42 0

Polska

Eli Lilly Polska Sp. z o.o.
Tel. +48 22 440 33 00

Portugal

Daiichi Sankyo Portugal, Unip., Lda.
Tel: +351 21 4232010

România

Eli Lilly România S.R.L.
Tel: +40 21 4023000

Slovenija

Eli Lilly farmacevtska družba, d.o.o.
Tel: +386 (0)1 580 00 10

Slovenská republika

Eli Lilly Slovakia, s.r.o.
Tel: +421 220 663 111

Suomi/Finland

Oy Eli Lilly Finland Ab
Puh/Tel: +358-(0) 9 85 45 250

Sverige

Eli Lilly Sweden AB
Tel: + 46 (0) 8 7378800

United Kingdom

Daiichi Sankyo UK Ltd
Tel: +44 (0) 1753 893 600

La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est

Autres sources d'informations

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne du médicament : <http://www.ema.europa.eu>

ANNEXE IV

**CONCLUSIONS SCIENTIFIQUES ET MOTIFS DE LA MODIFICATION
DES TERMES DES AUTORISATIONS DE MISE SUR LE MARCHÉ**

Conclusions scientifiques

Compte tenu du rapport d'évaluation du PRAC sur les PSURs concernant le prasugrel, les conclusions scientifiques du CHMP sont les suivantes :

Les données d'essais réalisés sur des patients atteints d'un infarctus du myocarde avec sus-décalage du segment ST et chez des sujets sains ont montré un effet globalement retardé et réduit du prasugrel et/ou une diminution de l'exposition au prasugrel au cours des deux premières heures suivant l'administration concomitante de la morphine. L'interaction a disparu en 1 jour. Des résultats similaires ont été observés pour le clopidogrel et le ticagrelor. Le mécanisme proposé pour cette interaction est que l'opioïde retarde la vidange gastrique et réduit ainsi l'absorption du prasugrel. Il s'agit d'un effet bien connu de la morphine, mais cette interaction est considérée comme cliniquement pertinente, car un traitement analgésique avec la morphine et une inhibition de la fonction plaquettaire avec, par exemple, des inhibiteurs du P2Y12 peuvent être utilisés dans l'infarctus aigu du myocarde. Certaines des études susmentionnées suggèrent que l'administration de médicaments par voie intraveineuse peut être nécessaire lorsque la morphine est administrée et que l'inhibition rapide du P2Y12 est considérée comme cruciale. Sur la base des données présentées, la mise à jour de la section 4.5 du RCP du prasugrel est considérée comme pertinente.

Motifs de la modification des termes de la/des autorisation(s) de mise sur le marché

Sur la base des conclusions scientifiques relatives au prasugrel, le CHMP estime que le rapport bénéfice-risque du/des médicament(s) contenant le prasugrel demeure inchangé, sous réserve des modifications proposées des informations sur le produit.

Le CHMP recommande que les termes de la/des autorisation(s) de mise sur le marché soient modifiés.