



RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

PrasuPan

(Prasugrel comprimés 5mg and 10mg)

1. Dénomination du médicament

Prasugrel 10 mg comprimés.

Prasugrel 5 mg comprimés.

2. Composition qualitative et quantitative

PRASUPAN 5

Chaque comprimé pelliculé contient :

Prasugrel hydrochlorique USP

équivalent à prasugrel 5 mg

Couleurs: Dioxyde de titane et oxyde de fer (jaune)

PRASUPAN 10

Chaque comprimé pelliculé contient :

Prasugrel hydrochlorique USP

équivalent à prasugrel 10 mg

Couleurs: Dioxyde de titane, oxyde de fer (jaune) and oxyde de fer (rouge)

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. Forme pharmaceutique

Comprimés pelliculés

4. Données cliniques

4.1 Indications thérapeutiques

PRASUPAN, en association avec l'acide acétylsalicylique (AAS), est indiqué dans la prévention des événements athérombotiques 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.

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

Adultes

PRASUPAN doit être initié avec une dose de charge unique de 60 mg, puis poursuivi à 10 mg une fois par jour. Chez les patients AI/NSTEMI, pour lesquels une coronarographie est réalisée dans les 48 heures suivant l'admission, la dose de charge ne doit être administrée qu'au moment de l'ICP. Les patients prenant PRASUPAN doivent également prendre de l'acide acétylsalicylique (AAS) quotidiennement (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 PRASUPAN, 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 PRASUPAN soit cliniquement indiqué.

Patients ≥ 75 ans d'âge

L'utilisation de PRASUPAN 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.

Patients de poids < 60 kg

PRASUPAN 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.

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..

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

Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité de PRASUPAN 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.

Mode d'administration

Par voie orale. PRASUPAN peut être administré au cours ou en dehors des repas. L'administration de la dose de charge de 60 mg de PRASUPAN à jeun peut permettre un délai d'action plus rapide. Ne pas écraser ni couper le comprimé.

4.3 Contre-indications

- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients.
- 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 ASA 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 du prasugrel est nécessaire, une transfusion de plaquettes peut convenir.

L'utilisation de PRASUPAN 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.

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 hépaltique 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.PCI.

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, PRASUPAN 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 thiényopyridines est recommandée.

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 présentant une intolérance au galactose, un déficit total en lactase ou un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose (maladies héréditaires rares) ne doivent pas prendre ce médicament.

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.

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

L'administration concomitante de PRASUPAN 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.

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 PRASUPAN doivent être co-administrés avec précaution.

PRASUPAN 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. PRASUPAN 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, PRASUPAN 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 utilisés) sans preuve d'interactions indésirables cliniquement significatives.

Effets d'autres médicaments sur PRASUPAN

Acide acétylsalicylique:

PRASUPAN 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 lorsque PRASUPAN 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 Tmax du métabolite actif de prasugrel, mais a diminué la Cmax de 14 % et 29 %, respectivement. Dans l'essai de phase III, du 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 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 kétocoazole (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 Tmax du métabolite actif du prasugrel, mais a diminué la Cmax 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 théiltrhomycine, 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 envisagé.

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 PRASUPAN doivent être co-administrés avec précaution.

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'hydroxybuprion, métabolite du buprion mélié 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, PRASUPAN 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/m³).

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)

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[†] (% de patients)

Événement	Tous les SCA		STEMI		Prasugrel [§] +ASA (N=1740)	Clopidogrel [§] +ASA (N=1736)
	Prasugrel [§] +ASA (N=6716)	AI/NSTEMI Clopidogrel [§] +ASA (N=6716)	Prasugrel [§] +ASA (N=5001)	Clopidogrel [§] +ASA (N=4980)		
Saignement majeur selon les critères TIMI [§]	2.2	1.7	2.2	1.6	2.2	2.0
Engageant le pronostic vital [§]	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 [§]	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	2.4	1.9	2.3	1.6	2.7	2.6

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

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

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

[§] *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.*

[†] *HIC=hémorragie intracrânienne.*

[§] *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 years (N=1785)*	9.0% (1.0% fatal)	6.9% (0.1% fatal)
<75 years (N=11672)*	3.8% (0.2% fatal)	2.9% (0.1% fatal)
<75 years (N=7180)**	2.0% (0.1% fatal) [†]	1.3% (0.1% fatal)
Âge	Prasugrel 5 mg	Clopidogrel 75 mg
≥75 years (N=2060)**	2.6% (0.3% fatal)	3.0% (0.5% fatal)

[†] *Étude TRITON chez des patients présentant un SCA pris en charge par ICP*

^{**} *Étude TRIL OGY-ACS chez des patients non pris en charge par ICP:*

[†] *10 mg prasugrel; 5 mg prasugrel 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=12672)*	4.2% (0.3% fatal)	3.3% (0.1% fatal)
≥60 kg (N=7845)**	2.2% (0.2% fatal) [†]	1.6% (0.2% fatal)
Poids	Prasugrel 5 mg	Clopidogrel 75 mg
<60 kg (N=1391)**	1.4% (0.1% fatal)	2.2% (0.3% fatal)

[†] *Étude TRITON chez des patient*

ents ≥ 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 thiényopyridine 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 thiényopyridine 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.

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



For the use of a Registered Medical Practitioner or a Hospital or a Laboratory only

Prasugrel Tablets 5/10 mg

PrasuPan

Qualitative and quantitative composition

PrasuPan 5

Each film coated Tablet contains:

Prasugrel hydrochloride USP equivalent to prasugrel 5 mg

Colours: Titanium Dioxide and Ferric Oxide (Yellow)

PrasuPan 10

Each film coated Tablet contains:

Prasugrel hydrochloride USP equivalent to prasugrel 10 mg

Colours: Titanium Dioxide, Ferric Oxide (Yellow) and Ferric Oxide (Red)

Pharmaceutical form: Tablet

ROUTE OF ADMINISTRATION: Oral

Clinical particulars

Therapeutic indications

Prasugrel tablets, co-administered with acetylsalicylic acid (ASA), is indicated for the prevention of atherothrombotic events in adult patients with acute coronary syndrome (i.e. unstable angina, non-ST segment elevation myocardial infarction [UA/NSTEMI] or ST segment elevation myocardial infarction [STEMI]) undergoing primary or delayed percutaneous coronary intervention (PCI).

Posology and method of administration

Posology

Adults

Prasugrel tablets should be initiated with a single 60 mg loading dose and then continued at 10 mg once a day. In UA/NSTEMI patients, where coronary angiography is performed within 48 hours after admission, the loading dose should only be given at the time of PCI. Patients taking Prasugrel tablets should also take ASA daily (75 mg to 325 mg).

In patients with acute coronary syndrome (ACS) who are managed with PCI, premature discontinuation of any antiplatelet agent, including Prasugrel tablets, could result in an increased risk of thrombosis, myocardial infarction or death due to the patient's underlying disease. A treatment of up to 12 months is recommended unless the discontinuation of Prasugrel tablets is clinically indicated.

Patients ≥ 75 years old

The use of Prasugrel tablets in patients ≥ 75 years of age is generally not recommended. If, after a careful individual benefit/risk evaluation by the prescribing physician, treatment is deemed necessary in the patients age group ≥ 75 years, then following a 60 mg loading dose a reduced maintenance dose of 5 mg should be prescribed. Patients ≥ 75 years of age have greater sensitivity to bleeding and higher exposure to the active metabolite of prasugrel.

Patients weighing < 60 kg

Prasugrel tablets should be given as a single 60 mg loading dose and then continued at a 5 mg once daily dose. The 10 mg maintenance dose is not recommended. This is due to an increase in exposure to the active metabolite of prasugrel, and an increased risk of bleeding in patients with body weight < 60 kg when given a 10 mg once daily dose compared with patients ≥ 60 kg.

Renal impairment

No dose adjustment is necessary for patients with renal impairment, including patients with end stage renal disease. There is limited therapeutic experience in patients with renal impairment.

Hepatic impairment

No dose adjustment is necessary in subjects with mild to moderate hepatic impairment (Child Pugh class A and B). There is limited therapeutic experience in patients with mild and moderate hepatic dysfunction. Prasugrel tablets is contraindicated in patients with severe hepatic impairment (Child Pugh class C).

Paediatric population

The safety and efficacy of Prasugrel tablets in children below age 18 has not been established. Limited data are available in children with sickle cell anaemia.

Method of administration

For oral use. Prasugrel tablets may be administered with or without food. Administration of the 60 mg prasugrel loading dose in the fasted state may provide most rapid onset of action. Do not crush or break the tablet.

4.3 Contraindications

Hypersensitivity to the active substance or to any of the excipients listed.

Active pathological bleeding.

History of stroke or transient ischaemic attack (TIA).

Severe hepatic impairment (Child Pugh class C).

4.4 Special warnings and precautions for use

Bleeding risk

In the phase 3 clinical trial (TRITON) key exclusion criteria included an increased risk of bleeding; anaemia; thrombocytopenia; a history of pathological intracranial findings. Patients with acute coronary syndromes undergoing PCI treated with Prasugrel tablets and ASA showed an increased risk of major and minor bleeding according to the TIMI classification system. Therefore, the use of Prasugrel tablets in patients at increased risk of bleeding should only be considered when the benefits in terms of prevention of ischaemic events are deemed to outweigh the risk of serious bleedings. This concern applies especially to patients:

● ≥ 75 years of age (see below).

● with a propensity to bleed (e.g. due to recent trauma, recent surgery, recent or recurrent gastrointestinal bleeding, or active peptic ulcer disease)

● with body weight < 60 kg. In these patients the 10 mg maintenance dose is not recommended. A 5 mg maintenance dose should be used.

● with concomitant administration of medicinal products that may increase the risk of bleeding, including oral anticoagulants, clopidogrel, non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs), and fibrinolytics.

For patients with active bleeding for whom reversal of the pharmacological effects of Prasugrel tablets is required, platelet transfusion may be appropriate.

The use of Prasugrel tablets in patients ≥ 75 years of age is generally not recommended and should only be undertaken with caution after a careful individual benefit/risk evaluation by the prescribing physician indicates that benefits in terms of prevention of ischaemic events outweigh the risk of serious bleedings. In the phase 3 clinical trial these patients were at greater risk of bleeding, including fatal bleeding, compared to patients <75 years of age. If prescribed, a lower maintenance dose of 5 mg should be used; the 10 mg maintenance dose is not recommended.

Therapeutic experience with prasugrel is limited in patients with renal impairment (including ESRD) and in patients with moderate hepatic impairment. These patients may have an increased bleeding risk. Therefore, prasugrel should be used with caution in these patients.

Patients should be told that it might take longer than usual to stop bleeding when they take prasugrel (in combination with ASA), and that they should report any unusual bleeding (site or duration) to their physician.

Bleeding Risk Associated with Timing of Loading Dose in NSTEMI

In a clinical trial of NSTEMI patients (the ACCOAST study), where patients were scheduled to undergo coronary angiography within 2 to 48 hours after randomization, a prasugrel loading dose given on average 4 hours prior to coronary angiography increased the risk of major and minor peri-procedural bleeding compared with a prasugrel loading dose at the time of PCI. Therefore, in UA/NSTEMI patients, where coronary angiography is performed within 48 hours after admission, the loading dose should be given at the time of PCI.

Surgery

Patients should be advised to inform physicians and dentists that they are taking prasugrel before any surgery is scheduled and before any new medicinal product is taken. If a patient is to undergo elective surgery, and an antiplatelet effect is not desired, Prasugrel tablets should be discontinued at least 7 days prior to surgery. Increased frequency (3-fold) and severity of bleeding may occur in patients undergoing CABG surgery within 7 days of discontinuation of prasugrel. The benefits and risks of prasugrel should be carefully considered in patients in whom the coronary anatomy has not been defined and urgent CABG is a possibility.

Hypersensitivity including angioedema

Hypersensitivity reactions including angioedema have been reported in patients receiving prasugrel, including in patients with a history of hypersensitivity reaction to clopidogrel. Monitoring for signs of hypersensitivity in patients with a known allergy to thienopyridines is advised.

Thrombotic Thrombocytopenic Purpura (TTP)

TTP has been reported with the use of prasugrel. TTP is a serious condition and requires prompt treatment.

Lactose

Patients with rare hereditary problems of galactose intolerance, the Lapp lactase deficiency or glucose-galactose malabsorption should not take Prasugrel tablets.

Morphine and other opioids

Reduced prasugrel efficacy has been seen in patients co-administered prasugrel and morphine.

Interaction with other medicinal products and other forms of interaction

Warfarin:

Concomitant administration of Prasugrel tablets with coumarin derivatives other than warfarin has not been studied. Because of the potential for increased risk of bleeding, warfarin (or other coumarin derivatives) and prasugrel should be co-administered with caution.

Non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs):

Concomitant administration with chronic NSAIDs has not been studied. Because of the potential for increased risk of bleeding, chronic NSAIDs (including COX-2 inhibitors) and Prasugrel tablets should be co-administered with caution.

Prasugrel tablets can be concomitantly administered with medicinal products metabolised by cytochrome P450 enzymes (including statins), or medicinal products that are inducers or inhibitors of cytochrome P450 enzymes. Prasugrel tablets can also be concomitantly administered with ASA, heparin, digoxin, and medicinal products that elevate gastric pH, including proton pump inhibitors and H₂ blockers. Although not studied in specific interaction studies, Prasugrel tablets has been co-administered in the phase 3 clinical trial with low molecular weight heparin, bivalirudin, and GP IIb/IIIa inhibitors (no information available regarding the type of GP IIb/IIIa inhibitor used) without evidence of clinically significant adverse interactions.

Effects of other medicinal products on Prasugrel tablets

Acetylsalicylic acid:

Prasugrel tablets is to be administered concomitantly with acetylsalicylic acid (ASA). Although a pharmacodynamic interaction with ASA leading to an increased risk of bleeding is possible, the demonstration of the efficacy and safety of prasugrel comes from patients concomitantly treated with ASA.

Heparin:

A single intravenous bolus dose of unfractionated heparin (100 U/kg) did not significantly alter the prasugrel-mediated inhibition of platelet aggregation. Likewise, prasugrel did not significantly alter the effect of heparin on measures of coagulation. Therefore, both medicinal products can be administered concomitantly. An increased risk of bleeding is possible when Prasugrel tablets is co-administered with heparin.

Statins:

Atorvastatin (80 mg daily) did not alter the pharmacokinetics of prasugrel and its inhibition of platelet aggregation. Therefore, statins that are substrates of CYP3A are not anticipated to have an effect on the pharmacokinetics of prasugrel or its inhibition of platelet aggregation.

Medicinal products that elevate gastric pH:

Daily co-administration of ranitidine (an H₂ blocker) or lansoprazole (a proton pump inhibitor) did not change the prasugrel active metabolite's AUC and T_{max}, but decreased the C_{max} by 14% and 29%, respectively. In the phase 3 clinical trial, Prasugrel tablets was administered without regard to co-administration of a proton pump inhibitor or H₂ blocker. Administration of the 60 mg prasugrel loading dose without concomitant use of proton pump inhibitors may provide most rapid onset of action.

Inhibitors of CYP3A:

Ketoconazole (400 mg daily), a selective and potent inhibitor of CYP3A4 and CYP3A5, did not affect prasugrel-mediated inhibition of platelet aggregation or the prasugrel active metabolite's AUC and T_{max}, but decreased the C_{max} by 34% to 46%. Therefore, CYP3A inhibitors such as azol antifungals, HIV protease inhibitors, clarithromycin, telithromycin, verapamil, diltiazem, indinavir, ciprofloxacin, and grapefruit juice are not anticipated to have a significant effect on the pharmacokinetics of the active metabolite.

Inducers of cytochromes P450:

Rifampicin (600 mg daily), a potent inducer of CYP3A and CYP2B6, and an inducer of CYP2C9, CYP2C19, and CYP2C8, did not significantly change the pharmacokinetics of prasugrel. Therefore, known CYP3A inducers such as rifampicin, carbamazepine, and other inducers of cytochromes P450 are not anticipated to have significant effect on the pharmacokinetics of the active metabolite.

Morphine and other opioids:

A delayed and decreased exposure to oral P2Y₁₂ inhibitors, including prasugrel and its active metabolite, has been observed in patients with acute coronary syndrome treated with morphine. This interaction may be related to reduced gastrointestinal motility and apply to other opioids. The clinical relevance is

unknown, but data indicate the potential for reduced prasugrel efficacy in patients co-administered prasugrel and morphine. In patients with acute coronary syndrome, in whom morphine cannot be withheld and fast P2Y₁₂ inhibition is deemed crucial, the use of a parenteral P2Y₁₂ inhibitor may be considered.

Effects of Prasugrel tablets on other medicinal products

Digoxin:

Prasugrel has no clinically significant effect on the pharmacokinetics of digoxin.

Medicinal products metabolised by CYP2C9:

Prasugrel did not inhibit CYP2C9, as it did not affect the pharmacokinetics of S-warfarin. Because of the potential for increased risk of bleeding, warfarin and Prasugrel tablets should be co-administered with caution.

Medicinal products metabolised by CYP2B6:

Prasugrel is a weak inhibitor of CYP2B6. In healthy subjects, prasugrel decreased exposure to hydroxybupropion, a CYP2B6-mediated metabolite of bupropion, by 23%. This effect is likely to be of clinical concern only when prasugrel is co-administered with medicinal products for which CYP2B6 is the only metabolic pathway and have a narrow therapeutic window (e.g. cyclophosphamide, efavirenz).

Fertility, pregnancy and lactation

No clinical study has been conducted in pregnant or breast-feeding women.

Pregnancy

Animal studies do not indicate direct harmful effects with respect to pregnancy, embryonal/foetal development, parturition or postnatal development. Because animal reproduction studies are not always predictive of a human response, Prasugrel tablets should be used during pregnancy only if the potential benefit to the mother justifies the potential risk to the foetus.

Breast-feeding

It is unknown whether prasugrel is excreted in human breast milk. Animal studies have shown excretion of prasugrel in breast milk. The use of prasugrel during breastfeeding is not recommended.

Fertility

Prasugrel had no effect on fertility of male and female rats at oral doses up to an exposure 240 times the recommended daily human maintenance dose (based on mg/m²).

Effects on ability to drive and use machines

Prasugrel is expected to have no or negligible influence on the ability to drive and use machines.

Undesirable effects

Summary of the safety profile

Safety in patients with acute coronary syndrome undergoing PCI was evaluated in one clopidogrel-controlled study (TRITON) in which 6741 patients were treated with prasugrel (60 mg loading dose and 10 mg once daily maintenance dose) for a median of 14.5 months (5802 patients were treated for over 6 months, 4136 patients were treated for more than 1 year). The rate of study drug discontinuation due to adverse events was 7.2% for prasugrel and 6.3% for clopidogrel. Of these, bleeding was the most common adverse reaction for both drugs leading to study drug discontinuation (2.5% for prasugrel and 1.4% for clopidogrel).

Bleeding

Non-Coronary Artery Bypass Graft (CABG) related bleeding

In TRITON, the frequency of patients experiencing a non-CABG related bleeding event is shown in Table 1. The incidence of Non-CABG-related TIMI major bleeding, including life-threatening and fatal, as well as TIMI minor bleeding, was statistically significantly higher in subjects treated with prasugrel compared to clopidogrel in the UA/NSTEMI and All ACS populations. No significant difference was seen in the STEMI population. The most common site of spontaneous bleeding was the gastrointestinal tract (1.7% rate with prasugrel and 1.3% rate with clopidogrel); the most frequent site of provoked bleeding was the arterial puncture site (1.3% rate with prasugrel and 1.2% with clopidogrel).

Table 1: Incidence of Non-CABG related bleeding^a (% Patients)

Event	All ACS		UA/NSTEMI		STEMI	
	Prasugrel ^b +ASA (N=6716)	Clopidogrel ^b +ASA (N=6716)	Prasugrel ^b +ASA (N=5001)	Clopidogrel ^b +ASA (N=4980)	Prasugrel ^b +ASA (N=1740)	Clopidogrel ^b +ASA (N=1736)
TIMI Major bleeding ^c	2.2	1.7	2.2	1.6	2.2	2.0
Life-threatening	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
Symptomatic (ICH) ^e	0.3	0.3	0.3	0.3	0.2	0.2
Requiring inotropes	0.3	0.1	0.3	0.1	0.3	0.2
Requiring surgical intervention	0.3	0.3	0.3	0.3	0.1	0.2
Requiring transfusion (≥ 4 units)	0.7	0.5	0.6	0.3	0.8	0.8
TIMI Minor bleeding ^f	2.4	1.9	2.3	1.6	2.7	2.6

^a Centrally adjudicated events defined by the Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) Study Group criteria.

^b Other standard therapies were used as appropriate.

^c Any intracranial haemorrhage or any clinically overt bleeding associated with a fall in haemoglobin ≥ 5 g/dL.

^d Life-threatening bleeding is a subset of TIMI major bleeding and includes the types indented below. Patients may be counted in more than one row.

^e ICH=intracranial haemorrhage.

^f Clinically overt bleeding associated with a fall in haemoglobin of ≥ 3 g/dL but <5 g/dL.

^g Patients ≥ 75 years old

Non-CABG-related TIMI major or minor bleeding rates:

Age	Prasugrel 10 mg	Clopidogrel 75 mg
≥75 years (N=1785)*	9.0% (1.0% fatal)	6.9% (0.1% fatal)
<75 years (N=11672)*	3.8% (0.2% fatal)	2.9% (0.1% fatal)
<75 years (N=7180)**	2.0% (0.1% fatal) ^a Prasugrel 5 mg	1.3% (0.1% fatal) Clopidogrel 75 mg
≥75 years (N=2060)**	2.6% (0.3% fatal)	3.0% (0.5% fatal)

*TRITON study in ACS patients undergoing PCI

**TRILOGY-ACS study in patients not undergoing PCI :

^a 10 mg prasugrel; 5 mg prasugrel if <60 kg

Patients < 60 kg

Non-CABG-related TIMI major or minor bleeding rates:

Age	Prasugrel 10 mg	Clopidogrel 75 mg
≥75 years (N=1785)*	9.0% (1.0% fatal)	6.9% (0.1% fatal)
<75 years (N=11672)*	3.8% (0.2% fatal)	2.9% (0.1% fatal)
<75 years (N=7180)**	2.0% (0.1% fatal) ^a Prasugrel 5 mg	1.3% (0.1% fatal) Clopidogrel 75 mg
≥75 years (N=2060)**	2.6% (0.3% fatal)	3.0% (0.5% fatal)

*TRITON study in ACS patients undergoing PCI

**TRILOGY-ACS study in patients not undergoing PCI:

^a 10 mg prasugrel; 5 mg prasugrel if ≥ 75 years of age

Patients ≥ 60 kg and age <75 years

In patients ≥ 60 kg and age <75 years, non-CABG-related TIMI major or minor bleeding rates were 3.6% for prasugrel and 2.8% for clopidogrel; rates for fatal bleeding were 0.2% for prasugrel and 0.1% for clopidogrel.

CABG-related bleeding

In the phase 3 clinical trial, 437 patients underwent CABG during the course of the study. Of those patients, the rate of CABG-related TIMI major or minor bleeding was 14.1% for the prasugrel group and 4.5% in the clopidogrel group. The higher risk for bleeding events in subjects treated with prasugrel persisted up to 7 days from the most recent dose of study drug. For patients who received their thienopyridine within 3 days prior to CABG, the frequencies of TIMI major or minor bleeding were 26.7% (12 of 45 patients) in the prasugrel group, compared with 5.0% (3 of 60 patients) in the clopidogrel group. For patients who received their last dose of thienopyridine within 4 to 7 days prior to CABG, the frequencies decreased to 11.3% (9 of 80 patients) in the prasugrel group and 3.4% (3 of 89 patients) in the clopidogrel group. Beyond 7 days after drug discontinuation, the observed rates of CABG-related bleeding were similar between treatment groups.

Bleeding Risk Associated with Timing of Loading Dose in NSTEMI

In a clinical study of NSTEMI patients (the ACCOAST study), where patients were scheduled to undergo coronary angiography within 2 to 48 hours after randomization, patients given a 30 mg loading dose on average 4 hours prior to coronary angiography followed by a 30 mg loading dose at the time of PCI had an increased risk of non-CABG peri-procedural bleeding and no additional benefit compared to patients receiving a 60 mg loading dose at the time of PCI.

Non-CABG-related TIMI bleeding rates through 7 days for patients were as follows:

Adverse Reaction	Prasugrel Prior to Coronary Angiography ^a (N=2037) %	Prasugrel At time of PCI ^b (N=1996) %
TIMI Major bleeding ^b	1.3	0.5
Life-threatening ^c	0.8	0.2
Fatal	0.1	0.0
Symptomatic ICH ^d	0.0	0.0
Requiring inotropes	0.3	0.2
Requiring surgical intervention	0.4	0.1
Requiring transfusion (≥4 units)	0.3	0.1
TIMI Minor bleeding ^e	1.7	0.6

^a Other standard therapies were used as appropriate. The clinical study protocol provided for all patients to receive aspirin and a daily maintenance dose of prasugrel.

^b Any intracranial haemorrhage or any clinically overt bleeding associated with a fall in haemoglobin ≥ 5 g/dL.

^c Life-threatening is a subset of TIMI Major bleeding and includes the types indented below. Patients may be counted in more than one row.

^d ICH=intracranial haemorrhage.

^e Clinically overt bleeding associated with a fall in haemoglobin of ≥ 3 g/dL but <5 g/dL.

Product Name	PrasuPan Tablets	Change Control No.: BCC008/21
Item Code	PPIP093	Colours:
Size	300 x 320 mm	■ Black
Market	ROW Market	Revision No: 00

Tabulated summary of adverse reactions

Table 2 summarises haemorrhagic and non-haemorrhagic adverse reactions in TRITON, or that were spontaneously reported, classified by frequency and system organ class. Frequencies are defined as follows:

Very common ($\geq 1/10$); common ($\geq 1/100$ to $< 1/10$); uncommon ($\geq 1/1000$ to $< 1/100$); rare ($\geq 1/10,000$ to $< 1/1,000$); very rare ($< 1/10,000$); not known (cannot be estimated from the available data).

Table 2: Haemorrhagic and Non-haemorrhagic adverse reactions

System Organ Class	Common	Uncommon	Rare	Not Known
<i>Blood and Lymphatic System disorders</i>	Anaemia		Thrombocytopaenia	Thrombotic thrombocytopaenic purpura (TTP)
<i>Immune system disorders</i>	Hypersensitivity	including angioedema Eye haemorrhage		
<i>Eye disorders</i>				
<i>Vascular Disorders</i>	Haematoma			
<i>Respiratory, thoracic and mediastinal disorders</i>	Epistaxis	Haemoptysis		
<i>Gastrointestinal disorders</i>	Gastrointestinal haemorrhage	Retroperitoneal haemorrhage Rectal haemorrhage Haematochezia Gingival bleeding		
<i>Skin and subcutaneous tissue disorders</i>	Rash Ecchymosis			
<i>Renal and urinary disorders</i>	Haematuria			
<i>General disorders and administration site conditions</i>	Vessel puncture site haematoma Puncture site haemorrhage			
<i>Injury, poisoning and procedural complications</i>	Contusion	Post-procedural haemorrhage	Subcutaneous haematoma	

In patients with or without a history of TIA or stroke, the incidence of stroke in the phase 3 clinical trial was as follows:

History of TIA or stroke	Prasugrel	Clopidogrel
Yes (N=518)	6.5% (2.3% ICH*)	1.2% (0% ICH*)
No (N=13090)	0.9% (0.2% ICH*)	1.0% (0.3% ICH*)

* ICH=intracranial haemorrhage.

Reporting of suspected adverse reactions

Reporting suspected adverse reactions after authorisation of the medicinal product is important. It allows continued monitoring of the benefit/risk balance of the medicinal product.

Healthcare professionals are asked to report any suspected adverse reactions via pvg@panaceabiotec.com, FAX:+91-11-41679069, Telephone number +91-11-41679000

Overdose

Overdose of Prasugrel tablets may lead to prolonged bleeding time and subsequent bleeding complications. No data are available on the reversal of the pharmacological effect of prasugrel; however, if prompt correction of prolonged bleeding time is required, platelet transfusion and/or other blood products may be considered.

Pharmacological properties**Pharmacodynamic properties**

Pharmacotherapeutic group: Platelet aggregation inhibitors excluding heparin, ATC code: B01AC22.

Mechanism of action / Pharmacodynamic effects

Prasugrel is an inhibitor of platelet activation and aggregation through the irreversible binding of its active metabolite to the P2Y₁₂ class of ADP receptors on platelets. Since platelets participate in the initiation and/or evolution of thrombotic complications of atherosclerotic disease, inhibition of platelet function can result in the reduction of the rate of cardiovascular events such as death, myocardial infarction, or stroke.

Following a 60 mg loading dose of prasugrel, inhibition of ADP-induced platelet aggregation occurs at 15 minutes with 5 µM ADP and 30 minutes with 20 µM ADP. The maximum inhibition by prasugrel of ADP-induced platelet aggregation is 83% with 5 µM ADP and 79% with 20 µM ADP, in both cases with 89% of healthy subjects and patients with stable atherosclerosis achieving at least 50% inhibition of platelet aggregation by 1 hour. Prasugrel-mediated inhibition of platelet aggregation exhibits low between-subject (9%) and within-subject (12%) variability with both 5 µM and 20 µM ADP. Mean steady-state inhibition of platelet aggregation was 74% and 69% respectively for 5 µM ADP and 20 µM ADP, and was achieved following 3 to 5 days of administration of the 10 mg prasugrel maintenance dose preceded by a 60 mg loading dose. More than 98% of subjects had $\geq 20\%$ inhibition of platelet aggregation during maintenance dosing.

Platelet aggregation gradually returned to baseline values after treatment in 7 to 9 days after administration of a single 60 mg loading dose of prasugrel and in 5 days following discontinuation of maintenance dosing at steady-state.

Switching data: Following administration of 75 mg clopidogrel once daily for 10 days, 40 healthy subjects were switched to prasugrel 10 mg once daily with or without a loading dose of 60 mg. Similar or higher inhibition of platelet aggregation was observed with prasugrel. Switching directly to prasugrel 60 mg loading dose resulted in the most rapid onset of higher platelet inhibition. Following administration of a 900 mg loading dose of clopidogrel (with ASA), 56 subjects with ACS were treated for 14 days with either prasugrel 10 mg once daily or clopidogrel 150 mg once daily, and then switched to either clopidogrel 150 mg or prasugrel 10 mg for another 14 days. Higher inhibition of platelet aggregation was observed in patients switched to prasugrel 10 mg compared with those treated with clopidogrel 150 mg. In a study of 276 ACS patients managed with PCI, switching from an initial loading dose of 600 mg clopidogrel or placebo administered upon presentation to the hospital prior to coronary angiography to a 60 mg loading dose of prasugrel administered at the time of percutaneous coronary intervention, resulted in a similar increased inhibition of platelet aggregation for the 72 hour duration of the study.

Clinical efficacy and safety**Acute Coronary Syndrome (ACS)**

The phase 3 TRITON study compared Prasugrel tablets (prasugrel) with clopidogrel, both co-administered with ASA and other standard therapy. TRITON was a 13,608 patient, multicentre international, randomised, double blind, parallel group study. Patients had ACS with moderate to high risk UA, NSTEMI, or STEMI and were managed with PCI.

Patients with UA/NSTEMI within 72 hours of symptoms or STEMI between 12 hours to 14 days of symptoms were randomised after knowledge of coronary anatomy. Patients with STEMI within 12 hours of symptoms and planned for primary PCI could be randomised without knowledge of coronary anatomy. For all patients, the loading dose could be administered anytime between randomisation and 1 hour after the patient left the catheterisation lab.

Patients randomised to receive prasugrel (60 mg loading dose followed by 10 mg once daily) or clopidogrel (300 mg loading dose followed by 75 mg once daily) were treated for a median of 14.5 months (maximum of 15 months with a minimum of 6 months follow-up). Patients also received ASA (75 mg to 325 mg once daily). Use of any thienopyridine within 5 days before enrolment was an exclusion criterion. Other therapies, such as heparin and GPIIb/IIIa inhibitors, were administered at the discretion of the physician. Approximately 40% of patients (in each of the treatment groups) received GPIIb/IIIa inhibitors in support of PCI (no information available regarding the type of GPIIb/IIIa inhibitor used). Approximately 98% of patients (in each of the treatment groups) received antithrombins (heparin, low molecular weight heparin, bivalirudin, or other agent) directly in support of PCI.

The trial's primary outcome measure was the time to first occurrence of cardiovascular (CV) death, non-fatal myocardial infarction (MI), or non-fatal stroke. Analysis of the composite endpoint in the All ACS population (combined UA/NSTEMI and STEMI cohorts) was contingent on showing statistical superiority of prasugrel versus clopidogrel in the UA/NSTEMI cohort ($p < 0.05$).

All ACS population:

Prasugrel tablets showed superior efficacy compared to clopidogrel in reducing the primary composite outcome events as well as the pre-specified secondary outcome events, including stent thrombosis (see Table 3). The benefit of prasugrel was apparent within the first 3 days and it persisted to the end of study. The superior efficacy was accompanied by an increase in major bleeding. The patient population was 92% Caucasian, 26% female, and 39% ≥ 65 years of age. The benefits associated with prasugrel were independent of the use of other acute and long-term cardiovascular therapies, including heparin/low molecular weight heparin, bivalirudin, intravenous GPIIb/IIIa inhibitors, lipid-lowering medicinal products, beta-blockers, and angiotensin converting enzyme inhibitors. The efficacy of prasugrel was independent of the ASA dose (75 mg to 325 mg once daily). The use of oral anticoagulants, non-study antiplatelet medicinal products and chronic NSAIDs was not allowed in TRITON. In the All ACS population, prasugrel was associated with a lower incidence of CV death, non-fatal MI, or non-fatal stroke compared to clopidogrel, regardless of baseline characteristics such as age, sex, body weight, geographical region, use of GPIIb/IIIa inhibitors, and stent type. The benefit was primarily due to a significant decrease in non-fatal MI (see Table 3). Subjects with diabetes had significant reductions in the primary and all secondary composite endpoints.

The observed benefit of prasugrel in patients ≥ 75 years was less than that observed in patients < 75 years. Patients ≥ 75 years were at increased risk of bleeding, including fatal. Patients ≥ 75 years in whom the benefit with prasugrel was more evident included those with diabetes, STEMI, higher risk of stent thrombosis, or recurrent events.

Patients with a history of TIA or a history of ischaemic stroke more than 3 months prior to prasugrel therapy had no reduction in the primary composite endpoint.

Table 3: Patients with Outcome Events in TRITON Primary Analysis

Outcome Events	Prasugrel +ASA (N = 6813) %	Clopidogrel +ASA (N = 6795) %	Hazard Ratio (HR) (95% CI)	p-value
All ACS				
Primary Composite Outcome Events	9.41	1.5	0.812 (0.732, 0.902)	< 0.001
Cardiovascular (CV) death, non fatal MI, or non fatal stroke				
Primary Individual Outcome Events				
CV death	2.0	2.2	0.886 (0.701, 1.118)	0.307
Nonfatal MI	7.0	9.1	0.757 (0.672, 0.853)	< 0.001
Nonfatal stroke	0.9	0.9	1.016 (0.712, 1.451)	0.930
UA/NSTEMI (N = 5044)		(N = 5030)		
Primary Composite Outcome Events				
CV death, nonfatal MI, or nonfatal stroke	9.3	11.2	0.820 (0.726, 0.927)	0.002
CV death	1.8	1.8	0.979 (0.732, 1.309)	0.885
Nonfatal MI	7.1	9.2	0.761 (0.663, 0.873)	< 0.001
Nonfatal stroke	0.8	0.8	0.979 (0.633, 1.513)	0.922
STEMI (N = 1769)		(N = 1765)		
Primary Composite Outcome Events				
CV death, nonfatal MI, or nonfatal stroke	9.8	12.2	0.793 (0.649, 0.968)	0.019
CV death	2.4	3.3	0.738 (0.497, 1.094)	0.129
Nonfatal MI	6.7	8.8	0.746 (0.588, 0.948)	0.016
Nonfatal stroke	1.2	1.1	1.097 (0.590, 2.040)	0.770

In the All ACS population, analysis of each of the secondary endpoints showed a significant benefit ($p < 0.001$) for prasugrel versus clopidogrel. These included definite or probable stent thrombosis at study end (0.9% vs 1.8%; HR 0.498; CI 0.364, 0.683); CV death, nonfatal MI, or urgent target vessel revascularisation through 30 days (5.9% vs 7.4%; HR 0.784; CI 0.688, 0.894); all cause death, nonfatal MI, or nonfatal stroke through study end (10.2% vs 12.1%; HR 0.831; CI 0.751, 0.919); CV death, nonfatal MI, nonfatal stroke or rehospitalisation for cardiac ischaemic event through study end (11.7% vs 13.8%; HR 0.838; CI 0.762, 0.921). Analysis of all cause death did not show any significant difference between prasugrel and clopidogrel in the All ACS population (2.76% vs 2.90%), in the UA/NSTEMI population (2.58% vs 2.41%), and in the STEMI population (3.28% vs 4.31%).

Prasugrel was associated with a 50% reduction in stent thrombosis through the 15 month follow-up period. The reduction in stent thrombosis with Prasugrel tablets was observed both early and beyond 30 days for both bare metal and drug eluting stents.

In an analysis of patients who survived an ischaemic event, prasugrel was associated with a reduction in the incidence of subsequent primary endpoint events (7.8% for prasugrel vs 11.9% for clopidogrel).

Although bleeding was increased with prasugrel, an analysis of the composite endpoint of death from any cause, nonfatal myocardial infarction, nonfatal stroke, and non-CABG-related TIMI major haemorrhage favoured Prasugrel tablets compared to clopidogrel (Hazard ratio, 0.87; 95% CI, 0.79 to 0.95; $p = 0.004$). In TRITON, for every 1000 patients treated with Prasugrel tablets, there were 22 fewer patients with myocardial infarction, and 5 more with non-CABG-related TIMI major haemorrhages, compared with patients treated with clopidogrel.

Results of a pharmacodynamic/pharmacogenomic study in 720 Asian ACS PCI patients demonstrated that higher levels of platelet inhibition are achieved with prasugrel compared to clopidogrel, and that prasugrel 60-mg loading dose/10-mg maintenance dose is an appropriate dose regimen in Asian subjects who weigh at least 60 kg and are less than 75 years of age.

In a 30 month study (TRILOGY-ACS) in 9326 patients with UA/NSTEMI ACS medically managed without revascularisation (non-licensed indication), prasugrel did not significantly reduce the frequency of the composite endpoint of CV death, MI or stroke compared to clopidogrel. Rates of TIMI major bleeding (including life threatening, fatal and ICH) were similar in prasugrel and clopidogrel treated patients. Patients ≥ 75 years old or those below 60 kg (N=3022) were randomized to 5 mg prasugrel. As in the < 75 years old and ≥ 60 kg patients treated with 10 mg prasugrel, there was no difference between 5 mg prasugrel and 75 mg clopidogrel in CV outcomes. Rates of major bleeding were similar in patients treated with 5 mg prasugrel and those treated with 75 mg clopidogrel. Prasugrel 5 mg provided greater antiplatelet effect than clopidogrel 75 mg. Prasugrel should be used with caution in patients ≥ 75 years old and in patients weighing < 60 kg.

In a 30-day study (ACCOAST) in 4033 patients with NSTEMI with elevated troponin who were scheduled for coronary angiography followed by PCI within 2 to 48 hours after randomization, subjects who received prasugrel 30 mg loading dose on average 4 hours prior to coronary angiography followed by a 30 mg loading dose at the time of PCI (n=2037) had an increased risk of non-CABG peri-procedural bleeding and no additional benefit compared to patients receiving a 60 mg loading dose at the time of PCI (n=1996). Specifically, prasugrel did not significantly reduce the frequency of the composite endpoint of cardiovascular (CV) death, myocardial infarction (MI), stroke, urgent revascularization (UR), or glycoprotein (GP) IIb/IIIa inhibitor bailout through 7 days from randomization in subjects receiving prasugrel prior to coronary angiography compared to patients receiving the full loading dose of prasugrel at the time of PCI, and the rate of the key safety objective for all TIMI major bleeding (CABG and non-CABG events) through 7 days from randomization in all treated subjects was significantly higher in subjects receiving prasugrel prior to coronary angiography versus patients receiving the full loading dose of prasugrel at the time of PCI. Therefore, in UA/NSTEMI patients, where coronary angiography is performed within 48 hours after admission, the loading dose should be given at the time of PCI.

Paediatric population

Study TADO tested the use of prasugrel (n=171) vs placebo (n=170) in patients, ages 2 to less than 18 years of age, with sickle cell anaemia for reduction of vaso occlusive crisis in a phase III study. The study failed to meet any of the primary or secondary endpoints. Overall, no new safety findings were identified for prasugrel as monotherapy in this patient population.

Pharmacokinetic properties

Prasugrel is a prodrug and is rapidly metabolised *in vivo* to an active metabolite and inactive metabolites. The active metabolite's exposure (AUC) has moderate to low between-subject (27%) and within-subject (19%) variability. Prasugrel's pharmacokinetics are similar in healthy subjects, patients with stable atherosclerosis, and patients undergoing percutaneous coronary intervention.

Absorption

The absorption and metabolism of prasugrel are rapid, with peak plasma concentration (C_{max}) of the active metabolite occurring in approximately 30 minutes. The active metabolite's exposure (AUC) increases proportionally over the therapeutic dose range. In a study of healthy subjects, AUC of the active metabolite was unaffected by a high fat, high calorie meal, but C_{max} was decreased by 49% and the time to reach C_{max} (T_{max}) was increased from 0.5 to 1.5 hours. Prasugrel tablets was administered without regard to food in TRITON. Therefore, Prasugrel tablets can be administered without regard to food; however, the administration of prasugrel loading dose in the fasted state may provide most rapid onset of action.

Distribution

Active metabolite binding to human serum albumin (4% buffered solution) was 98%.

Biotransformation

Prasugrel is not detected in plasma following oral administration. It is rapidly hydrolysed in the intestine to a thiolactone, which is then converted to the active metabolite by a single step of cytochrome P450 metabolism, primarily by CYP3A4 and CYP2B6 and to a lesser extent by CYP2C9 and CYP2C19. The active metabolite is further metabolised to two inactive compounds by S-methylation or conjugation with cysteine.

In healthy subjects, patients with stable atherosclerosis, and patients with ACS receiving Prasugrel tablets, there was no relevant effect of genetic variation in CYP3A5, CYP2B6, CYP2C9, or CYP2C19 on the pharmacokinetics of prasugrel or its inhibition of platelet aggregation.

Elimination

Approximately 68% of the prasugrel dose is excreted in the urine and 27% in the faeces, as inactive metabolites. The active metabolite has an elimination half-life of about 7.4 hours (range 2 to 15 hours).

Pharmacokinetics in special Populations**Elderly:**

In a study of healthy subjects between the ages of 20 and 80 years, age had no significant effect on pharmacokinetics of prasugrel or its inhibition of platelet aggregation. In the large phase 3 clinical trial, the mean estimated exposure (AUC) of the active metabolite was 19% higher in very elderly patients (≥ 75 years of age) compared to subjects < 75 years of age. Prasugrel should be used with caution in patients ≥ 75 years of age due to the potential risk of bleeding in this population. In a study in subjects with stable atherosclerosis, the mean AUC of the active metabolite in patients ≥ 75 years old taking 5 mg prasugrel was approximately half that in patients < 65 years old taking 10 mg prasugrel, and the antiplatelet effect of 5 mg was reduced but was non-inferior compared to 10 mg.

Hepatic impairment:

No dose adjustment is necessary for patients with mild to moderate impaired hepatic function (Child Pugh Class A and B). Pharmacokinetics of prasugrel and its inhibition of platelet aggregation were similar in subjects with mild to moderate hepatic impairment compared to healthy subjects. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of prasugrel in patients with severe hepatic impairment have not been studied. Prasugrel must not be used in patients with severe hepatic impairment.

Renal impairment:

No dosage adjustment is necessary for patients with renal impairment, including patients with end stage renal disease (ESRD). Pharmacokinetics of prasugrel and its inhibition of platelet aggregation are similar in patients with moderate renal impairment (GFR 30-50 ml/min/1.73m²) and healthy subjects. Prasugrel-mediated inhibition of platelet aggregation was also similar in patients with ESRD who required haemodialysis compared to healthy subjects, although C_{max} and AUC of the active metabolite decreased 51% and 42%, respectively, in ESRD patients.

Body weight:

The mean exposure (AUC) of the active metabolite of prasugrel is approximately 30 to 40% higher in healthy subjects and patients with a body weight of < 60 kg compared to those weighing ≥ 60 kg. Prasugrel should be used with caution in patients with a body weight of < 60 kg due to the potential risk of bleeding in this population. In a study in subjects with stable atherosclerosis, the mean AUC of the active metabolite in patients < 60 kg taking 5 mg prasugrel was 38% lower than in patients ≥ 60 kg taking 10 mg prasugrel, and the antiplatelet effect of 5 mg was similar to 10 mg.

Ethnicity:

In clinical pharmacology studies, after adjusting for body weight, the AUC of the active metabolite was approximately 19% higher in Chinese, Japanese, and Korean subjects compared to that of Caucasians, predominantly related to higher exposure in Asian subjects < 60 kg. There is no difference in exposure among Chinese, Japanese, and Korean subjects. Exposure in subjects of African and Hispanic descent is comparable to that of Caucasians. No dose adjustment is recommended based on ethnicity alone.

Gender:

In healthy subjects and patients, the pharmacokinetics of prasugrel are similar in men and women.

Paediatric population:

Pharmacokinetics and pharmacodynamics of prasugrel have not been evaluated in a paediatric population.

Preclinical safety data

Non-clinical data reveal no special hazard for humans based on conventional studies of safety pharmacology, repeat-dose toxicity, genotoxicity, carcinogenic potential, or toxicity to reproduction. Effects in non-clinical studies were observed only at exposures considered sufficiently in excess of the maximum human exposure indicating little relevance to clinical use.

Embryo-foetal developmental toxicology studies in rats and rabbits showed no evidence of malformations due to prasugrel. At a very high dose (> 240 times the recommended daily human maintenance dose on a mg/m² basis) that caused effects on maternal body weight and/or food consumption, there was a slight decrease in offspring body weight (relative to controls). In pre- and post-natal rat studies, maternal treatment had no effect on the behavioural or reproductive development of the offspring at doses up to an exposure 240 times the recommended daily human maintenance dose (based on mg/m²).

No compound-related tumours were observed in a 2-year rat study with prasugrel exposures ranging to greater than 75 times the recommended therapeutic exposures in humans (based on plasma exposures to the active and major circulating human metabolites). There was an increased incidence of tumours (hepatocellular adenomas) in mice exposed for 2 years to high doses (> 75 times human exposure), but this was considered secondary to prasugrel-induced enzyme-induction. The rodent-specific association of liver tumours and drug-induced enzyme induction is well documented in the literature. The increase in liver tumours with prasugrel administration in mice is not considered a relevant human risk.

Pharmaceutical particulars**List of excipients**

Microcrystalline cellulose (Avicel Ph112), Mannitol, Low Substituted hydroxypropyl Cellulose (LH-11), Hypromellose, Stearic Acid, Glycerol Behenate, Opadry II, Purified Water

Incompatibilities

Not applicable.

Shelf life

Do not use the product after Expiry Date indicated on Carton.

Special precautions for storage

Do not store above 30 °C. Protect from Light and moisture.

Nature and contents of container

30 number of tablets packed in a white round opaque bottle containing canister.

Special precautions for disposal and other handling

No special requirements.

For more information and details contact :

Panacea Biotec Pharma Ltd.
B-1Extn./A-27, Mohan Co-op. Indl. Estate,
Mathura Road, New Delhi - 110 044, INDIA

PPIP093

Product Name	PrasuPan Tablets	Change Control No.: BCC008/21
Item Code	PPIP093	Colours:
Size	300 x 320 mm	■ Black
Market	ROW Market	Revision No: 00

Tableau 2: Effets indésirables hémorragiques et non hémorragiques

Classe de systèmes d'organes	Fréquents	Peu fréquent	Rares	Inconnus
Troubles hématologiques et du système lymphatique	Anémie		Thrombocytopénie	Purpura thrombocytopénique thrombotique (PTT)
Troubles du système immunitaire		Hypersensibilité incluant angioedème		
Troubles oculaires		Hémorragie oculaire		
Troubles vasculaires	Hématome			
Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux	Épistaxis	Hémoptysie		
Troubles gastro-intestinaux	Hémorragie, gastro-intestinale	Hémorragie rétropéritonéale, hémorragie rectale, hématochézie, gingivorragie		
Troubles cutanés et des tissus sous cutanés	Eruption cutanée, ecchymose			
Troubles rénaux et urinaires	Hématurie			
Troubles généraux et du site d'administration	Hématome au site de ponction vasculaire, hémorragie au site de ponction			
Lésions, empoisonnement et complications secondaires à une	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:

Antécédant d'AIT ou d'AVC	Prasugrel	Clopidogrel
Oui (N=518)	6.5% (2.3% ICH*)	1.2% (0% ICH*)
Non (N=13090)	0.9% (0.2% ICH*)	1.0% (0.3% ICH*)

* *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 à pvq@panaceabiotec.com

4.9 Surdose

Un surdosage de PRASUPAN 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. A 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 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 A/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 utilisés). 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 A/NSTEMI et STEMI combinées) dépendait de la démonstration préalable de la supériorité statistique du prasugrel par comparaison au clopidogrel dans la cohorte A/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 aux saignements 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 Tous les SCA	Prasugrel +ASA (N = 6813) %	Clopidogrel +ASA (N = 6795) %	Hazard Ratio (HR) (95% CI)	Valuer p
Événements du critère principal composite	9.41	1.5	0.812 (0.732, 0.902)	< 0.001
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
UA/NSTEMI	(N = 5044) %	(N = 5030) %		
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 = 1769) %	(N = 1765) %		
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 A/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 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 de Prasugrel 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 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.

Dans une étude de 30 mois (TRILogy-ACS) incluant 9326 patients présentant un SCA A/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'événements 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. 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 A/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.

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.

bsorption

L'absorption et le métabolisme du prasugrel sont rapides, avec le pic de concentration plasmatique (Cmax) 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_∞ a diminué de 49 % et le délai pour atteindre la C_∞ (T_∞) est passé de 0,5 à 1,5 heures. Prasugrel a été administré sans tenir compte de la prise alimentaire dans l'essai TRITON. Par conséquent, PRASUPAN 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.

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 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.

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).

Pharmacocinétiques dans des populations spéciales

Personnes âgées :

ans 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 :

ucun 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.

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 Cmax 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.

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/m²) 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/m²). 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 du métabolite actif et aux principaux métabolites circulants). Une incidence accrue de tumeurs (adénomes hépatooculaires) 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 pharmacocinétiques

6.1 Liste des excipients

Cellulose microcristalline (Avicel Ph112), Mannitol, Cellulose hydroxypropylique faiblement substituée, (LH-11), Hypromellose, Acide Stearique, Bêhénate de glycéryle Opadry II 32K520083 (Jaune), Eau purifiée

PRASUPAN 10

Cellulose microcristalline (Avicel Ph112), Mannitol, Cellulose hydroxypropylique faiblement substituée (LH-11), Hypromellose, Acide Stearique, Bêhénate de glycéryle, Opadry II 32K570003 (Beige), Eau purifiée

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

2 ans de la date de fabrication

6.4 Précautions particulières de conservation

Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation. Conserver l'emballage d'origine afin de protéger de l'air et de l'humidité.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

30 comprimés emballés dans une bouteille ronde opaque contenant une boîte de dessiccant.

6.6 Précautions particulières d'élimination et de manipulation