

CE DOCUMENT EST DIFFUSÉ PAR LES LABORATOIRES COMMERCIALISANT
DES MÉDICAMENTS À BASE DE PRASUGREL, SOUS L'AUTORITÉ DE L'ANSM

FICHE DE RÉDUCTION DU RISQUE HÉMORRAGIQUE LORS DE L'UTILISATION DU PRASUGREL 10 MG

Ce document est destiné à informer les médecins prescripteurs du risque hémorragique et des conditions d'utilisation du prasugrel afin de réduire ce risque. Il rappelle l'indication, les principales conditions d'utilisation, ainsi que les patients à risque accru de saignement.

Pour une information complète, consultez le **Résumé des Caractéristiques du Produit** sur la base de données publique des médicaments :

<http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr>

ou sur le site de l'EMA : <http://www.ema.europa.eu/>

INDICATION ET MODALITÉS D'UTILISATION

Adulte < 75 ans et ≥ 60 kg

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

POSOLOGIE

Adulte < 75 ans et ≥ 60 kg

Initiation par une dose de charge unique de 60 mg, poursuite par une dose de 10 mg une fois par jour, en association à de l'acide acétylsalicylique (75 mg à 325 mg par jour).

Chez les patients avec un AI/NSTEMI pour lesquels une coronarographie doit être réalisée dans les 48 heures après l'admission, la dose de charge doit être administrée uniquement au moment de l'ICP en raison du risque accru de saignement associé.

Durée de traitement allant jusqu'à 12 mois recommandée, à moins qu'un arrêt du prasugrel soit cliniquement indiqué. L'arrêt prématuré de tout antiagrégant plaquettaire, y compris du prasugrel, pourrait entraîner un risque accru de thrombose, d'infarctus du myocarde ou de décès dû à la maladie sous-jacente du patient.

CONTRE-INDICATIONS

- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients.
- Saignement pathologique avéré (augmentation du risque hémorragique).
- Antécédent d'accident vasculaire cérébral ou d'accident ischémique transitoire (AIT) (augmentation du risque hémorragique et du risque de récurrence).
- Insuffisance hépatique sévère (classe C de Child-Pugh).

**AUGMENTATION DU RISQUE D'HÉMORRAGIE GRAVE CHEZ LES PATIENTS ÂGÉS DE 75 ANS OU PLUS ET/OU DE FAIBLE POIDS (< 60 KG) TRAITÉS PAR 10 MG / JOUR.
=> PRASUGREL 10 MG NE DOIT PAS ÊTRE PRESCRIT CHEZ CES PATIENTS**

ATTENTION : seul le dosage 10 mg est disponible en France.

L'AMM européenne de prasugrel mentionne une dose d'entretien réduite à 5 mg :
- chez les patients de moins de 60 kg,
- chez les patients de 75 ans et plus (uniquement après une évaluation attentive du rapport bénéfice/risque individuel).

Le dosage 5 mg n'étant pas commercialisé, **les patients âgés de 75 ans et plus et les patients de faible poids (< 60 kg) ne doivent pas être traités par prasugrel 10 mg**, les comprimés de 10 mg ne devant ni être coupés ni écrasés.

En effet, l'étude d'enregistrement TRITON-TIMI 38a, qui a porté sur 13 608 patients présentant un syndrome coronaire aigu (angor instable/infarctus du myocarde sans sus-décalage du segment ST et infarctus du myocarde avec sus-décalage du segment ST) traités par une intervention coronaire percutanée, et l'étude de 30 mois (TRILOGY-ACS) incluant 9 326 patients présentant un syndrome coronaire aigu (angor instable/infarctus du myocarde sans sus-décalage du segment ST) pris en charge médicalement sans revascularisation (indication hors-AMM), ont montré :

• Chez les patients âgés de 75 ans et plus traités par prasugrel : un risque accru de saignement grave, d'évolution parfois fatale

Taux de saignement majeur ou mineur selon les critères TIMI, sans rapport avec un pontage coronaire (PC), en fonction de l'âge :

Âge	Prasugrel 10 mg saignement majeur TIMI	Clopidogrel 75 mg saignement majeur TIMI	Prasugrel 10 mg saignement fatal	Clopidogrel 75 mg saignement fatal
≥ 75 ans (N=1 785)*	9,0%	6,9%	1,0%	0,1%
< 75 ans (N=11 672)*	3,8%	2,9%	0,2%	0,1%
< 75 ans (N=7 180)**	2,0% ^a	1,3%	0,1% ^a	0,1%

* Étude TRITON chez des patients présentant un SCA pris en charge par ICP/** Étude TRILOGY-ACS chez des patients non pris en charge par ICP/^a prasugrel 10 mg; prasugrel 5 mg si patients < 60 kg

NB : les résultats avec le 5 mg ne sont pas présentés, ce dosage n'étant pas disponible

• Chez les patients de moins de 60 kg : un risque accru de saignement

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

Âge	Prasugrel 10 mg saignement majeurs TIMI	Clopidogrel 75 mg saignement majeur TIMI	Prasugrel 10 mg saignement fatal	Clopidogrel 75 mg saignement fatal
< 60 kg (N=664)*	10,1 %	6,5 %	0 %	0,3 %
≥ 60 kg (N=12 672)*	4,2 %	3,3 %	0,3 %	0,1 %
≥ 60 kg (N=7845)**	2,2 % ^a	1,6 %	0,2 % ^a	0,2 %

* Etude TRITON chez des patients présentant un SCA pris en charge par ICP/** Étude TRILOGY-ACS chez des patients non pris en charge par ICP/* prasugrel 10 mg ; prasugrel 5 mg si patients ≥ 75 ans

NB : les résultats avec le 5 mg ne sont pas présentés, ce dosage n'étant pas disponible

• Patients ≥ 60 kg et < 75 ans

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

AUTRES PRÉCAUTIONS D'EMPLOI LIÉES AU RISQUE DE SAIGNEMENT

Dans l'étude d'enregistrement TRITON-TIMI 38a, les principaux critères d'exclusion comprenaient un risque accru de saignement, une anémie, une thrombocytopénie, un antécédent de pathologie intracrânienne. Les patients **avec un syndrome coronaire aigu pris en charge par ICP et traités par prasugrel et AAS ont présenté une augmentation du risque de saignement majeur et mineur** selon le système de classification TIMI.

Par conséquent, l'utilisation du prasugrel chez les patients à risque accru de saignement ne doit être envisagée que si les bénéfices en termes de prévention des événements ischémiques sont jugés supérieurs au risque de saignements graves. Cela s'applique notamment aux patients :

- **Ayant tendance à saigner facilement** (par exemple en raison d'un traumatisme récent, d'une intervention chirurgicale récente, d'un saignement gastro-intestinal récent ou récidivant ou d'un ulcère peptique actif).
- **Recevant de manière concomitante des médicaments susceptibles d'augmenter le risque de saignement**, y compris les anticoagulants oraux, le clopidogrel, les anti-inflammatoires non-stéroïdiens (AINS) y compris les coxibs et les agents fibrinolytiques.

- **Insuffisants rénaux et insuffisants hépatiques légers à modérés** : pas d'ajustement posologique nécessaire mais expérience thérapeutique limitée. Prasugrel doit donc être utilisé avec précaution chez ces patients. Rappel : prasugrel est contre-indiqué chez les patients insuffisants hépatiques sévères.
- **Pour lesquels l'anatomie coronaire n'a pas été définie** : une augmentation de la fréquence (3 fois) et de la sévérité des saignements peut survenir chez les patients opérés de pontage coronaire dans les 7 jours après l'arrêt du prasugrel. Les bénéfices et les risques du prasugrel doivent être attentivement pris en compte chez les patients pour lesquels l'anatomie coronaire n'a pas été définie et pour lesquels un pontage coronaire en urgence est possible.

Chirurgie : au cours du traitement, les patients devant subir une intervention chirurgicale (y compris odontologique) planifiée doivent avertir leurs médecins et leurs dentistes qu'ils sont traités par du prasugrel.

Si un patient doit subir une intervention chirurgicale planifiée, et qu'un effet antiagrégant plaquettaire n'est pas souhaité, le prasugrel doit être **interrompu au moins 7 jours** avant l'intervention.

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

Dans un essai clinique réalisé chez des patients NSTEMI (l'étude ACCOAST), pour lesquels une coronarographie était programmée dans les 2 à 48 heures après randomisation, une dose de charge de prasugrel administrée 4 heures en moyenne avant la coronarographie (N=2037) a augmenté le risque de saignement majeur et mineur péri-procédural, comparé à une dose de charge de prasugrel administrée au moment de l'ICP (N=1996) [saignement majeur 1,3 vs 0,5 ; engageant le pronostic 0,8 vs 0,2 ; fatal 0,1 vs 0,0 ; mineur 1,7 vs 0,6]. **Par conséquent, chez les patients avec un AI/NSTEMI pour lesquels une coronarographie est effectuée dans les 48 heures après l'admission, la dose de charge doit être administrée uniquement au moment de l'ICP (voir rubrique Posologie).**

Saignement sans rapport avec un pontage coronaire (PC).

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

Saignement en rapport avec un pontage coronaire (PC).

Chez les patients ayant subi un PC, le taux d'événements hémorragiques était supérieur dans le groupe traité par prasugrel (14,1 %) par rapport à celui traité par clopidogrel (4,5 %). Le risque majoré d'événements hémorragiques chez les sujets traités par prasugrel a persisté jusqu'à 7 jours après la dernière dose du médicament de l'étude (voir rubrique Effets indésirables).

DONNÉES DE SÉCURITÉ / SAIGNEMENT

Le taux d'arrêt du médicament de l'étude dû à des événements indésirables a été de 7,2 % pour le prasugrel et de 6,3 % pour le clopidogrel. Parmi ces événements, le saignement a été l'effet indésirable conduisant le plus fréquemment à l'arrêt du traitement avec les deux médicaments à l'étude (2,5 % pour le prasugrel et 1,4 % pour le clopidogrel), les hémorragies gastro-intestinales étant le site de saignement spontané le plus fréquent.

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

DÉCLARATION DES EFFETS INDÉSIRABLES

Nous vous rappelons que tout effet indésirable doit être déclaré au Centre régional de pharmacovigilance (CRPV) dont vous dépendez ou via le portail de signalement des événements sanitaires indésirables du ministère chargé de la santé www.signalement-sante.gouv.fr

Pour plus d'information, consulter la rubrique « Déclarer un effet indésirable » sur le site Internet de l'ANSM : <http://ansm.sante.fr>