

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

PrEFFIENT®

Prasugrel (sous forme de chlorhydrate de prasugrel)
Comprimés
10 mg

Inhibiteur de l'agrégation plaquettaire

© ELI LILLY CANADA INC.
3650, avenue Danforth
Toronto (Ontario) M1N 2E8
1-877-545-5972
www.lilly.ca

Date de révision :
17 juin 2014

N° de contrôle : 166375

Table des matières

| | |
|---|-----------|
| PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ..... | 3 |
| RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT | 3 |
| INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE | 3 |
| CONTRE-INDICATIONS | 3 |
| MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS | 4 |
| EFFETS INDÉSIRABLES | 7 |
| INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES | 12 |
| POSOLOGIE ET ADMINISTRATION | 15 |
| ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE..... | 16 |
| CONSERVATION ET STABILITÉ..... | 20 |
| FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT | 21 |
| | |
| PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES..... | 22 |
| RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES..... | 22 |
| ESSAIS CLINIQUES | 23 |
| PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE | 30 |
| TOXICOLOGIE | 31 |
| RÉFÉRENCES | 34 |
| | |
| PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR | 35 |

PrEFFIENT®

Prasugrel (sous forme de chlorhydrate de prasugrel)

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT

| Voie d'administration | Forme posologique et teneur | Tous les ingrédients non médicinaux |
|-----------------------|-----------------------------|---|
| Orale | Comprimés à 10 mg | Lactose, oxyde de fer jaune, oxyde de fer rouge, croscarmellose sodique, hypromellose, mannitol, cellulose microcristalline, stéarate de magnésium végétal, dioxyde de titane et triacétylglycérol. |

INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE

EFFIENT (chlorhydrate de prasugrel), administré en concomitance avec de l'acide acétylsalicylique (AAS), est indiqué dans la prévention secondaire précoce et à long terme des événements athérotrombotiques chez les patients qui présentent un syndrome coronarien aigu (SCA) se manifestant par :

- une angine de poitrine instable (AI) ou un infarctus du myocarde sans sus-décalage du segment ST (NSTEMI) pris en charge par une intervention coronarienne percutanée (ICP); ou
- un infarctus du myocarde avec sus-décalage du segment ST (STEMI) pris en charge par une ICP primaire ou différée.

Personnes âgées (≥ 75 ans) :

EFFIENT n'est pas recommandé chez les patients âgés de 75 ans et plus en raison du risque accru de saignements mortels et intracrâniens (*voir* MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, EFFETS INDÉSIRABLES *et* ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE).

Enfants (< 18 ans) :

L'innocuité et l'efficacité d'EFFIENT chez les enfants (âgés de moins de 18 ans) n'ont pas été établies; l'emploi d'EFFIENT n'est pas indiqué chez cette population de patients (*voir* MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS *et* ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE).

CONTRE-INDICATIONS

EFFIENT (chlorhydrate de prasugrel) est contre-indiqué chez :

- les patients ayant des antécédents connus d'accident ischémique transitoire (AIT) ou d'AVC (*voir* EFFETS INDÉSIRABLES *et* ESSAIS CLINIQUES);

- les patients présentant un saignement pathologique actif, tel un saignement gastro-intestinal ou une hémorragie intracrânienne;
- les patients atteints d'une insuffisance hépatique grave (classe C de Child-Pugh) (*voir* POSOLOGIE ET ADMINISTRATION *et* ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE);
- les patients ayant des antécédents d'hypersensibilité à ce médicament, à l'un des ingrédients de la préparation ou à un composant du contenant (*voir* FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT).

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Risque de saignements

EFFIENT augmente le risque de saignements.

- EFFIENT n'est pas recommandé chez les patients de 75 ans et plus en raison du risque accru de saignements mortels et intracrâniens (*voir* MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Populations particulières, EFFETS INDÉSIRABLES *et* ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE).
- EFFIENT n'est pas recommandé chez les patients dont le poids corporel est inférieur à 60 kg en raison du risque accru de saignements majeurs attribuables à une exposition accrue au métabolite actif du prasugrel (*voir* MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Populations particulières, EFFETS INDÉSIRABLES *et* ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE).

Risque de saignements

Moment de l'administration de la dose d'attaque en présence d'AI ou de NSTEMI

- Lors d'un essai clinique mené chez des patients ayant subi un NSTEMI (étude ACCOAST), la dose d'attaque d'EFFIENT (30 mg) administrée de 2 à 48 heures avant la confirmation du diagnostic par angiographie coronarienne, suivie d'une dose de 30 mg au moment de l'ICP, a accru le risque péri-interventionnel de saignements majeurs et mineurs comparativement à la dose d'attaque de prasugrel (60 mg) au moment de l'ICP (*voir* EFFETS INDÉSIRABLES *et* POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).
- Lors de l'essai clinique ayant établi l'efficacité et l'innocuité d'EFFIENT (TRITON-TIMI 38), ce dernier et l'agent comparatif n'ont pas été administrés aux patients présentant une AI ou un NSTEMI avant que l'anatomie coronarienne ait été établie.

Il faut utiliser EFFIENT avec prudence chez les patients :

- prédisposés aux saignements (p. ex., en raison d'un traumatisme récent, d'une intervention chirurgicale récente ou de saignements gastro-intestinaux récents ou récurrents, d'un ulcère gastro-duodéal en poussée évolutive, d'une insuffisance hépatique modérée ou d'une insuffisance rénale) (*voir* EFFETS INDÉSIRABLES *et* ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE).
- prenant en concomitance des médicaments qui pourraient accroître le risque de saignements, y compris les anticoagulants oraux, les anti-inflammatoires non

stéroïdiens (AINS) et les fibrinolytiques (*voir* ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE).

Intervention chirurgicale non urgente

- Si le patient doit subir une chirurgie non urgente et que l'effet antiplaquettaire n'est pas souhaité, il faut cesser le traitement par EFFIENT au moins 7 jours avant la chirurgie (*voir* ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE *et* ESSAIS CLINIQUES).

Inversion des effets

- Chez les patients présentant des saignements actifs chez qui il est nécessaire d'inverser les effets pharmacologiques d'EFFIENT, la transfusion de plaquettes pourrait être appropriée.

Arrêt du traitement par EFFIENT

Chez les patients présentant un SCA pris en charge par une ICP, l'arrêt prématuré de tout antiplaquettaire, y compris EFFIENT, pourrait entraîner un risque accru de thrombose, d'infarctus du myocarde ou de décès en raison de la maladie sous-jacente. Les patients chez lesquels il faut arrêter prématurément le traitement par EFFIENT (p. ex., à cause de saignements actifs) doivent faire l'objet d'une surveillance permettant de déceler les événements athérotrombotiques. Lorsque l'état du patient est stable, le médecin traitant peut, s'il le juge approprié, réinstaurer le traitement par EFFIENT dès que possible.

Appareil gastro-intestinal

EFFIENT doit être utilisé avec prudence chez les patients ayant présenté des saignements gastro-intestinaux récents ou récurrents.

Hématologique

Des cas de purpura thrombopénique thrombotique (PTT) ont été signalés lors de l'utilisation d'EFFIENT. Le PPT est une affection grave qui nécessite un traitement rapide.

Hépatique

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les sujets présentant une insuffisance hépatique légère ou modérée (classes A et B de Child-Pugh). La pharmacocinétique et la pharmacodynamie d'EFFIENT n'ont pas été étudiées chez les patients atteints de maladie hépatique grave (classe C de Child-Pugh). EFFIENT ne doit pas être utilisé chez ces patients en raison du risque de saignements (*voir* CONTRE-INDICATIONS *et* ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE).

Hypersensibilité, y compris œdème de Quincke

Des cas d'hypersensibilité, y compris d'œdème de Quincke, ont été signalés chez des patients recevant EFFIENT, notamment ceux ayant des antécédents de réactions d'hypersensibilité à d'autres thiényridines (*voir* EFFETS INDÉSIRABLES – Effets indésirables post-commercialisation).

Lactose

Les patients présentant les problèmes héréditaires rares que sont l'intolérance au galactose, le déficit en lactase de Lapp ou la malabsorption du glucose-galactose ne doivent pas prendre EFFIENT.

Néoplasmes

Au cours de l'essai TRITON-TIMI 38, le diagnostic de nouvelles tumeurs a été posé chez 1,6 % et 1,2 % des patients sous EFFIENT et sous clopidogrel, respectivement. Les organes contribuant à la différence ont été principalement le côlon et les poumons. Dans le cadre d'un essai clinique de phase 3 mené auprès de patients atteints d'un syndrome coronarien aigu et présentant une angine de poitrine instable (AI) ou un infarctus du myocarde sans sus-décalage du segment ST (NSTEMI) qui n'ont pas été pris en charge par une intervention coronarienne percutanée, des données sur les tumeurs ont été recueillies de manière prospective et soumises à l'évaluation d'un comité indépendant. Le diagnostic de nouvelles tumeurs a été posé chez 1,8 % et 1,7 % des patients sous EFFIENT et sous clopidogrel, respectivement. L'emplacement des tumeurs était comparable entre les groupes de traitement, sauf dans le cas des tumeurs colorectales. Les taux d'incidence des tumeurs colorectales étaient de 0,3 % dans le groupe sous EFFIENT et de 0,1 % dans le groupe sous clopidogrel, et la plupart des tumeurs ont été décelées lors de l'investigation d'un saignement gastro-intestinal ou d'une anémie. Il n'est pas clair s'il existe un lien de causalité entre ces observations et EFFIENT, s'il s'agit de la conséquence d'un dépistage accru imputable aux saignements ou s'il s'agit de cas aléatoires. Les études non cliniques ont indiqué l'absence de carcinogénicité et de stimulation tumorale (*voir TOXICOLOGIE, Carcinogénicité*). L'investigation diagnostique est de mise en présence de saignements chez les patients recevant un traitement antiplaquettaire puisqu'elle pourrait révéler une lésion au préalable insoupçonnée (p. ex., tumeur, ulcère).

Considérations périopératoires

Si le patient doit subir une chirurgie non urgente et que l'effet antiplaquettaire n'est pas souhaité, il faut cesser le traitement par EFFIENT au moins 7 jours avant la chirurgie (*voir ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE et ESSAIS CLINIQUES*).

Reins

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients atteints d'insuffisance rénale même terminale. Lorsque de tels patients reçoivent une thiényopyridine, le risque de saignement est susceptible d'augmenter (*voir ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE*).

Populations particulières

Femmes enceintes : Aucun essai adéquat et bien contrôlé n'a été mené chez la femme enceinte.

Puisque les études de reproduction animale ne permettent pas toujours de prédire la réponse chez l'humain, EFFIENT ne doit être administré aux femmes enceintes que si les bienfaits possibles pour la mère justifient le risque possible pour le fœtus.

Lors des essais de toxicologie portant sur le développement embryofœtal menés chez des rats et des lapins ayant reçu des doses allant jusqu'à 300 mg/kg/jour (plus de 240 fois la dose d'entretien recommandée en mg/m² chez l'humain), il n'y avait aucun signe de malformations.

Effets non tératogènes : À des doses entraînant des effets sur le poids corporel de la mère ou sur la consommation d'aliments chez les rats et les lapins (300 mg/kg/jour), une légère diminution du poids corporel des rats et les lapereaux (par rapport aux animaux témoins) a été observée.

Au cours des essais prénatals et postnatals menés chez le rat, le traitement de la mère par le prasugrel n'a entraîné aucun effet sur la fertilité des rejets mâles ou femelles à des doses allant jusqu'à 300 mg/kg par jour.

Femmes qui allaitent : Aucun essai clinique n'a été mené chez les femmes qui allaitent. Un essai mené chez le rat a montré que les métabolites du prasugrel sont excrétés dans le lait des animaux. On ignore si le médicament est excrété dans le lait humain. Étant donné l'excrétion dans le lait humain de bon nombre de médicaments, l'administration de prasugrel durant l'allaitement est généralement déconseillée et ne devrait avoir lieu que si les bienfaits possibles pour la mère l'emportent sur le risque pour le nourrisson.

Enfants (< 18 ans) : L'innocuité et l'efficacité d'EFFIENT chez les enfants n'ont pas été établies.

Personnes âgées (≥ 75 ans) : Parmi l'ensemble des patients ayant reçu EFFIENT lors de l'essai TRITON-TIMI 38, 13,2 % étaient âgés d'au moins 75 ans. Les personnes âgées de 75 ans ou plus courent un risque accru de saignements (y compris les saignements mortels et les saignements intracrâniens). En raison de l'exposition accrue au métabolite actif du prasugrel et de la possibilité d'une plus grande prédisposition aux saignements des patients âgés de 75 ans ou plus comparativement aux patients âgés de moins de 75 ans, il n'est pas recommandé d'utiliser EFFIENT chez ces patients (*voir EFFETS INDÉSIRABLES et ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE*).

Poids corporel : Parmi les patients ayant reçu EFFIENT lors de l'essai TRITON, 4,6 % avaient un poids corporel inférieur à 60 kg (132 lb). Les personnes dont le poids corporel était inférieur à 60 kg étaient exposées à un risque accru de saignements et à une exposition accrue au métabolite actif du prasugrel. Il n'est pas recommandé d'utiliser EFFIENT chez les patients dont le poids corporel est inférieur à 60 kg (*voir EFFETS INDÉSIRABLES et ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE*).

Origine ethnique : Aucun ajustement posologique n'est nécessaire en fonction de la race seule (*voir ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE*).

EFFETS INDÉSIRABLES

Aperçu des effets indésirables du médicament

Dans l'ensemble de la population de l'essai TAAL présentant un SCA, les taux des effets indésirables liés au traitement (80,34 % par rapport à 80,02 %), des effets indésirables graves (24,70 % par rapport à 24,26 %) et des effets indésirables cliniquement significatifs liés au traitement établis à l'avance (13,40 % par rapport à 12,25 %) ont été similaires dans les groupes sous EFFIENT et sous clopidogrel, respectivement. On a observé des résultats similaires pour les deux groupes de traitement chez les patients ayant présenté une AI ou un IM sans sus-décalage du segment ST et ceux ayant présenté un IM avec sus-décalage du segment ST.

Les trois effets indésirables (termes privilégiés) hémorragiques liés au traitement qui ont été le plus fréquemment signalés (survenus à une incidence ≥ 1 %) dans les deux groupes de traitement ont été les contusions, les hématomes et l'épistaxis. Des résultats similaires ont été

observés chez les patients ayant présenté une AI ou un IM sans sus-décalage du segment ST et ceux ayant subi un IM avec sus-décalage du segment ST.

Au total, 5 213 (77,33 %) sujets sous EFFIENT et 5 229 (77,86 %) sous clopidogrel ayant participé à l'essai TAAL ont présenté au moins un effet indésirable lié au traitement qui n'était pas de nature hémorragique. Dans l'ensemble de la population ayant présenté un SCA, la pyrexie et une plus grande prédisposition aux ecchymoses (termes privilégiés), la revascularisation coronarienne, la fatigue, l'IM, la douleur musculosquelettique, la constipation et l'insuffisance cardiaque (termes privilégiés) ont été les effets indésirables courants liés au traitement qui n'étaient pas de nature hémorragique. La majorité des effets indésirables liés au traitement qui n'étaient pas de nature hémorragique étaient légers ou modérés, et leur incidence était comparable chez les sujets sous EFFIENT et ceux sous clopidogrel.

Chez l'ensemble des patients ayant présenté un SCA s'étant manifesté par une AI ou un IM sans sus-décalage du segment ST ou un IM avec sus-décalage du segment ST, les hémorragies gastro-intestinales (terme privilégié) ont été le seul effet indésirable hémorragique grave ayant été fréquemment signalé chez les sujets sous EFFIENT et ceux sous clopidogrel.

Chez l'ensemble des patients ayant présenté un SCA, les effets indésirables graves non hémorragiques suivants, soit les douleurs thoraciques d'origine autre que cardiaque, la resténose de l'artère coronaire, la douleur thoracique et l'angine de poitrine, ont été fréquemment signalés par les patients sous EFFIENT et ceux sous clopidogrel.

Abandon du médicament : Le taux d'abandon du médicament attribuable aux effets indésirables a été de 7,2 % chez les patients sous EFFIENT et de 6,3 % chez ceux sous clopidogrel. Dans le cas des deux médicaments, les saignements représentaient l'effet indésirable le plus couramment associé à l'abandon du médicament à l'étude (2,5 % pour EFFIENT et 1,4 % pour le clopidogrel).

Effets indésirables du médicament observés dans les essais cliniques

Puisque les essais cliniques sont menés dans des conditions très particulières, les taux des effets indésirables qui sont observés peuvent ne pas refléter les taux observés en pratique et ne doivent pas être comparés à ceux observés lors des essais cliniques portant sur un autre médicament. Les renseignements sur les effets indésirables liés à un médicament qui sont tirés d'essais cliniques s'avèrent utiles pour déterminer les effets indésirables liés au médicament et en calculer les taux approximatifs.

Essai TRITON TIMI 38 (TAAL)

Au cours du développement clinique, 7 681 patients atteints d'athérosclérose, présentant ou non un SCA et ayant subi ou non une ICP, ont été exposés à EFFIENT lors de 5 essais où le clopidogrel était l'agent comparateur.

L'innocuité du prasugrel a été évaluée lors d'un essai contrôlé par le clopidogrel, TRITON, portant sur des patients présentant un SCA et devant subir une ICP. Dans cet essai, 6 741 patients ont reçu EFFIENT (dose d'attaque de 60 mg et dose d'entretien de 10 mg, une fois par jour) pendant une période médiane de 14,5 mois (5 802 patients ont été traités pendant plus de 6 mois et 4 136, pendant plus de 1 an). Les sujets étaient âgés de 27 à 96 ans, 25 % étaient des femmes et 92 % étaient de race blanche. En vertu du protocole de l'essai TRITON, tous les patients ont reçu de l'aspirine. Le schéma posologique du clopidogrel lors de cet essai a été le suivant : dose d'attaque de 300 mg, puis dose d'entretien de 75 mg, une fois par jour.

Saignements

Saignements non liés au pontage aortocoronarien :

L'incidence des saignements non liés au pontage aortocoronarien lors de l'essai TRITON est présentée au tableau 1. Le siège le plus fréquent des saignements spontanés mineurs ou majeurs (selon la classification TIMI) non liés au pontage aortocoronarien a été le tractus gastro-intestinal (taux de 1,7 % pour EFFIENT et de 1,3 % pour le clopidogrel); le siège le plus fréquent des saignements provoqués a été le point de ponction artérielle (taux de 1,3 % pour EFFIENT et de 1,2 % pour le clopidogrel).

Tableau 1 : Incidence (% de patients) des saignements non liés au pontage aortocoronarien^a lors de l'essai TRITON pour tous les SCA, AI/NSTEMI et STEMI

| Événements | Tous les SCA | | AI/NSTEMI | | STEMI | |
|---|--|--|--|--|--|--|
| | EFFIENT ^b + AAS (n = 6 741) | Clopidogrel ^b + AAS (n = 6 716) | EFFIENT ^b + AAS (n = 5 001) | Clopidogrel ^b + AAS (n = 4 980) | EFFIENT ^b + AAS (n = 1 740) | Clopidogrel ^b + AAS (n = 1 736) |
| Saignement majeur selon la classification TIMI ^c | 2,2 | 1,7 | 2,2 | 1,6 | 2,2 | 2,0 |
| Constituant un danger de mort ^d | 1,3 | 0,8 | 1,3 | 0,8 | 1,2 | 1,0 |
| Mortel | 0,3 | 0,1 | 0,3 | 0,1 | 0,4 | 0,1 |
| HIC ^e 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 la classification TIMI ^f | 2,4 | 1,9 | 2,3 | 1,6 | 2,7 | 2,6 |

^a Événements jugés comme tels par décision centralisée selon les critères du groupe d'essai TIMI.

^b D'autres traitements standards ont été utilisés au besoin. En vertu du protocole de l'essai TRITON, tous les patients ont reçu de l'aspirine.

^c Toute hémorragie intracrânienne ou tout saignement cliniquement manifeste associé à une chute du taux d'hémoglobine ≥ 5 g/dL.

^d Constituant un danger de mort représente un sous-ensemble des saignements majeurs selon la classification TIMI et inclut les types présentés en retrait ci-dessus. Les patients peuvent être inclus dans plus d'une rangée.

^e HIC = hémorragie intracrânienne.

^f Saignement cliniquement manifeste associé à une chute du taux d'hémoglobine ≥ 3 g/dL, mais < 5 g/dL.

Patients dont le poids est inférieur à 60 kg (132 lb) :

Lors de l'essai TRITON, les taux de saignements mineurs ou majeurs (selon la classification TIMI) non liés au pontage aortocoronarien chez les patients répartis dans deux groupes selon leur poids ont été les suivants (*voir* POSOLOGIE ET ADMINISTRATION *et* MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS) :

| Poids | EFFIENT | Clopidogrel |
|----------------------|-----------------------|-----------------------|
| < 60 kg (n = 664) | 10,1 % (0 % mortels) | 6,5 % (0,3 % mortels) |
| ≥ 60 kg (n = 12 672) | 4,2 % (0,3 % mortels) | 3,3 % (0,1 % mortels) |

Personnes âgées (≥ 75 ans) :

Lors de l'essai TRITON, les taux de saignements mineurs ou majeurs (selon la classification TIMI) non liés au pontage aortocoronarien chez les patients répartis dans deux groupes selon leur âge ont été les suivants (*voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION et MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS*) :

| Âge | EFFIENT | Clopidogrel |
|-----------------------|-----------------------|-----------------------|
| ≥ 75 ans (n = 1 785) | 9,0 % (1,0 % mortels) | 6,9 % (0,1 % mortels) |
| < 75 ans (n = 11 672) | 3,8 % (0,2 % mortels) | 2,9 % (0,1 % mortels) |

Saignements liés au pontage aortocoronarien :

Lors de l'essai TRITON, 437 patients ont subi un pontage aortocoronarien. Chez ces patients, le taux de saignements mineurs ou majeurs (selon la classification TIMI) liés au pontage aortocoronarien a été de 14,1 % chez les patients du groupe EFFIENT et de 4,5 % chez ceux du groupe clopidogrel. Le risque plus élevé de saignements chez les sujets sous EFFIENT s'est maintenu pendant une période allant jusqu'à 7 jours après l'administration de la dose la plus récente.

Saignements signalés comme effets indésirables – le tableau 2 donne l'incidence des effets indésirables hémorragiques.

Tableau 2 : Effets indésirables hémorragiques dont l'incidence a été d'au moins 1 % chez les sujets de l'essai TRITON recevant EFFIENT

| Terme privilégié de MedDRA | EFFIENT | Clopidogrel |
|--|---------|-------------|
| Contusion | 6,9 | 3,9 |
| Hématome | 6,5 | 5,6 |
| Épistaxis | 6,2 | 3,3 |
| Ecchymoses | 2,2 | 1,7 |
| Hématome au point de ponction du vaisseau | 2,0 | 1,6 |
| Hémorragie au point de ponction | 1,8 | 1,3 |
| Hématurie | 1,5 | 1,3 |
| Hémorragie gastro-intestinale ^a | 1,5 | 1,0 |

^a Environ la moitié des patients ayant présenté un saignement gastro-intestinal souffraient d'une affection gastro-intestinale.

ACCOAST (TADF)

Risque de saignements associé au moment de l'administration de la dose d'attaque en présence d'un NSTEMI :

Au cours d'un autre essai clinique mené chez des patients ayant subi un NSTEMI et soumis à une ICP, les sujets qui ont reçu une dose d'attaque de 30 mg d'EFFIENT de 2 à 48 heures (médiane de 4,3 heures) avant une angiographie coronarienne, puis 30 mg au moment de l'ICP ont présenté un risque accru de saignements mineurs et majeurs (selon la classification TIMI) liés ou non au pontage aortocoronarien. La fréquence des saignements a été de 2,6 pour cent chez les patients prétraités comparativement à 1,4 pour cent chez les patients qui n'avaient pas reçu de traitement au préalable (RR : 1,90; IC, 1,19-3,02; $p = 0,006$) sans qu'ils n'aient tiré de bienfaits additionnels par rapport aux patients ayant reçu une dose d'attaque de 60 mg d'EFFIENT au moment de l'ICP (*voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Risque de saignements et POSOLOGIE ET ADMINISTRATION*).

Tableau 3 : Fréquence des saignements non liés au pontage aortocoronarien sur une période de 7 jours durant l'étude ACCOAST

| Réactions indésirables | EFFIENT Avant l'angiographie coronarienne ^a (n = 2 037) % | EFFIENT Au moment de l'ICP ^a (n = 1 996) % |
|---|---|--|
| Saignement majeur ^b ou mineur ^c selon la classification TIMI | 3,0 | 1,0 |
| Saignement majeur ^b selon la classification TIMI | 1,3 | 0,5 |
| Constituant un danger de mort ^d | 0,8 | 0,2 |
| Mortel | 0,1 | 0,0 |
| HIC ^e symptomatique | 0,0 | 0,0 |
| Nécessitant des inotropes | 0,3 | 0,2 |
| Nécessitant une intervention chirurgicale | 0,4 | 0,1 |
| Nécessitant une transfusion (≥ 4 unités) | 0,3 | 0,1 |
| Saignement mineur selon la classification TIMI ^c | 1,7 | 0,6 |

^a D'autres traitements standards ont été utilisés au besoin. En vertu du protocole de l'essai, tous les patients ont reçu de l'aspirine et une dose d'entretien quotidienne de prasugrel.

^b Toute hémorragie intracrânienne ou tout saignement cliniquement manifeste associé à une chute du taux d'hémoglobine ≥ 5 g/dL

^c Saignement cliniquement manifeste associé à une chute du taux d'hémoglobine > 3 g/dL, mais < 5 g/dL

^d Constituant un danger de mort représente un sous-ensemble des saignements majeurs selon la classification TIMI et inclut les types présentés en retrait ci-dessus.

^e HIC = hémorragie intracrânienne.

Les patients peuvent être inclus dans plus d'une rangée.

Autres effets indésirables

Lors de l'essai TRITON, les effets indésirables, autres qu'hémorragiques, liés à EFFIENT et au clopidogrel, respectivement, ont été les suivants : éruptions cutanées (2,8 %, 2,4 %), anémie (2,2 %, 2,0 %) et thrombocytopénie grave (0,06 %, 0,04 %).

Chez les patients de l'essai TRITON qui avaient ou non des antécédents d'AIT ou d'AVC, l'incidence des AVC a été la suivante :

| Antécédents d'AIT ou d'AVC | EFFIENT | Clopidogrel |
|-------------------------------|--------------------|--------------------|
| Oui (n = 518) | 6,5 % (HIC 2,3 %*) | 1,2 % (HIC 0 %*) |
| Non (n = 13 090) | 0,9 % (HIC 0,2 %*) | 1,0 % (HIC 0,3 %*) |

* HIC = hémorragie intracrânienne

Les patients sous EFFIENT ayant des antécédents d'AIT ou d'accident ischémique cérébral survenu plus de 3 mois avant la randomisation avaient des taux plus élevés d'accidents ischémiques cérébraux et d'AVC hémorragiques que les patients sous clopidogrel. Les patients ayant des antécédents d'accident ischémique cérébral survenu dans les 3 mois précédant la randomisation ou d'AVC hémorragique ont été exclus de l'essai TRITON. L'administration d'EFFIENT en l'absence d'aspirine (AAS) n'a pas été étudiée chez les patients ayant des antécédents d'AIT ou d'AVC (*voir* ESSAIS CLINIQUES).

Néoplasmes

Au cours de l'essai TRITON-TIMI 38, le diagnostic de nouvelles tumeurs a été posé chez 1,6 % et 1,2 % des patients sous EFFIENT et sous clopidogrel, respectivement. Les organes contribuant à la différence ont été principalement le côlon et les poumons. Dans le cadre d'un essai clinique de phase 3 mené auprès de patients atteints d'un syndrome coronarien aigu et présentant une angine de poitrine instable (AI) ou un infarctus du myocarde sans sus-décalage du segment ST (STEMI) qui n'ont pas été pris en charge par une intervention coronarienne percutanée, des données sur les tumeurs ont été recueillies de manière prospective et soumises à l'évaluation d'un comité indépendant. Le diagnostic de nouvelles tumeurs a été posé chez 1,8 % et 1,7 % des patients sous EFFIENT et sous clopidogrel, respectivement. L'emplacement des tumeurs était comparable entre les groupes de traitement, sauf dans le cas des tumeurs colorectales. Les taux d'incidence des tumeurs colorectales étaient de 0,3 % dans le groupe sous EFFIENT et de 0,1 % dans le groupe sous clopidogrel, et la plupart des tumeurs ont été décelées lors de l'investigation d'un saignement gastro-intestinal ou d'une anémie. Il n'est pas clair s'il existe un lien de causalité entre ces observations et EFFIENT, s'il s'agit de la conséquence d'un dépistage accru imputable aux saignements ou s'il s'agit de cas aléatoires. Les études non cliniques ont indiqué l'absence de carcinogénicité et de stimulation tumorale (*voir TOXICOLOGIE, Carcinogénicité*). L'investigation diagnostique est de mise en présence de saignements chez les patients recevant un traitement antiplaquettaire puisqu'elle pourrait révéler une lésion au préalable insoupçonnée (p. ex., tumeur, ulcère).

Effets indésirables du médicament observés moins fréquemment dans les essais cliniques (< 1 %)

Lors de l'essai TRITON, les effets hémorragiques importants suivants ont aussi été signalés avec EFFIENT et le clopidogrel, respectivement : rectorragie (0,6 %, 0,3 %), hémoptysie (0,6 %, 0,5 %), gingivorragie (0,5 %, 0,6 %), émission de selles sanglantes (0,5 %, 0,4 %), hématome sous-cutané (0,5 %, 0,2 %), hémorragie postinterventionnelle (0,5 %, 0,2 %), hémorragie rétropéritonéale (0,3 %, 0,2 %) et hémorragie oculaire (0,2 %, 0,1 %).

Effets indésirables post-commercialisation

La liste d'effets indésirables suivante est basée sur des rapports non sollicités reçus depuis la commercialisation. Les taux de déclaration correspondants ont été fournis.

Troubles du sang et du système lymphatique :

Très rare : purpura thrombopénique thrombotique (PTT).

Troubles du système immunitaire :

Rare : hypersensibilité, y compris d'œdème de Quincke.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Warfarine

En raison du risque accru de saignements, il faut faire preuve de prudence lors de l'administration concomitante d'EFFIENT et de la warfarine (*voir ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE*).

Anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS)

L'administration concomitante d'AINS en traitement prolongé n'a pas été étudiée. En raison de la possibilité de risque accru de saignements, il faut faire preuve de prudence lors de l'administration concomitante d'AINS en traitement prolongé et d'EFFIENT (*voir* ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE).

Autres médicaments administrés en concomitance

EFFIENT peut être administré en concomitance avec des médicaments métabolisés par les enzymes du cytochrome P450 (y compris les statines) ou avec des médicaments inducteurs ou inhibiteurs des enzymes du cytochrome P450 (*voir* ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE).

EFFIENT peut aussi être administré en concomitance avec l'aspirine, l'héparine, la digoxine et les médicaments qui élèvent le pH gastrique, y compris les inhibiteurs de la pompe à protons et les inhibiteurs des récepteurs H₂ (*voir* ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE).

Effets possibles d'autres médicaments sur EFFIENT

Acide acétylsalicylique :

L'AAS (150 mg par jour, en plus d'une dose unique de 900 mg) n'a pas modifié l'inhibition de l'agrégation plaquettaire entraînée par EFFIENT (*voir* ESSAIS CLINIQUES).

Héparine :

Une seule dose d'héparine non fractionnée (100 U/kg) administrée par voie intraveineuse n'a pas modifié de façon significative l'inhibition de l'agrégation plaquettaire entraînée par EFFIENT. De même, EFFIENT n'a pas modifié de façon significative l'effet de l'héparine sur les mesures de la coagulation.

Statines :

L'atorvastatine (80 mg par jour) n'a pas modifié la pharmacocinétique d'EFFIENT ni l'inhibition de l'agrégation plaquettaire qu'il entraîne. Par conséquent, les statines, qui sont des substrats du CYP3A, ne devraient pas exercer d'effet sur la pharmacocinétique d'EFFIENT ni l'inhibition de l'agrégation plaquettaire qu'il entraîne.

Médicaments qui augmentent le pH gastrique :

L'administration quotidienne d'EFFIENT et de la ranitidine (un antagoniste des récepteurs H₂) ou du lansoprazole (un inhibiteur de la pompe à protons) n'a pas modifié l'ASC ni le T_{max}, mais a entraîné des diminutions de 14 % et de 29 %, respectivement, de la C_{max}. Lors de l'essai TRITON, EFFIENT a été administré sans égard à la prise concomitante d'un inhibiteur de la pompe à protons (IPP) ou d'un antagoniste des récepteurs H₂ et aucun effet significatif sur l'efficacité n'a été noté chez les patients sous EFFIENT.

Anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) :

L'administration concomitante d'AINS en traitement prolongé n'a pas été étudiée. En raison de la possibilité de risque accru de saignements, il faut faire preuve de prudence lors de l'administration concomitante d'AINS en traitement prolongé et d'EFFIENT (*voir* MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

Inhibiteurs du CYP3A :

Le kétoconazole (400 mg par jour), un inhibiteur puissant et sélectif du CYP3A4, n'a pas modifié l'inhibition de l'agrégation plaquettaire entraînée par EFFIENT ni l'ASC ou le T_{max} de son métabolite actif, mais a été associé à une diminution de 34 % à 46 % de sa C_{max}. Par

conséquent, les inhibiteurs du CYP3A, tels que le vérapamil, le diltiazem, l'indinavir, la ciprofloxacine, la clarithromycine et le jus de pamplemousse, ne devraient pas exercer d'effets significatifs sur la pharmacocinétique du métabolite actif.

Inducteurs du cytochrome 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 modifié de façon significative la pharmacocinétique d'EFFIENT ni l'inhibition de l'agrégation plaquettaire qu'il induit. Par conséquent, les inducteurs connus du CYP3A comme la rifampicine, la carbamazépine et d'autres inducteurs du cytochrome P450 ne devraient pas exercer d'effets significatifs sur la pharmacocinétique du métabolite actif.

Clopidogrel :

Après avoir reçu 75 mg de clopidogrel par jour pendant 10 jours, des sujets en bonne santé ont reçu 10 mg par jour d'EFFIENT, avec ou sans la dose d'attaque de 60 mg. Tout au long de l'essai, tous les sujets prenaient en concomitance 81 mg d'aspirine une fois par jour. Une inhibition accrue de l'agrégation plaquettaire ($p < 0,001$) a été observée avec EFFIENT sans augmentation du nombre d'effets indésirables. Le taux moyen d'inhibition de l'agrégation plaquettaire est passé de 52 % à 94 %, une heure après l'administration de la dose d'attaque de 60 mg d'EFFIENT. Après le passage à EFFIENT à une dose de 10 mg par jour sans dose d'attaque, l'inhibition de l'agrégation plaquettaire a augmenté graduellement pour atteindre, en 4 à 5 jours, le taux plus élevé associé à EFFIENT à l'état d'équilibre (environ 70 %).

Effets possibles d'EFFIENT sur d'autres médicaments

Les essais menés sur le métabolisme *in vitro* montrent que les principaux métabolites circulant d'EFFIENT n'entraîneront probablement pas d'inhibition cliniquement significative du CYP1A2, du CYP2C9, du CYP2C19, du CYP2D6 ou du CYP3A ni d'induction du CYP1A2 ou du CYP3A.

Médicaments métabolisés par le CYP2C9 et le CYP2C19 :

EFFIENT n'a pas inhibé le CYP2C9 ni le CYP2C19, il n'a pas non plus modifié la pharmacocinétique de la S-warfarine ni celle de la R-warfarine. En raison du risque accru de saignements, il faut faire preuve de prudence lors de l'administration concomitante de la warfarine et d'EFFIENT (*voir* MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

Médicaments métabolisés par le CYP2B6 :

EFFIENT est un faible inhibiteur du CYP2B6. Chez les sujets en bonne santé, EFFIENT a réduit de 23 % l'exposition à l'hydroxybupropion, un métabolite du bupropion médié par le CYP2B6, baisse qui n'est pas considérée comme significative sur le plan clinique. EFFIENT ne devrait pas exercer d'effets significatifs sur la pharmacocinétique des médicaments principalement métabolisés par le CYP2B6, comme l'halothane, le cyclophosphamide, le propofol et la névirapine.

Effet sur la digoxine :

EFFIENT n'exerce aucun effet cliniquement significatif sur la pharmacocinétique de la digoxine. Lorsqu'EFFIENT a été administré en association avec la digoxine, un substrat du transporteur de la glycoprotéine P, l'ASC de la digoxine n'a pas été modifiée, mais la C_{max} a diminué de 17 %.

Interactions médicament-aliment

EFFIENT peut être pris avec ou sans aliments (*voir ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE*).

Interaction médicament-plantes médicinales

Les interactions avec les produits à base de plantes médicinales n'ont pas été établies.

Interaction médicament-épreuves de laboratoire

Les interactions avec les épreuves de laboratoire n'ont pas été établies.

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

Dose recommandée et ajustement posologique

Il faut instaurer le traitement par EFFIENT à une dose d'attaque de 60 mg, suivie d'une dose de 10 mg par jour pour le traitement à long terme. Les patients sous EFFIENT devraient aussi prendre de l'AAS (75 mg à 325 mg) tous les jours.

Les données tirées des essais cliniques ont montré les bienfaits à long terme d'EFFIENT administré en concomitance avec l'AAS comparativement au clopidogrel administré en association avec l'AAS.

EFFIENT peut être administré avec ou sans aliments (*voir ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE et ESSAIS CLINIQUES*).

Moment propice pour administrer la dose d'attaque en présence d'AI ou de NSTEMI

En raison du risque accru de saignements, il est généralement recommandé d'administrer la dose d'attaque d'EFFIENT au moment de l'ICP chez les patients présentant une AI ou un NSTEMI (*voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Risque de saignement et EFFETS INDÉSIRABLES*).

Dose oubliée

Si le patient oublie de prendre la dose quotidienne d'EFFIENT à l'heure prévue, il doit la prendre dès qu'il constate l'oubli. Si presque toute la journée s'est écoulée, dites au patient d'attendre au lendemain pour prendre sa dose d'EFFIENT à l'heure habituelle. Il ne faut pas prendre deux doses le même jour.

Abandon d'EFFIENT

Chez les patients présentant un SCA qui doivent subir une ICP, l'arrêt prématuré de tout médicament antiplaquettaire, y compris EFFIENT, pourrait entraîner un risque accru de thrombose, d'infarctus du myocarde ou de décès en raison de la maladie sous-jacente. Les patients chez qui il faut arrêter prématurément le traitement par EFFIENT (p. ex., en raison de saignements actifs) doivent faire l'objet d'une surveillance permettant de déceler les événements athérotrombotiques. Lorsque l'état du patient est stable, à la discrétion du médecin traitant, le traitement par EFFIENT peut être réinstauré le plus tôt possible.

Si un patient doit subir une chirurgie non urgente et que l'effet antiplaquettaire n'est pas souhaité, il faut cesser le traitement par EFFIENT au moins 7 jours avant la chirurgie (*voir ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE et ESSAIS CLINIQUES*).

SURDOSAGE

Signes et symptômes

Le surdosage par EFFIENT peut entraîner une prolongation du temps de saignement et, par conséquent, des complications hémorragiques. Chez les rats, la létalité n'a été observée qu'après l'administration de la dose très élevée de 2 000 mg/kg. Les symptômes de toxicité aiguë chez les chiens comprennent les vomissements, un taux sérique plus élevé de phosphatase alcaline et une atrophie hépatocellulaire. Les symptômes de toxicité aiguë chez les rats comprenaient la mydriase, une respiration irrégulière, une baisse de l'activité locomotrice, le ptosis, une démarche chancelante et des larmoiements. L'inhibition plaquettaire induite par EFFIENT est rapide, irréversible et subsiste pendant toute la durée de vie de la plaquette, toutefois, il est peu probable qu'elle augmente en cas de surdosage.

Traitement

On ne dispose d'aucune donnée sur l'inversion des effets pharmacologiques d'EFFIENT, toutefois, selon toute vraisemblance biologique, il faut envisager la transfusion de plaquettes ou d'autres produits sanguins.

Pour le traitement d'une surdose soupçonnée, contactez le centre antipoison régional.

ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Mécanisme d'action

EFFIENT est un inhibiteur de l'activation et de l'agrégation plaquettaire par la liaison irréversible de son métabolite actif aux récepteurs plaquettaires P2Y₁₂ de l'ADP. Divers médicaments qui inhibent la fonction plaquettaire ont entraîné une baisse du nombre d'événements morbides chez les patients atteints d'athérosclérose établie. Étant donné que les plaquettes interviennent dans le déclenchement ou l'évolution des complications thrombotiques de l'athérosclérose, l'inhibition de la fonction plaquettaire peut entraîner une baisse du taux d'événements cardiovasculaires tels que les décès, les infarctus du myocarde ou les AVC.

Pharmacodynamie

L'inhibition de l'agrégation plaquettaire provoquée par 20 µM ou 5 µM d'ADP (« appelée inhibition plaquettaire » dans la section suivante) et mesurée par agrégométrie optique a été évaluée pour EFFIENT et le clopidogrel en tant que comparateur actif en association ou non avec l'aspirine lors d'essais portant sur la pharmacologie clinique menés chez des sujets en bonne santé et des patients atteints d'athérosclérose, dont l'état était stable. Après l'administration d'une dose d'attaque d'EFFIENT de 60 mg, l'inhibition plaquettaire est survenue dans les 30 minutes et 15 minutes, respectivement, suivant l'administration de 20 µM et de 5 µM d'ADP (*voir* la figure 1). Ce début d'action rapide est attribuable à la vitesse de la biotransformation d'EFFIENT en son métabolite actif, lequel est responsable de l'inhibition de l'agrégation plaquettaire.

L'inhibition plaquettaire moyenne maximale après l'administration d'une dose d'attaque de 60 mg d'EFFIENT a été de 79 % et de 83 %, respectivement, lors de l'administration de 20 µM et de 5 µM d'ADP, et l'inhibition de l'agrégation plaquettaire a été d'au moins 50 %

chez au moins 89 % des patients dans l'heure suivant l'administration de l'ADP aux deux concentrations.

L'inhibition de l'agrégation plaquettaire moyenne à l'état d'équilibre a été de 69 % et de 74 %, respectivement, pour 20 µM et 5 µM d'ADP, résultat obtenu dans les 3 à 5 jours suivant l'administration de la dose d'entretien de 10 mg précédée de l'administration de la dose d'attaque d'EFFIENT. Pendant le traitement d'entretien, plus de 98 % des sujets présentaient une inhibition de l'agrégation plaquettaire d'au moins 20 %. L'importance de l'inhibition de l'agrégation plaquettaire dépend de la dose d'EFFIENT et de l'exposition au métabolite actif.

Peu de variabilité (écart-type) intersujets (9 %) et intrasujet (12 %) de l'inhibition de l'agrégation plaquettaire induite par EFFIENT a été observée avec 20 µM et 5 µM d'ADP. L'agrégation plaquettaire est graduellement revenue aux valeurs initiales 7 à 9 jours après l'administration d'une dose d'attaque unique de 60 mg d'EFFIENT et 5 jours après l'arrêt de l'administration de la dose d'entretien à l'état d'équilibre.

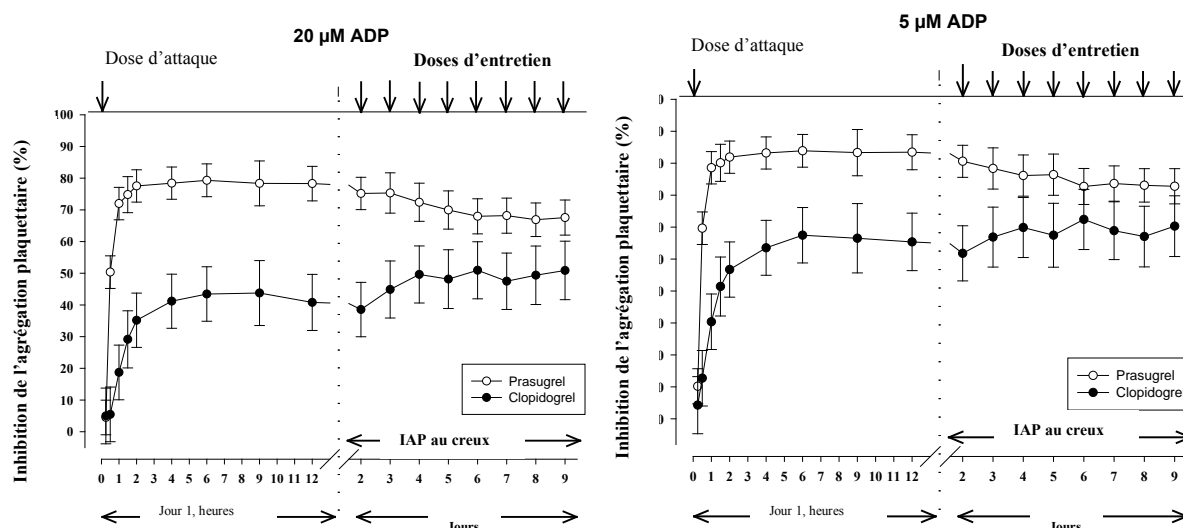


Figure 1 : Moyenne des moindres carrés (IC à ± 95 %) de l'inhibition de l'agrégation plaquettaire provoquée par 20 µM et 5 µM d'ADP mesurée par agrégométrie optique après l'administration d'EFFIENT à une dose d'attaque de 60 mg et à une dose d'entretien de 10 mg (o) et du clopidogrel à une dose d'attaque de 300 mg et à une dose d'entretien de 75 mg (●), respectivement. Les flèches indiquent les jours où le médicament a été administré (↓).

L'inhibition de l'agrégation plaquettaire (IAP) induite par le prasugrel a été significativement plus importante que celle observée chez les patients répondant au clopidogrel. Parmi les patients ayant répondu au clopidogrel, l'inhibition de l'agrégation plaquettaire est survenue plus lentement que celle associée à l'administration du prasugrel. La dose d'entretien de 10 mg de prasugrel a entraîné une inhibition de l'agrégation plaquettaire significativement plus importante ($p < 0,01$) que la dose d'entretien approuvée de 75 mg de clopidogrel. La dose d'attaque de 60 mg de prasugrel a aussi été associée à une inhibition de l'agrégation plaquettaire plus rapide et plus importante ($p < 0,001$) (20 µM d'ADP) que la dose d'attaque de 300 mg de clopidogrel. Le schéma du prasugrel, composé d'une dose d'attaque de 60 mg et d'une dose d'entretien de 10 mg, a entraîné une inhibition de l'agrégation plaquettaire plus rapide (commençant 30 minutes après l'administration de la dose d'attaque), plus importante et plus constante que celle provoquée par une dose d'attaque de 600 mg, suivie d'une dose

d'entretien de 75 ou de 150 mg de clopidogrel chez les patients subissant une ICP. La dose d'attaque de 60 mg de prasugrel a doublé l'inhibition de l'agrégation plaquettaire comparativement à la dose d'attaque de 300 mg de clopidogrel. De plus, le taux de patients qui n'ont pas bien répondu d'un point de vue pharmacodynamique à la dose d'attaque de 60 mg de prasugrel a été $\leq 3\%$ comparativement à environ 52 % pour la dose d'attaque de 300 mg de clopidogrel. Pendant le traitement d'entretien, le taux de patients recevant la dose d'entretien de 10 mg de prasugrel qui n'ont pas bien répondu d'un point de vue pharmacodynamique au prasugrel a été de 0 % comparativement à un taux de 45 % chez les patients recevant la dose d'entretien de 75 mg de clopidogrel. Compte tenu des résultats de ces essais, une dose d'attaque de 60 mg et une dose d'entretien de 10 mg par jour de prasugrel ont été choisies pour l'essai TAAL. Lors d'un autre essai de phase 2, les sujets présentant un SCA ont reçu une dose d'attaque de 900 mg de clopidogrel. Ils ont ensuite été répartis de façon aléatoire pour recevoir 10 mg de prasugrel ou 150 mg de clopidogrel, comme dose d'entretien quotidienne pendant 14 ± 2 jours. Les sujets sont ensuite passés directement (sans période de sevrage) à l'autre traitement d'entretien pendant 14 ± 2 jours. La dose d'entretien de 10 mg du prasugrel a été associée à une inhibition de l'agrégation plaquettaire significativement plus importante que la dose d'entretien de 150 mg ou la dose d'attaque de 900 mg de clopidogrel.

Dans le cadre de l'essai TRIPLET, une étude de pharmacodynamie menée auprès de patients atteints d'un SCA pris en charge par une ICP, une dose d'attaque de 60 mg de prasugrel administrée après une dose d'attaque de 600 mg de clopidogrel a entraîné une inhibition de l'agrégation plaquettaire similaire à celle produite par une dose d'attaque de 60 mg de prasugrel administrée seule. Dans une autre étude, l'inhibition de l'agrégation plaquettaire a été mesurée après l'interruption du traitement par le clopidogrel à 75 mg et l'instauration du traitement par le prasugrel à la dose d'attaque de 60 mg (dès la dose suivante). Après 2 heures, une augmentation de l'inhibition de l'agrégation plaquettaire, similaire à celle obtenue après une dose d'attaque de 60 mg de prasugrel administrée seule, a été observée. Dans le cadre d'une autre étude menée auprès de patients métaboliseurs lents du CYP2C19, l'interruption du traitement par le clopidogrel à 75 mg suivie de l'instauration du traitement par le prasugrel à 5 ou à 10 mg (dès la dose suivante) a entraîné une augmentation significative de l'inhibition de l'agrégation plaquettaire chez les sujets atteints d'un SCA présentant une AI ou un NSTEMI ayant reçu un traitement médical (sans intervention coronarienne).

Pharmacocinétique

Le prasugrel est un promédicament rapidement métabolisé en métabolite actif et en métabolites inactifs sur le plan pharmacologique. La variabilité intersujets (27 %) et intrasujet (19 %) de l'exposition au métabolite actif (ASC) est modérée ou faible. La pharmacocinétique du prasugrel est similaire chez les sujets en bonne santé, les patients présentant une athérosclérose stable et les patients subissant une intervention coronarienne percutanée.

Absorption : Après l'administration par voie orale, au moins 79 % de la dose est absorbée. L'absorption et le métabolisme sont rapides, la concentration plasmatique maximale (C_{max}) du métabolite actif survenant environ 30 minutes après l'administration. L'exposition au métabolite actif (ASC) augmente de façon proportionnelle dans l'intervalle des doses thérapeutiques. Lors d'un essai portant sur des sujets en bonne santé, l'ASC du métabolite actif n'était pas modifiée par la prise d'un repas hypercalorique riche en graisses, mais la C_{max} a diminué de 49 % et le laps de temps nécessaire pour atteindre la C_{max} (T_{max}) a été prolongé de 0,5 à 1,5 heure. EFFIENT peut être administré sans tenir compte de la prise alimentaire.

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

Métabolisme : Le prasugrel n'est pas décelé dans le plasma après l'administration par voie orale. Il est rapidement hydrolysé dans l'intestin en thiolactone qui est ensuite transformée en métabolite actif par une seule étape du 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 métabolisé de nouveau en deux composés inactifs par S-méthylation ou conjugaison avec la cystéine.

Chez les sujets en bonne santé, les patients présentant une athérosclérose stable et ceux présentant un SCA recevant le 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.

Excrétion : Environ 68 % et 27 % de la dose de prasugrel est excrétée dans l'urine et les fèces, respectivement, 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).

Pharmacogénomique

Le prasugrel et le clopidogrel sont deux promédicaments qui doivent être métabolisés en fractions actives. Alors que la pharmacocinétique du métabolite actif du prasugrel ne semble pas être influencée par les variations génétiques du CYP2B6, du CYP2C9, du CYP2C19 ou du CYP3A5, la pharmacocinétique du métabolite actif du clopidogrel est influencée par le génotype CYP2C19, et environ 30 % des personnes de race blanche, 40 % de celles d'origine africaine et 60 % des Asiatiques métabolisent plus lentement le médicament.

Populations et situations particulières

Enfants (< 18 ans) : La pharmacocinétique et la pharmacodynamie d'EFFIENT ont été évaluées de façon préliminaire chez les enfants. Lors d'une étude ouverte de phase 2 de détermination de la dose portant sur la pharmacocinétique et la pharmacodynamie menée auprès de 33 enfants (âgés de 4 à < 18 ans) atteints de drépanocytose, l'exposition au métabolite actif du prasugrel augmentait avec la dose administrée. De manière générale, le degré d'inhibition plaquettaire s'élevait lors d'une augmentation de la dose quotidienne. L'innocuité et l'efficacité d'EFFIENT chez les enfants (âgés de moins de 18 ans) n'ont pas été établies; son emploi n'est donc pas indiqué chez cette population de patients (*voir* INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE – Enfants [< 18 ans]).

Personnes âgées (≥ 75 ans) : Lors d'un essai mené chez 32 sujets en bonne santé âgés de 20 à 80 ans, l'âge n'a eu aucun effet significatif sur la pharmacocinétique du prasugrel ni sur son inhibition de l'agrégation plaquettaire. Lors de l'essai TRITON, l'exposition moyenne (ASC) au métabolite actif a été supérieure de 19 % chez les patients âgés de 75 ans ou plus que chez les patients de moins de 75 ans. En raison d'une exposition accrue au métabolite actif du prasugrel et à une augmentation possible du risque de saignements chez les patients de 75 ans et plus comparativement aux patients de moins de 75 ans, EFFIENT n'est pas recommandé chez cette population (*voir* MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS *et* EFFETS INDÉSIRABLES).

Sexe : La pharmacocinétique du prasugrel est similaire chez les hommes et les femmes.

Origine ethnique : Lors des essais portant sur la pharmacologie clinique, après ajustement en fonction du poids corporel, l'ASC du métabolite actif était d'environ 19 % plus élevée chez les sujets chinois, japonais et coréens que chez les sujets de race blanche. Il n'y avait aucune différence relative à l'exposition entre les sujets chinois, japonais et coréens. L'exposition des sujets d'origine africaine ou hispanique est comparable à celle observée chez les sujets de race blanche.

Insuffisance hépatique : La pharmacocinétique du prasugrel et l'inhibition de l'agrégation plaquettaire qu'il entraîne sont similaires chez les sujets atteints d'une insuffisance hépatique légère ou modérée et chez les sujets en bonne santé.

La pharmacocinétique et la pharmacodynamie du prasugrel n'ont pas été étudiées chez les patients atteints d'insuffisance hépatique grave (classe C de Child-Pugh). EFFIENT ne doit pas être utilisé chez cette population en raison du risque de saignements (*voir* CONTRE-INDICATIONS *et* MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

Insuffisance rénale : La pharmacocinétique du prasugrel et l'inhibition de l'agrégation plaquettaire qu'il entraîne sont similaires chez les sujets atteints d'une insuffisance rénale modérée ($Cl_{Cr} = 30$ à 50 mL/min) et chez les sujets en bonne santé. L'inhibition de l'agrégation plaquettaire induite par le prasugrel est aussi similaire chez les patients atteints d'insuffisance rénale terminale nécessitant une hémodialyse comparativement aux sujets en bonne santé, bien que la C_{max} et l'ASC du métabolite actif aient diminué de 51 % et de 42 %, respectivement, chez les patients atteints d'insuffisance rénale terminale (*voir* MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

Poids corporel : L'exposition moyenne au métabolite actif (ASC) est environ 30 à 40 % plus élevée chez les sujets en bonne santé dont le poids corporel est inférieur à 60 kg (132 lb) comparativement à ceux dont le poids est d'au moins 60 kg. Les patients dont le poids corporel est inférieur à 60 kg présentent un risque accru de saignements et une exposition accrue au métabolite actif du prasugrel. EFFIENT n'est pas recommandé chez cette population (*voir* MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS *et* EFFETS INDÉSIRABLES).

Tabagisme : La pharmacocinétique du prasugrel est similaire chez les fumeurs et les non-fumeurs.

CONSERVATION ET STABILITÉ

Conserver EFFIENT à 25 °C; des écarts sont permis dans la plage de 15 à 30 °C.

Délivrer le produit dans son emballage d'origine. Conserver le produit dans son conditionnement et ne le retirer que pour l'utiliser. Ne pas fractionner le comprimé.

INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION

Conserver le produit dans la plaquette alvéolée d'origine.

FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

Chaque comprimé beige, pelliculé, non sécable en forme d'hexagone allongé, portant en creux les inscriptions « 10 MG » d'un côté et « 4759 » de l'autre, renferme 10,98 mg de chlorhydrate de prasugrel équivalant à 10 mg de prasugrel.

Au cours de la fabrication et de l'entreposage, le chlorhydrate de prasugrel peut subir une transformation partielle en prasugrel en base libre. Les ingrédients non médicinaux sont les suivants : croscarmellose sodique, hypromellose, mannitol, cellulose microcristalline et stéarate de magnésium végétal. L'enrobage coloré renferme de l'hypromellose, de l'oxyde de fer rouge, de l'oxyde de fer jaune, du lactose, du dioxyde de titane et du triacétylglycérol.

EFFIENT est offert en plaquettes alvéolées de 30 (5 x 6) comprimés.

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

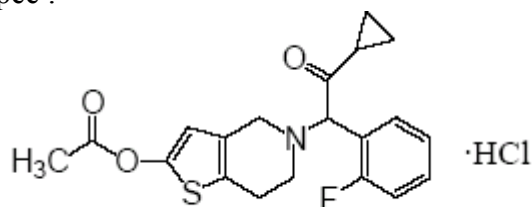
Substance médicamenteuse

Dénomination commune : chlorhydrate de prasugrel

Nom chimique : chlorhydrate de 2-acétoxy-5-(a-cyclopropylcarbonyl-2-fluorobenzyl)-4,5,6,7-tétrahydrothiéno[3,2-c]pyridine (racémate)

Formule et poids moléculaires : $C_{20}H_{20}FNO_3S \cdot HCl$, 409,90 daltons;
 $C_{20}H_{20}FNO_3S$, 373,45 daltons

Formule développée :



Propriétés physicochimiques : Le chlorhydrate de prasugrel est un solide blanc à brun pâle, soluble à un pH de 2, légèrement soluble à un pH de 3 à 4 et presque insoluble à un pH de 6 à 7,5. Il se dissout facilement dans le méthanol et est légèrement soluble dans le propa-1-nol, le propan-2-ol et l'acétone. Il est pratiquement insoluble dans l'oxyde de diéthyle et l'acétate d'éthyle.

ESSAIS CLINIQUES

Données démographiques et plan de l'essai

Tableau 4 : Résumé des données démographiques des patients présentant un syndrome coronarien aigu et ayant participé aux essais cliniques portant sur la prévention des événements athérothrombotiques et de la thrombose de l'endoprothèse

| N° de l'essai | Plan de l'essai | Posologie, voie d'administration et durée | Nombre de sujets dans l'essai (N) | Âge moyen (intervalle) | Sexe |
|--------------------------------|---|---|--------------------------------------|------------------------|--|
| H7T-MC-TAAL (TRITON) | Essai de base de phase 3, multicentrique, randomisé, avec groupes parallèles, à double insu, à double placebo et contrôlé par agent actif | Dose d'attaque de 60 mg et dose d'entretien de 10 mg de prasugrel par rapport à dose d'attaque de 300 mg et dose d'entretien de 75 mg de clopidogrel en association avec de l'aspirine Voie d'administration : orale Durée maximale : 15 mois, durée médiane 14,5 mois | ICP en cas de SCA (N = 13 608) | 61 (de 27 à 96 ans) | Hommes et femmes de plus de 18 ans, 25 % de femmes, 92 % de sujets de race blanche |
| H7T-MC-TAAH (Jumbo ou TIMI 26) | Essai multicentrique, de phase 2, randomisé, avec groupes parallèles, à double insu, à double placebo et contrôlé par comparateur actif visant à évaluer l'innocuité de diverses doses (schémas comportant diverses doses d'attaque et d'entretien) | Prasugrel en association avec de l'aspirine : doses d'attaque et d'entretien de 40 et de 7,5 mg, de 60 mg et de 10 mg et de 60 mg et de 15 mg, respectivement, ou clopidogrel en association avec de l'aspirine : dose d'attaque de 300 mg et dose d'entretien de 75 mg. Dose d'attaque administrée au moment de l'ICP, puis dose d'entretien administrée, une fois par jour, pendant 29 à 34 jours. Voie d'administration : orale | ICP urgente et non urgente (N = 905) | 59 (de 22 à 75 ans) | Hommes (77 %) et femmes de 18 ans et plus, 91,2 % de sujets de race blanche |

Les sujets ayant participé à l'essai TRITON comprenaient des patients présentant un syndrome coronarien aigu (SCA; sujets ayant manifesté une angine instable [AI] ou un infarctus du myocarde sans sus-décalage du segment ST [NSTEMI] dont le score de risque TIMI était ≥ 3 ou un infarctus du myocarde avec sus-décalage du segment ST [STEMI] devant subir une intervention coronarienne percutanée [ICP]).

Essai TRITON-TIMI 38 (TAAL)

Les données cliniques portant sur l'efficacité d'EFFIENT proviennent de l'essai de phase 3 TRITON au cours duquel EFFIENT a été comparé au clopidogrel, les deux agents ayant été administrés en concomitance avec de l'aspirine et d'autres traitements standards.

TRITON était un essai international, multicentrique, randomisé, à double insu, avec groupes parallèles, mené chez 13 608 patients visant à comparer EFFIENT au clopidogrel. Les patients randomisés présentaient un SCA et couraient un risque modéré à élevé d'AI, de NSTEMI ou de STEMI et ont été traités par une ICP.

Les patients présentant une AI ou un NSTEMI vus dans les 72 heures suivant l'apparition des symptômes devaient être randomisés après avoir subi une angiographie coronarienne. Les patients ayant eu un STEMI vus dans les 12 heures suivant l'apparition des symptômes pouvaient être randomisés avant de subir une angiographie coronarienne. Les patients présentant un STEMI vus de 12 heures à 14 jours suivant l'apparition des symptômes pouvaient être randomisés après avoir subi une angiographie coronarienne. La dose d'attaque devait être administrée à n'importe quel moment entre la randomisation et une heure après le départ du laboratoire de cathétérisme pour les patients, ayant manifesté une AI ou un NSTEMI ou un STEMI et ayant subi une ICP. Si les patients ayant présenté un STEMI recevaient un traitement thrombolytique, la randomisation ne pouvait se faire qu'au moins 24 heures (pour la tenecteplase, la reteplase ou l'alteplase) ou 48 heures (pour la streptokinase) après l'administration de l'agent thrombolytique.

Les patients ont été répartis de façon aléatoire pour recevoir EFFIENT (dose d'attaque de 60 mg, suivie de 10 mg, une fois par jour) ou le clopidogrel (dose d'attaque de 300 mg, suivie d'une dose de 75 mg, une fois par jour) et devaient être suivi pendant au moins 6 mois et au plus 15 mois (la durée médiane réelle ayant été de 14,5 mois). Les patients ont aussi reçu de l'aspirine (75 mg à 325 mg, une fois par jour). Si le médecin le souhaitait, d'autres traitements, comme l'héparine et les inhibiteurs des glycoprotéines IIb/IIIa (GP IIb/IIIa) injectés par voie intraveineuse, pouvaient aussi être administrés.

Le principal critère d'évaluation de l'essai était un critère composite de décès cardiovasculaires, d'IM non mortels ou d'AVC non mortels. Dans l'ensemble de la population ayant présenté un SCA (comprenant les cohortes AI/NSTEMI et STEMI), l'analyse du critère composite dépendait de la démonstration d'une supériorité statistique d'EFFIENT par rapport au clopidogrel dans la cohorte AI/NSTEMI ($p < 0,05$).

Résultats de l'essai

Analyse de l'ensemble de la population ayant présenté un SCA

Lors de l'essai TRITON, EFFIENT a démontré une efficacité supérieure à celle du clopidogrel en termes de réduction des événements du critère principal composite d'évaluation, soit les décès cardiovasculaires, les IM non mortels ou les AVC non mortels, ainsi que des événements des critères secondaires préspecifiés, dont la thrombose de l'endoprothèse (*voir* tableau 5).

La population à l'étude était composée à 92 % de sujets de race blanche, à 26 % de femmes et à 39 % de personnes âgées d'au moins 65 ans. Les bienfaits associés à EFFIENT étaient indépendants de l'utilisation de courte et de longue durée d'autres traitements cardiovasculaires, y compris l'héparine/l'héparine de faible poids moléculaire, la bivalirudine, les inhibiteurs des GP IIb/IIIa administrés par voie i.v., les hypolipidémiantes, les

bêta-bloquants et les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine. L'efficacité d'EFFIENT était indépendante de la dose d'aspirine (75 mg à 325 mg, une fois par jour). Lors de l'essai TRITON, l'utilisation d'anticoagulants oraux, d'antiplaquettaires autres que ceux à l'étude et d'AINS administrés à long terme était interdite.

Tableau 5 : Analyse primaire des événements cibles de l'essai TRITON* (ensemble de la population présentant un SCA)

| Événements cibles ^a | EFFIENT (+ AAS) (N = 6 813) (%) | Clopidogrel (+ AAS) (N = 6 795) (%) | Réduction du risque relatif (%) ^b (IC à 95 %) | Valeur <i>p</i> |
|--|--|--|--|-----------------|
| Principaux événements cibles | | | | |
| Événements du critère principal composite Décès cardiovasculaires, IM non mortels ou AVC non mortels | 9,4 | 11,5 | 18,8 (9,8, 26,8) | < 0,001 |
| Événements individuels du critère principal composite Décès cardiovasculaire | 2,0 | 2,2 | 11,4 (- 11,8, 29,9) | 0,307 |
| IM non mortels | 7,0 | 9,1 | 24,3 (14,7, 32,8) | < 0,001 |
| AVC non mortels | 0,9 | 0,9 | - 1,6 (- 45,1, 28,8) | 0,930 |
| Événements des critères secondaires | | | | |
| Décès cardiovasculaires, IM non mortels ou AVC non mortels pendant 90 jours | 6,8 | 8,4 | 20,3 (9,9, 29,5) | < 0,001 |
| Décès cardiovasculaires, IM non mortels ou AVC non mortels pendant 30 jours | 5,7 | 7,4 | 23,3 (12,4, 32,8) | < 0,001 |
| Décès cardiovasculaires, IM non mortels ou revascularisation urgente d'un vaisseau cible pendant 90 jours | 6,9 | 8,7 | 20,6 (10,4, 29,7) | < 0,001 |
| Décès cardiovasculaires, IM non mortels ou revascularisation urgente d'un vaisseau cible pendant 30 jours | 5,9 | 7,4 | 21,6 (10,6, 31,2) | < 0,001 |
| Décès toutes causes confondues, IM non mortels ou AVC non mortels jusqu'à la fin de l'étude | 10,2 | 12,1 | 16,9 (8,1, 24,9) | < 0,001 |
| Décès cardiovasculaires, IM non mortels, AVC non mortels ou réhospitalisation pour un événement ischémique cardiaque jusqu'à la fin de l'étude | 11,7 | 13,8 | 16,2 (7,9, 23,8) | < 0,001 |
| Thrombose certaine ou probable de l'endoprothèse jusqu'à la fin de l'étude ^d | 0,9 | 1,8 | 50,2 (31,7, 63,6) | < 0,001 |

* Critères d'évaluation correspondants de Kaplan-Meier dans *Wiviott 2007*

^a Taux observés

^b Les valeurs négatives indiquent une augmentation du risque relatif.

^c Taux après 30 jours 4,14 % par rapport à 4,77 %, rapport des risques = 0,869, critères d'évaluation correspondants de Kaplan-Meier dans *Antman 2008*

^d N = 6 422 pour EFFIENT et N = 6 422 pour le clopidogrel; dans le cas des thromboses de l'endoprothèse survenues dans les endoprothèses posées lors de l'ICP initiale; taux statistiquement plus faible 30 jours après la randomisation; RRR de 52 % pour toute thrombose certaine ou probable de l'endoprothèse survenue pendant l'étude

La courbe de Kaplan-Meier montre le critère principal composite de décès cardiovasculaires, d'IM non mortels ou d'AVC non mortels au fil du temps pour toute la population ayant présenté un SCA (voir figure 2). Les courbes des événements pour la population ayant présenté un SCA ont divergé dès le troisième jour et ont continué de s'écarter pendant la période de suivi de 15 mois. EFFIENT a entraîné une réduction de 18 % du nombre d'événements du critère principal composite, du jour 0 au jour 3 et de 20 %, du jour 3 jusqu'à la fin de l'étude.

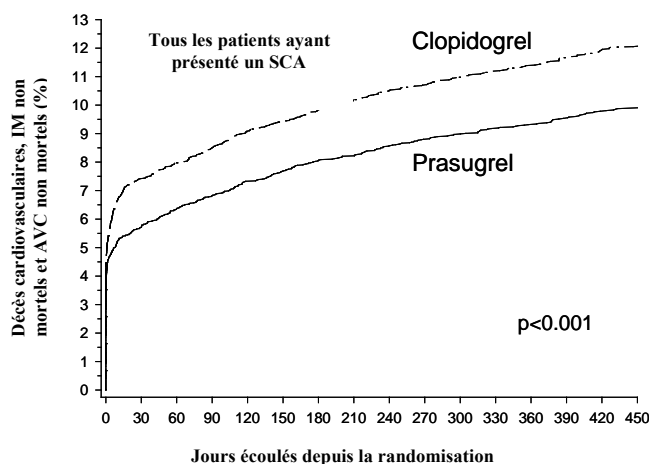


Figure 2 : Principal critère d'évaluation pour tous les patients ayant présenté un SCA

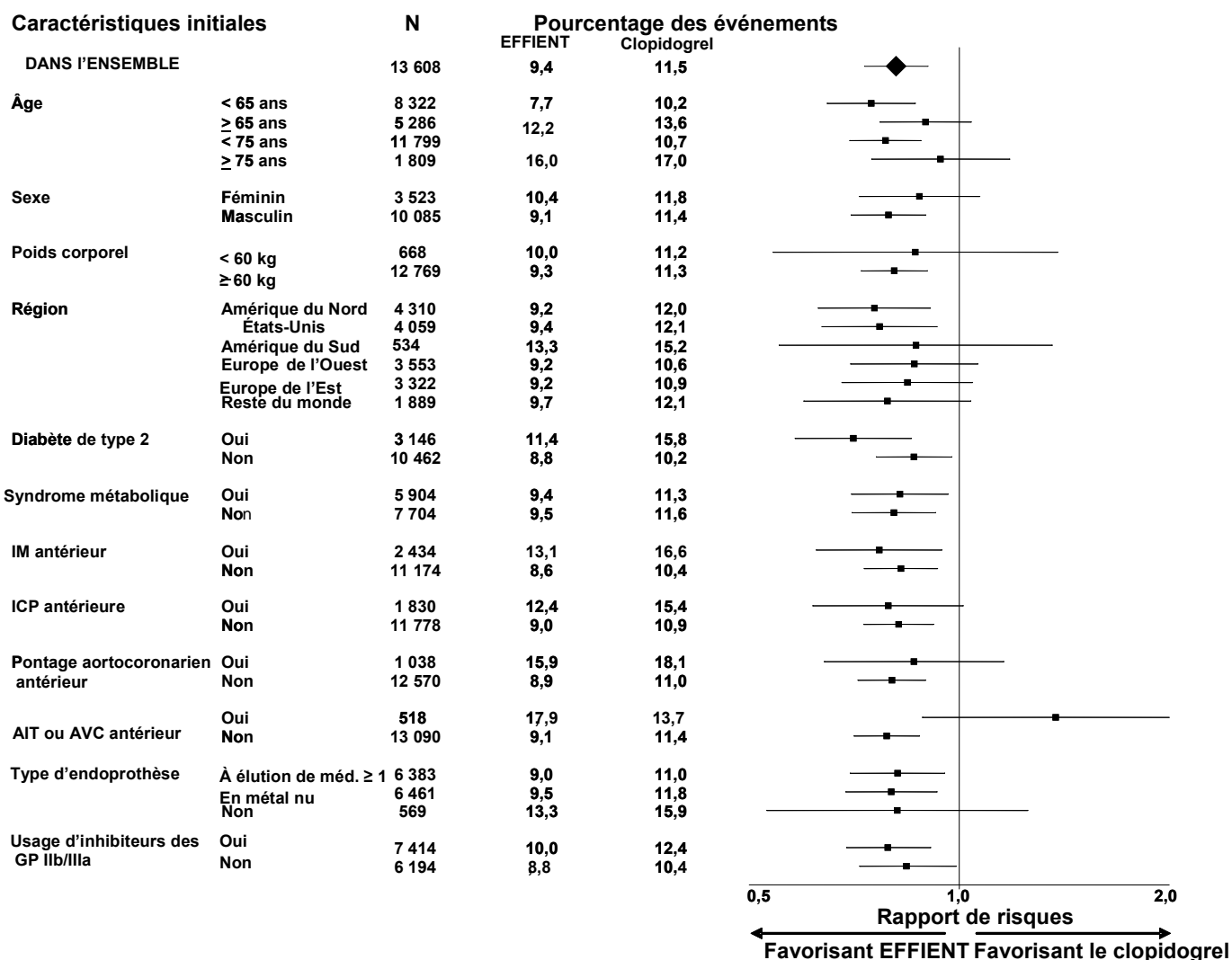
Réurrence des principaux événements

Lors d'une analyse marquante couvrant la période allant de la première manifestation d'un événement jusqu'à la survenue d'un événement récurrent ou jusqu'à la fin du suivi, un second événement du principal critère d'évaluation est survenu chez 10,8 % des patients sous prasugrel comparativement à 15,4 % des patients sous clopidogrel (rapport de risques : 0,65, IC à 95 % : 0,46 à 0,92; $p = 0,016$). Le nombre de décès cardiovasculaires à la suite d'un IM ou d'un AVC non mortels a aussi été significativement réduit dans le groupe prasugrel (3,7 %) comparativement au groupe clopidogrel (7,1 %) (rapport de risques : 0,46, IC à 95 % : 0,25 à 0,82; $p = 0,008$) (Murphy *et al.* 2008).

Principaux sous-groupes

Les effets d'EFFIENT chez divers sous-groupes sont indiqués à la figure 3.

Figure 3 : Rapport des risques (IC à 95 %) pour le critère principal composite de décès cardiovasculaires, d'IM non mortels ou d'AVC non mortels lors de l'essai TRITON pour tous les patients ayant présenté un SCA*



* Critères d'évaluation correspondants de Kaplan-Meier dans *Wiviott 2007*

Les patients âgés de moins de 75 ans, ceux pesant au moins 60 kg et ceux n'ayant aucun antécédent d'AIT ou d'AVC qui ont reçu le prasugrel ont tiré des bienfaits significativement plus importants du traitement en regard du principal critère composite d'efficacité que ceux sous clopidogrel. Il y a eu amélioration du profil risques-bienfaits chez cette cohorte de tous les patients ayant présenté un SCA. Le pourcentage des principaux événements observés chez les patients sous prasugrel comparativement à ceux chez les patients sous clopidogrel a été de 7,99 % par rapport à 10,57 % (rapport de risques = 0,745 [0,657 à 0,844]; $p < 0,001$) (taux de Kaplan-Meier de 8,3 % par rapport à 11,0 % comme il est décrit dans *Wiviott 2007*). Le taux de décès toutes causes confondues, d'IM non mortels ou d'AVC non mortels a été de 8,47 % et de 11,02 % pour le prasugrel et le clopidogrel, respectivement (rapport de risques = 0,76 [0,67 à 0,85], $p < 0,001$). Ces bienfaits se sont manifestés sans une augmentation statistiquement significative du risque de saignements (événements observés par rapport aux saignements majeurs [selon la classification TIMI] non liés au pontage aortocoronarien) dont le taux était de 2,0 % dans le groupe prasugrel et de 1,5 % dans le groupe clopidogrel (rapport

de risques = 1,24 [0,91 à 1,69], $p = 0,17$). Le taux de décès toutes causes confondues, d'IM non mortels, d'AVC non mortels ou de saignements majeurs (selon la classification TIMI) non liés au pontage aortocoronarien a été de 10,2 % et de 12,5 % pour le prasugrel et le clopidogrel, respectivement (rapport de risques = 0,80 [0,71-0,89], $p < 0,001$) (*Wiviott 2007*).

Analyse des populations ayant présenté une AI ou un NSTEMI ou un STEMI

Comparativement au clopidogrel, EFFIENT a réduit le nombre d'événements du critère principal composite chez les patients ayant présenté une AI ou un NSTEMI ou un STEMI (voir les tableaux 6 et 7).

Tableau 6 : Patients ayant présenté des événements cibles lors de l'essai TRITON (AI/NSTEMI)

| | 30 jours | | | 450 jours | | |
|---|----------------------------------|--------------------------------------|---|----------------------------------|--------------------------------------|---|
| | EFFIENT (+ AAS) ^a (%) | Clopidogrel (+ AAS) ^a (%) | Réduction du risque relatif ^b (IC à 95 %) Valeur p | EFFIENT (+ AAS) ^a (%) | Clopidogrel (+ AAS) ^a (%) | Réduction du risque relatif ^b (IC à 95 %) Valeur p |
| AI/NSTEMI | N = 5 044 | N = 5 030 | | N = 5 044 | N = 5 030 | |
| Décès cardiovasculaires, IM non mortels ou AVC non mortels | 5,43 | 6,68 | 19,2 (5,2, 31,1) 0,009 | 9,30 | 11,23 | 18,0 (7,3, 27,4) 0,002 |
| Décès cardiovasculaires, IM non mortels | 5,25 | 6,54 | 20,2 (6,1, 32,1) 0,006 | 8,64 | 10,48 | 18,2 (7,1, 28,0) 0,002 |
| Décès cardiovasculaires | 0,73 | 0,74 | 0,3 (- 57,2, 36,8) 0,988 | 1,78 | 1,83 | 2,1 (- 30,9, 26,8) 0,885 |
| Décès toutes causes confondues | 0,81 | 0,85 | 5,0 (- 45,7, 38,1) 0,815 | 2,58 | 2,41 | - 7,6 (-37,8, 16,0) 0,563 |
| Décès toutes causes confondues, IM non mortels ou AVC non mortels | 5,51 | 6,78 | 19,2 (5,3, 31) 0,008 | 9,99 | 11,73 | 15,6 (5,0, 25,1) 0,005 |

^a D'autres traitements standards ont été utilisés au besoin. En vertu du protocole de l'essai TRITON, tous les patients ont reçu de l'aspirine.

^b RRR = (1 - rapport des risques) x 100 %. Les valeurs négatives indiquent une augmentation du risque relatif.

Tableau 7 : Patients ayant présenté des événements cibles lors de l'essai TRITON (STEMI)*

| | 30 jours | | | 450 jours | | |
|---|----------------------------------|--------------------------------------|--|----------------------------------|--------------------------------------|--|
| | EFFIENT (+ AAS) ^a (%) | Clopidogrel (+ AAS) ^a (%) | Réduction du risque relatif ^b (IC à 95 %) Valeur <i>p</i> | EFFIENT (+ AAS) ^a (%) | Clopidogrel (+ AAS) ^a (%) | Réduction du risque relatif ^b (IC à 95 %) Valeur <i>p</i> |
| STEMI | N = 1 769 | N = 1 765 | | N = 1 769 | N = 1 765 | |
| Décès cardiovasculaires, IM non mortels, or AVC non mortels | 6,50 | 9,41 | 31,6 (13,2, 46,0) 0,002 | 9,84 | 12,24 | 20,7 (3,2, 35,1) 0,019 |
| Décès cardiovasculaires, IM non mortels | 6,16 | 8,73 | 30,0 (10,5, 45,2) 0,004 | 8,65 | 11,39 | 25,0 (7,4, 39,2) 0,007 |
| Décès cardiovasculaires | 1,41 | 2,32 | 39,3 (0,2, 63,1) 0,047 | 2,43 | 3,29 | 26,2 (- 9,4, 50,3) 0,129 |
| Décès toutes causes confondues | 1,58 | 2,55 | 38,1 (0,7, 61,4) 0,045 | 3,28 | 4,31 | 24,1 (- 6,8, 46,1) 0,113 |
| Décès toutes causes confondues, IM non mortels ou AVC non mortels | 6,67 | 9,58 | 31,0 (12,7, 45,5) 0,002 | 10,63 | 13,14 | 20,3 (3,4, 34,3) 0,020 |

^a D'autres traitements standards ont été utilisés au besoin. En vertu du protocole de l'essai TRITON, tous les patients ont reçu de l'aspirine.

^b RRR = (1 - rapport des risques) x 100 %. Les valeurs négatives indiquent une augmentation du risque relatif.

* Les taux de Kaplan-Meier pour les critères d'évaluation correspondants se trouvent dans *Montalescot et al. 2009*

Les données sur les critères d'évaluation secondaires pour les populations ayant présenté une AI ou un NSTEMI ou un STEMI sont similaires à celles de l'ensemble de la population ayant présenté un SCA.

Les courbes pour l'AI et le NSTEMI ont divergé dès le troisième jour et ont continué de s'écarter pendant la période de suivi de 15 mois. Les courbes pour les STEMI ont divergé dès le troisième jour et seront restées séparées pendant la période de suivi de 15 mois.

Une différence significative a été observée en ce qui a trait aux bienfaits cliniques nets comme l'illustre le critère composite de décès, d'IM non mortels, d'AVC non mortels, de saignements majeurs (selon la classification TIMI) non liés au pontage aortocoronarien, tant dans le groupe ayant présenté une AI ou un NSTEMI (les taux observés ont été de 11,36 % dans le groupe prasugrel par rapport à 12,66 % dans le groupe clopidogrel, rapport de risques = 0,890; *p* = 0,043) que dans le groupe ayant subi un STEMI (les taux observés ont été de 11,93 % et de 14,50 % pour le prasugrel et le clopidogrel, respectivement, rapport de risques = 0,809; *p* = 0,022, taux de Kaplan-Meier de 12,2 % pour le prasugrel et de 14,6 % pour le clopidogrel, comme il est décrit dans *Montalescot et al. 2009*).

Études comparatives sur la biodisponibilité

L'effet du comprimé à 5 mg a été comparé à celui du comprimé à 10 mg au cours de l'essai H7T-EW-TAAW, *A Study to Determine the Relative Bioavailability of 5 and 10 mg Prasugrel Tablets: (Part A) and to Investigate the Pharmacokinetics of Prasugrel when Administered as a 5, 30 and 60 mg dose; (Part B) in Healthy Subjects.*

Analyse statistique de la biodisponibilité relative de 2 comprimés à 5 mg et de 1 comprimé à 10 mg de prasugrel

| Métabolite | Paramètres | Moyennes géométriques selon la méthode des moindres carrés | | Rapport des moyennes géométriques selon la méthode des moindres carrés (IC à 90 %) |
|------------|---|--|-----------|--|
| | | 2 x 5 mg | 1 x 10 mg | 2 x 5 mg/1 x 10 mg |
| R-138727 | ASC (0-t _{dernier}) (ng.h/mL) | 78,9 | 77,1 | 1,02 (0,988, 1,06) |
| | ASC (0-4 h) (ng.h/mL) | 74,1 | 71,5 | 1,04 (1,00, 1,07) |
| | C _{max} (ng/mL) | 88,5 | 82,3 | 1,08 (0,990, 1,17) |

Comparaison statistique du t_{max} de 2 comprimés à 5 mg et de 1 comprimé à 10 mg de prasugrel

| Métabolite | Paramètres | Médiane | | Différence médiane (IC à 90 %) 2 x 5 mg - 1 x 10 mg |
|------------|----------------------|----------|-----------|--|
| | | 2 x 5 mg | 1 x 10 mg | |
| R-138727 | t _{max} (h) | 0,500 | 0,500 | 0 (- 0,0200, 0) |

Les résultats ont montré la bioéquivalence de 2 comprimés à 5 mg et de 1 comprimé à 10 mg de prasugrel. Dans le cas des quatre métabolites évalués, l'IC à 90 % du rapport des moyennes géométriques selon la méthode des moindres carrés pour la C_{max} et l'ASC(0-t_{dernier}) s'est situé entre 0,80 et 1,25; le t_{max} n'était pas différent pour les comprimés à 5 et à 10 mg.

PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE

Le prasugrel est un promédicament dont le métabolite actif inhibe de façon précise et irréversible les récepteurs plaquettaires P2Y₁₂ de l'ADP et bloque, par le fait même, bon nombre des activités faisant intervenir l'ADP. Un nombre important d'études de pharmacodynamie, de pharmacocinétique et de toxicologie menées chez les animaux ont porté sur le prasugrel. Dans l'ensemble, les données portant sur les animaux corroborent l'efficacité du prasugrel dans la réduction du nombre d'événements athérotrombotiques. Ces effets liés à l'inhibition de la formation de thrombus dans les modèles animaux permettent de prédire l'efficacité chez l'humain. De plus, lors d'études non cliniques portant sur la pharmacologie, la supériorité de la puissance du prasugrel comparativement à celle du clopidogrel concordait avec la supériorité démontrée du prasugrel comparativement au clopidogrel lors de l'étude pivot menée chez la population cible.

Selon les études de pharmacologie portant sur l'innocuité menées sur des modèles animaux, l'administration du prasugrel à des doses cliniques ne devrait pas entraîner d'effets pharmacologiques secondaires liés aux fonctions du SNC, de l'appareil cardiovasculaire (y compris l'intervalle QT), de l'appareil respiratoire, des reins et du tractus gastro-intestinal.

Pharmacocinétique

Les caractéristiques d'absorption, de distribution, de métabolisme et d'excrétion du prasugrel ont été en général similaires chez l'humain et les espèces non cliniques utilisées lors des évaluations toxicologiques.

- Le prasugrel radioactif [marqué au ^{14}C] a été rapidement distribué dans les tissus et sa concentration a été la plus élevée dans les tissus intervenant dans l'absorption et l'élimination.
- Le passage transplacentaire des métabolites du prasugrel des rates gravides au fœtus était faible. Toutefois, on a observé l'excrétion du prasugrel radioactif [marqué au ^{14}C] dans le lait des rates en lactation.

TOXICOLOGIE

Étude de toxicologie portant sur une seule dose

Les données provenant d'études menées sur les animaux révèlent que la toxicité aiguë du prasugrel est très faible. Des études de toxicité portant sur l'administration d'une seule dose par voie orale ont été menées sur des rats et des souris à des doses allant jusqu'à un maximum de 2 000 mg/kg; aucun animal n'a succombé lors de ces études. Les observations cliniques chez les rates ayant reçu la dose de 2 000 mg/kg comprennent des signes plutôt vagues de respiration irrégulière, la baisse de l'activité locomotrice, le ptosis, les larmoiements et une démarche chancelante. Comparativement, lors d'une étude portant sur l'administration chez des rats d'une seule dose de prasugrel base et de chlorhydrate de prasugrel, aucun décès n'a été signalé aux doses de prasugrel base allant jusqu'à 2 000 mg/kg, alors que 3 des 5 mâles et 4 des 5 femelles ayant reçu le chlorhydrate de prasugrel ont succombé, probablement en raison d'une exposition accrue avec le sel.

Lors d'une étude portant sur des doses croissantes menée chez le chien beagle, l'inhibition de l'agrégation plaquettaire correspondait à l'effet pharmacologique du composé. Des vomissements ont été observés après l'administration de doses ≥ 300 mg/kg. De plus, la concentration sérique de phosphatase alcaline a augmenté après l'administration de la dose de 2 000 mg/kg. Une légère atrophie hépatocellulaire et une apparence de verre dépoli du cytoplasme hépatocellulaire ont aussi été observées chez ces chiens.

Études de toxicologie portant sur l'administration de doses répétées

Des études de toxicologie portant sur l'administration de doses répétées ont été menées pendant 3, 6 et 9 mois sur des souris, des rats et des chiens, respectivement, qui ont reçu le prasugrel par voie orale. Les principaux effets du prasugrel observés lors des études portant sur l'administration de doses répétées comprenaient une baisse du poids corporel comparativement aux animaux témoins chez les rongeurs qui s'accompagnait parfois d'une diminution de la consommation d'aliments; une augmentation du poids du foie et des modifications histologiques présumées être associées à une induction enzymatique microsomale chez les souris, les rats et les chiens; une augmentation de la concentration sérique de phosphatase alcaline chez les chiens; une diminution des paramètres érythrocytaires chez les rongeurs et une augmentation du nombre de plaquettes ainsi qu'une prolongation du temps de Quick ou du temps de céphaline activée, ou des deux, chez les rats.

Lors d'une étude de 3 mois portant sur l'administration de doses répétées à des souris B6C3F₁, des décès, une baisse du poids corporel et de l'anémie ont été observés chez les animaux ayant reçu une dose élevée de prasugrel (1 000 mg/kg). L'anémie a été attribuée à une perte de sang subclinique plutôt qu'à une suppression hématopoïétique étant donné qu'une augmentation du pourcentage de réticulocytes et absence d'effets histologiques sur la moelle osseuse. Le principal organe cible a été le foie comme l'atteste l'augmentation du poids du foie et l'hypertrophie des hépatocytes centrolobulaires (considérée comme étant due à

l'induction d'enzymes intervenant dans le métabolisme du médicament). Lors d'une étude non essentielle de 2 semaines, une augmentation de l'activité de l'alanine transaminase (ALT) et de l'aspartate aminotransférase (AST) et de la nécrose unicellulaire indiquent un effet toxique sur le foie à une dose très élevée de prasugrel (2 000 mg/kg) qui a aussi été létal.

Des effets similaires sur la baisse du poids corporel comparativement aux animaux témoins, l'augmentation du poids du foie et l'hypertrophie hépatocellulaire, ont été observés lors d'études de 2 semaines, de 1 mois, de 3 mois et de 6 mois menées sur 344 rats Fischer ayant reçu des doses allant jusqu'à 300 mg/kg. Conformément à l'induction mesurée des enzymes hépatiques, l'administration de doses élevées a entraîné la prolifération du réticulum endoplasmique lisse (REL) du foie et une légère hypertrophie des follicules thyroïdiens. Les changements hématologiques comprenaient une augmentation du nombre de plaquettes et une prolongation du temps de Quick et du temps de céphaline activée. Les effets de l'induction des enzymes hépatiques et de la modification des paramètres de coagulation ont été considérés comme des mécanismes physiologiques compensatoires et non comme des effets indésirables. Chez le rat, la dose sans effets indésirables observés (DSEIO) a été de 30 mg/kg (en mg/m², 24 fois la dose d'entretien clinique de 10 mg).

Lors d'une étude pilote de 2 semaines menée sur des chiens beagle, des doses allant jusqu'à 1 000 mg/kg ont été associées à des vomissements, à une mydriase transitoire, à une diminution de l'agrégation plaquettaire (conforme à la pharmacologie du prasugrel), à une légère augmentation du taux d'ALT (augmentation de 2 à 4 fois à la dose de 1 000 mg/kg) et à une augmentation du taux d'ALP (augmentation de 3 à 10 fois environ aux doses ≥ 100 mg/kg). Les modifications histopathologiques comprenaient l'hypertrophie hépatocellulaire, l'atrophie de l'épithélium séminifère et, à la dose élevée de 1 000 mg/kg, une diminution des cellules hématopoïétiques dans la moelle épinière. Les deux derniers effets n'ont pas été observés lors des études ultérieures de plus longue durée, soit de 1, de 3 et de 9 mois. Lors de ces études, on a observé une diminution de l'agrégation plaquettaire, l'effet pharmacologique prévu, une augmentation du taux d'ALP, une baisse du taux de cholestérol et des effets sur le foie liés à l'induction enzymatique (p. ex., hypertrophie des hépatocytes et apparence de verre dépoli du cytoplasme, prolifération du REL). La DSEIO chez le chien a été de 4 mg/kg (en mg/m², 11 fois la dose d'entretien clinique de 10 mg).

Études sur la mutagénicité : EFFIENT ne s'est pas révélé génotoxique lors de deux tests menés *in vitro* (test d'Ames sur la mutation des gènes bactériens, test de clastogénicité sur des fibroblastes de hamsters chinois) et au cours d'une épreuve *in vivo* (test du micronoyau effectué par voie intrapéritonéale chez la souris).

Études sur la carcinogénicité : Le prasugrel a été administré par voie orale à des rats et à des souris pendant 2 ans afin d'évaluer son potentiel carcinogène. Les concentrations plasmatiques du R-138727 et du R-106583, le métabolite actif et le principal métabolite actif circulant chez l'humain, respectivement, ont été mesurées lors de ces études.

Aucune tumeur liée au composé n'a été observée lors d'une étude de 2 ans menée sur des rats exposés à des doses jusqu'à 75 fois les doses thérapeutiques recommandées chez l'humain (en fonction de l'exposition plasmatique au métabolite actif et aux principaux métabolites circulants chez l'humain). L'incidence des tumeurs (adénomes hépatocellulaires) était plus élevée chez les souris exposées pendant 2 ans à des doses élevées (plus de 75 fois la dose chez l'humain), mais cette incidence a été considérée comme secondaire à l'induction enzymatique provoquée par le prasugrel. L'association, spécifique aux rongeurs, entre les tumeurs

hépatiques et l'induction enzymatique provoquée par un médicament est bien documentée dans la littérature. Par conséquent, le nombre accru de tumeurs hépatiques lié à l'administration du prasugrel chez les souris n'est pas considéré comme un risque pertinent chez l'humain.

Altération de la fertilité : EFFIENT n'exerce aucun effet sur la fertilité des rats mâles et femelles à des doses administrées par voie orale allant jusqu'à 300 mg/kg/jour (240 fois en mg/m² la dose quotidienne d'entretien recommandée chez l'humain).

Études de toxicologie portant sur la reproduction et le développement

Des études visant à évaluer la fertilité des mâles et des femelles de même que les effets possibles sur le développement précoce des embryons ont été menées chez le rat. Une diminution du gain de poids corporel et de la consommation d'aliments chez les mâles et les femelles aux doses ≥ 100 mg/kg ont été observées; toutefois, le prasugrel n'a entraîné aucun effet sur la fertilité des mâles et des femelles ou sur le développement embryonnaire précoce à des doses administrées par voie orale allant jusqu'à 300 mg/kg (soit plus de 240 fois en mg/m² la dose clinique d'entretien de 10 mg).

À une dose très élevée causant des effets sur le poids corporel de la mère ou sa consommation d'aliments chez des rats et des lapins (300 mg/kg/jour, soit plus de 240 fois en mg/m² la dose quotidienne d'entretien recommandée chez l'humain), une légère diminution du poids corporel des ratons et des lapereaux (par rapport aux animaux témoins) a été observée; toutefois, on n'a relevé aucun signe de malformations. Lors des études prénatales et postnatales menées sur le rat, le traitement de la mère n'a entraîné aucun effet sur le développement comportemental ou reproducteur des ratons aux doses allant jusqu'à 300 mg/kg/jour (plus de 240 fois en mg/m² la dose quotidienne d'entretien recommandée chez l'humain).

Autres études de toxicologie

Selon les études menées sur l'antigénicité chez les rats et les cobayes, le prasugrel ne devrait pas être antigénique.

Le métabolite actif (R-138727) et le principal métabolite circulant chez l'humain (R-106583) ont été évalués par des tests de cytotoxicité menés *in vitro* (par captage du rouge neutre) en présence ou en l'absence de lumière sur des cellules Balb/c 3T3 de lignées cellulaires de fibroblastes murins. Aucun des deux métabolites n'a été lié à un résultat positif lors de ce test.

Au cours des études sur l'évaluation des risques menées sur des lapins blancs de Nouvelle-Zélande, le prasugrel a causé une légère irritation oculaire lors de son administration dans le sac conjonctival des lapins ce qui a entraîné une iritis (qui a entièrement disparu dans les 24 heures) et une conjonctivite (qui a disparue dans les 7 jours suivant le traitement). Le prasugrel n'a pas entraîné d'irritation cutanée après une seule application de 1 000 mg/kg sur la peau des lapins.

RÉFÉRENCES

1. Antman EM, Wiviott SD, Murphy SA, *et al.*, Early and Late Benefits of Prasugrel in Patients With Acute Coronary Syndromes Undergoing Percutaneous Coronary Intervention. *J Am Coll Cardiol.* 2008; 51(21): 2028-2033.
2. Mega JL, Close SL, Wiviott SD, *et al.*, Cytochrome P450 Genetic Polymorphisms and the Response to Prasugrel: Relationship to Pharmacokinetic, Pharmacodynamic, and Clinical Outcomes. *Circulation* 2009;119(19), 2553-60.
3. Mega JL, Close SL, Wiviott SD, *et al.*, Cytochrome P-450 Polymorphisms and Response to Clopidogrel. *N Engl J Med* 2009; 360(4):354-362.
4. Montalescot G, Wiviott SD, Braunwald E, *et al.*, Prasugrel compared with clopidogrel in patients undergoing percutaneous coronary intervention for ST-elevation myocardial infarction (TRITON-TIMI 38): double-blind, randomised controlled trial. *Lancet.* 2009; 373: 723-731.
5. Murphy SA, Antman EM, Wiviott SD, *et al.*, Reduction in recurrent cardiovascular events with prasugrel compared with clopidogrel in patients with acute coronary syndromes from the TRITON-TIMI 38 trial. *Eur Heart J.* 2008; 29: 2473-2479.
6. Wallentin L *et al.*, Prasugrel achieves greater and faster P2Y₁₂ receptor-mediated platelet inhibition than clopidogrel due to more efficient generation of its active metabolite in aspirin-treated patients with coronary artery disease. *European Heart Journal* (2008) 29, 21–30
7. Wiviott SD, Braunwald E, McCabe CH, *et al.*, Prasugrel versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2007; 357(20):2001-2015.
8. Wiviott SD, Dietmar T, Frelinger AL, *et al.*, Prasugrel Compared With High Loading- and Maintenance-Dose Clopidogrel in Patients With Planned Percutaneous Coronary Intervention. The Prasugrel in Comparison to Clopidogrel for Inhibition of Platelet Activation and Aggregation–Thrombolysis in Myocardial Infarction 44 Trial. *Circulation.* 2007;116:2923-32.

**PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE
CONSOUMMATEUR**

PrEFFIENT®

prasugrel (sous forme de chlorhydrate de prasugrel)

Le présent dépliant constitue la troisième et dernière partie de la monographie de produit publiée à la suite de l'approbation de la vente au Canada d'EFFIENT et s'adresse tout particulièrement au consommateur. Ce dépliant n'est qu'un résumé et ne contient donc pas tous les renseignements pertinents sur EFFIENT. Pour toute question au sujet de ce médicament, communiquez avec votre médecin ou votre pharmacien.

AU SUJET DE CE MÉDICAMENT

Raisons d'utiliser ce médicament :

Votre médecin vous a prescrit EFFIENT parce que :

- vous avez eu une crise cardiaque (causée par le blocage complet d'une artère); ou
- vous avez souffert d'angine instable (causée par le blocage partiel d'une artère).

Votre médecin vous a peut-être posé une endoprothèse pour ouvrir l'artère de votre cœur qui a causé ces problèmes.

EFFIENT est utilisé avec de l'AAS (Aspirin®)* pour empêcher la formation de caillots de sang dans les artères de votre cœur ou dans votre endoprothèse, ce qui diminue le risque de nouvelle crise cardiaque.

Effets de ce médicament :

EFFIENT fait partie d'une classe de médicaments vendus sur ordonnance appelés antiplaquettaires. Les antiplaquettaires diminuent la capacité de coagulation du sang. EFFIENT pris avec de l'aspirine diminue le risque de subir une nouvelle crise cardiaque.

Circonstances où il est déconseillé d'utiliser ce médicament :

Ne prenez pas EFFIENT si :

- Vous êtes allergique à l'un des ingrédients d'EFFIENT.
- Vous avez déjà subi un accident vasculaire cérébral (AVC) ou un accident ischémique transitoire (AIT). Un AIT est un épisode où les symptômes de l'AVC disparaissent en 24 heures; il est aussi appelé « mini AVC ».
- Vous avez une maladie ou des lésions du foie graves.
- Vous souffrez d'une hémorragie active, par exemple si vous présentez des saignements de l'estomac, des intestins ou du cerveau.

Ingrédient médicinaux :

Chlorhydrate de prasugrel

Ingrédients non médicinaux :

Croscarmellose sodique, hypromellose, oxyde de fer (III), oxyde de fer jaune, lactose, mannitol, cellulose microcristalline, dioxyde de titane, triacétylglycérol et stéarate de magnésium végétal.

Présentation :

EFFIENT est offert en comprimés non sécables en forme d'hexagone allongé de 10 mg (beiges).

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

EFFIENT augmente les risques de saignements.

- Son utilisation chez les patients de 75 ans et plus n'est pas recommandée en raison du risque accru de saignements mortels et de saignements de vaisseaux sanguins à l'intérieur de la tête.
- Son utilisation chez les patients de moins de 60 kg (132 lb) n'est pas recommandée en raison du risque accru de saignements majeurs.

AVANT de prendre EFFIENT, informez votre médecin, votre infirmière ou votre pharmacien si :

- Vous avez des antécédents de saignement, d'ulcères d'estomac, de diverticulite ou d'affections du foie.
- Vous avez subi récemment une blessure grave ou une opération (y compris une intervention dentaire).
- Vous êtes allergique à des médicaments, y compris si vous avez eu une réaction allergique au clopidogrel ou à la ticlopidine.
- **Vous planifiez de subir une intervention chirurgicale ou dentaire.** Le médecin ou le dentiste pourrait vous demander d'arrêter temporairement de prendre EFFIENT 7 jours avant l'intervention en raison du risque accru de saignements. Vous devriez toujours parler à votre cardiologue avant de cesser de prendre EFFIENT.
- Vous allaitez, êtes enceinte ou projetez de devenir enceinte.
- Vous avez moins de 18 ans.
- Vous avez une maladie des reins ou des lésions aux reins.
- Vous avez l'un des rares problèmes héréditaires suivants :
 - intolérance au galactose;
 - déficit en lactase de Lapp;
 - malabsorption du glucose-galactose;
 parce que le lactose est un ingrédient non médicamenteux d'EFFIENT.

En cas de réaction allergique, y compris de symptômes tels qu'une enflure principalement située au visage et à la gorge (œdème de Quincke), **cessez** de prendre EFFIENT et consultez **immédiatement** un médecin.

Il est important que vous informiez tous vos professionnels de la santé que vous prenez EFFIENT.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Comme c'est le cas pour la plupart des médicaments, EFFIENT peut interagir avec d'autres agents. Informez votre médecin, votre infirmière ou votre pharmacien de tous les médicaments que vous prenez régulièrement, y compris les médicaments vendus avec ou sans ordonnance,

les vitamines, les minéraux, et les suppléments naturels ou les agents de médecine douce.

Les médicaments suivants peuvent interagir avec EFFIENT :

- les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), utilisés pour réduire la douleur et l'enflure, comme l'ibuprofène (Advil[®], Motrin[®]) et le naproxène (Naprosyn[®], Aleve[®])*;
- les anticoagulants oraux (qui éclaircissent le sang), comme la warfarine (Coumadin^{MC})*;
- les fibrinolytiques (qui servent à dissoudre les caillots de sang dans le traitement d'une crise cardiaque ou d'une embolie pulmonaire), comme la streptokinase, les activateurs tissulaires du plasminogène (t-PA) et la tenectéplase (TNKase[®])*.

UTILISATION APPROPRIÉE DE CE MÉDICAMENT

Il est important que vous preniez EFFIENT exactement comme votre médecin vous l'a prescrit. Il est également important que vous renouveliez votre ordonnance à temps afin de ne pas manquer de médicament.

Posologie habituelle :

Votre médecin vous prescrira la dose d'EFFIENT qui vous convient. EFFIENT est habituellement initié à une dose de charge unique de 60 mg, puis poursuivi à la dose de 10 mg par jour.

- Prenez EFFIENT, une fois par jour, par la bouche, avec ou sans aliments.
- Ne pas couper le comprimé d'EFFIENT. Parlez à votre professionnel de la santé si vous avez de la difficulté à avaler des comprimés.
- Continuez de prendre l'acide acétylsalicylique (AAS) selon les directives de votre médecin.
- Votre médecin déterminera la durée de votre traitement par EFFIENT. **L'arrêt du traitement par EFFIENT sans d'abord consulter votre médecin pourrait accroître votre risque de crise cardiaque, d'AVC ou de formation d'un caillot dans l'endoprothèse.** Par conséquent, vous devez immédiatement informer votre médecin si vous cessez de prendre EFFIENT.

Surdosage :

Si vous croyez avoir pris trop d'EFFIENT, communiquez sans tarder avec votre médecin, votre infirmière, votre pharmacien, le service des urgences d'un hôpital ou le centre antipoison de votre région, même si vous ne présentez aucun symptôme.

Oubli d'une dose :

Si vous oubliez de prendre votre dose quotidienne d'EFFIENT à l'heure prévue, prenez-la dès que vous constatez l'oubli. Si vous oubliez complètement de prendre votre dose durant toute une journée, prenez votre dose habituelle d'EFFIENT le lendemain. Ne prenez pas deux doses le même jour.

EFFETS SECONDAIRES ET DIRECTIVES

Comme pour tous les antiplaquetaires, EFFIENT peut augmenter le risque de saignements. Pendant le traitement par EFFIENT, vous remarquerez peut-être que vous avez une prédisposition aux ecchymoses (bleus) et aux saignements de nez ou que vous saignez plus longtemps lorsque vous vous coupez. Contrairement à ces types de saignements, certains saignements peuvent être graves, voire mortels. Des saignements, comme les saignements rectaux ou les crachements de sang, doivent être examinés par le médecin, car ces symptômes peuvent être des signes d'une tumeur insoupçonnée.

Si une éruption cutanée vous occasionne de la gêne ou si elle ne disparaît pas, informez-en votre médecin. Si des effets secondaires surviennent, surtout au cours des premières semaines de traitement, y compris des effets qui ne sont pas énumérés dans le tableau ci-dessous, veuillez en informer rapidement votre médecin pour qu'il puisse faire une évaluation et un suivi.

EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET DIRECTIVES

| Symptôme ou effet | | Consultez votre médecin ou votre pharmacien | | Cessez de prendre le médicament et cherchez sans tarder une aide médicale |
|-------------------|---|---|-------------------|---|
| | | Dans les cas graves seulement | Dans tous les cas | |
| Fréquent | Anémie (essoufflement, pâleur, faiblesse) | | ✓ | |
| | Ecchymoses (surviennent sans cause connue ou augmentent de taille) | ✓ | | |
| | Saignement de l'estomac, des intestins ou du rectum (selles noires ou rouges) | | ✓ | |
| | Vomissements de sang ou vomissements qui ressemblent à du marc de café | | ✓ | |
| | Éruption cutanée | ✓ | | |
| | Sang dans les urines | | ✓ | |
| | Saignement ou ecchymose au point de ponction | ✓ | | |
| | Saignements du nez | ✓ | | |

| | | | | |
|--|---|---|----------------------|--|
| Peu fréquent | Saignement des yeux | | ✓ | |
| | Crachement de sang | | ✓ | |
| | Saignement des gencives | ✓ | | |
| | Mal de tête intense et soudain | | ✓ | |
| | Étourdissements, sensation de tête légère | | ✓ | |
| | Taches violacées sur la peau ou les muqueuses, fièvre, couleur jaune des yeux ou de la peau, changements de la vue ou du discours, confusion, fatigue extrême | | ✓ (immédiatement) | |
| Réactions allergiques (y compris enflure du visage et de la gorge) | | | ✓ | |

Cette liste d'effets secondaires n'est pas exhaustive. Advenant un effet inattendu au cours du traitement par EFFIENT, veuillez communiquer avec votre médecin ou votre pharmacien.

COMMENT CONSERVER LE MÉDICAMENT

- Conservez EFFIENT dans la plaquette alvéolée d'origine et ne mettez pas les comprimés d'EFFIENT dans un autre contenant, quel qu'il soit.
- Conservez EFFIENT à la température ambiante entre 15 et 30 °C.
- Gardez EFFIENT et tout autre médicament hors de la portée des enfants.

DÉCLARATION DES EFFETS SECONDAIRES SOUPÇONNÉS

Vous pouvez déclarer tout effet indésirable soupçonné associé à l'utilisation de produits de santé au Programme Canada Vigilance de l'une des trois façons suivantes :

- En ligne à www.santecanada.gc.ca/medeffet
- Par téléphone, en composant le numéro sans frais 1-866-234-2345
- En remplissant un formulaire de déclaration de Canada Vigilance et en le faisant parvenir :
 - par télécopieur, au numéro sans frais 1-866-678-6789
 - par la poste au : Programme Canada Vigilance
Santé Canada
Indice postal 0701E
Ottawa (Ontario) K1A 0K9

Les étiquettes affranchies, le formulaire de déclaration de Canada Vigilance ainsi que les lignes directrices concernant la déclaration d'effets indésirables sont disponibles sur le site Web de MedEffet^{MC} Canada à www.santecanada.gc.ca/medeffet.

REMARQUE : Pour obtenir de l'information sur la prise en charge d'un effet secondaire, contactez votre professionnel de la santé. Le Programme Canada Vigilance ne prodigue pas des conseils médicaux.

POUR DE PLUS AMPLES RENSEIGNEMENTS

Si vous désirez obtenir plus de renseignements, adressez-vous en premier lieu à vos professionnels de la santé ou à votre pharmacien; vous pouvez également téléphoner à Eli Lilly Canada Inc. au 1-888-545-5972 ou visitez le site Web à www.lilly.ca.

L'information contenue dans la présente était à jour en date de la dernière révision figurant ci-dessous. Pour obtenir les renseignements les plus récents, veuillez consulter notre site Web ou communiquer avec nous directement.

Ce dépliant a été préparé par Eli Lilly Canada Inc., Toronto (Ontario) M1N 2E8.

* Les marques de commerce mentionnées dans ce document appartiennent à leurs propriétaires respectifs et non à Eli Lilly Canada. Les fabricants de ces marques de commerce ne sont pas associés à Eli Lilly Canada et ne cautionnent ni l'entreprise ni ses produits.

EFFIENT est une marque d'Eli Lilly and Company.

Dernière révision : 17 juin 2014