Front (English)

Arprel-5

Prasugrel Tablets 5 mg

A. The brand name: Arprel-5

B. The international Non-proprietary names (INNs): Prasugrel

C. The pharmaceutical form, dosage and the route of administration: Tablets

D. The qualitative and quantitative composition
Each film-coated tablets contains:
Prasugrel Hydrochloride equivalent to Prasugrel ..... 5 mg

Excipients:
Mannitol, Cyclodextrin, Microcrystalline Cellulose, Low substituted Hydroxy propyl Cellulose, Hydroxy propyl methyl cellulose, Glyceryl Behenate, Magnesium Stearate, Isopropyl Alcohol, Dichloromethane. Opadry yellow 04K520012(Hypromellose, Titanium Dioxide, Triacetin, Yellow Iron oxide),

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

F. The dosage and method of administration:
Posology
Adults
Prasugrel should be initiated with a single 60 mg loading dose and then continued at 10 mg once a day. In UA/NSTEMI patients, where coronary angiography is performed within 48 hours after admission, the loading dose should only be given at the time of PCI. Patients taking Prasugrel should also take ASA daily (75 mg to 325 mg).
In patients with acute coronary syndrome (ACS) who are managed with PCI, premature discontinuation of any antiplatelet agent, including Prasugrel, could result in an increased risk of thrombosis, myocardial infarction or death due to the patient's underlying disease. A treatment of up to 12 months is recommended unless the discontinuation of Prasugrel is clinically indicated.
Patient's ≥ 75 years old
The use of Prasugrel in patients ≥ 75 years of age is generally not recommended. If, after a careful individual benefit/risk evaluation by the prescribing physician, treatment is deemed necessary in the patients age group ≥ 75 years, then following a 60 mg loading dose a reduced maintenance dose of 5 mg should be prescribed. Patients ≥ 75 years of age have greater sensitivity to bleeding and higher exposure to the active metabolite of prasugrel.
Patients weighing < 60 kg
Prasugrel should be given as a single 60 mg loading dose and then continued at a 5 mg once daily dose. The 10 mg maintenance dose is not recommended. This is due to an increase in exposure to the active metabolite of prasugrel, and an increased risk of bleeding in patients with body weight < 60 kg when given a 10 mg once daily dose compared with patients ≥ 60 kg.
Renal impairment
No dose adjustment is necessary for patients with renal impairment, including patients with end stage renal disease. There is limited therapeutic experience in patients with renal impairment.
Hepatic impairment
No dose adjustment is necessary in subjects with mild to moderate hepatic impairment (Child Pugh class A and B). There is limited therapeutic experience in patients with mild and moderate hepatic dysfunction. Prasugrel is contraindicated in patients with severe hepatic impairment (Child Pugh class C).
Paediatric population
The safety and efficacy of Prasugrel in children below age 18 has not been established. No data are available.
Method of administration
For oral use. Prasugrel may be administered with or without food. Administration of the 60 mg prasugrel loading dose in the fasted state may provide most rapid onset of action. Do not crush or break the tablet.

G. The Contraindications:
Hypersensitivity to the active substance or to any of the excipients
Active pathological bleeding
History of stroke or transient ischaemic attack (TIA)
Severe hepatic impairment (Child Pugh class C).

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

- ≥ 75 years of age
- with a propensity to bleed (e.g. due to recent trauma, recent surgery, recent or recurrent gastrointestinal bleeding, or active peptic ulcer disease)
- With body weight < 60 kg. In these patients the 10 mg maintenance dose is not recommended. A 5 mg maintenance dose should be used.
- With concomitant administration of medicinal products that may increase the risk of bleeding, including oral anticoagulants, clopidogrel, non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs), and fibrinolytics.

For patients with active bleeding for whom reversal of the pharmacological effects of Prasugrel is required, platelet transfusion may be appropriate. The use of Prasugrel in patients ≥75 years of age is generally not recommended and should only be undertaken with caution after a careful individual benefit/risk evaluation by the prescribing physician indicates that benefits in terms of prevention of ischaemic events outweigh the risk of serious bleedings. In the phase 3 clinical trial these patients were at greater risk of bleeding, including fatal bleeding, compared to patients <75 years of age. If prescribed, a lower maintenance dose of 5 mg should be used; the 10 mg maintenance dose is not recommended.
Therapeutic experience with prasugrel is limited in patients with renal impairment (including ESRD) and in patients with moderate hepatic impairment. These patients may have an increased bleeding risk. Therefore, prasugrel should be used with caution in these patients. Patients should be told that it might take longer than usual to stop bleeding when they take prasugrel (in combination with ASA), and that they should report any unusual bleeding (site or duration) to their physician.
Bleeding Risk Associated with Timing of Loading Dose in NSTEMI
In a clinical trial of NSTEMI patients (the ACCOAST study), where patients were scheduled to undergo coronary angiography within 2 to 48 hours after randomization, a prasugrel loading dose given on average 4 hours prior to coronary angiography increased the risk of major and minor peri-procedural bleeding compared with a prasugrel loading dose at the time of PCI. Therefore, in UA/NSTEMI patients, where coronary angiography is performed within 48 hours after admission, the loading dose should be given at the time of PCI.
Surgery: Patients should be advised to inform physicians and dentists that they are taking prasugrel before any surgery is scheduled and before any new medicinal product is taken. If a patient is to undergo elective surgery, and an antiplatelet effect is not desired, Prasugrel should be discontinued at least 7 days prior to surgery. Increased frequency (3-fold) and severity of bleeding may occur in patients undergoing CABG surgery within 7 days of discontinuation of prasugrel. The benefits and risks of prasugrel should be carefully considered in patients in whom the coronary anatomy has not been defined and urgent CABG is a possibility.
Hypersensitivity including angioedema: Hypersensitivity reactions including angioedema have been reported in patients receiving prasugrel, including in patients with a history of hypersensitivity reaction to clopidogrel. Monitoring for signs of hypersensitivity in patients with a known allergy to thienopyridines is advised.
Thrombotic Thrombocytopenic Purpura (TTP): TTP has been reported with the use of prasugrel. TTP is a serious condition and requires prompt treatment.

I. The Drug interactions
Warfarin: Concomitant administration of Prasugrel with coumarin derivatives other than warfarin has not been studied. Because of the potential for increased risk of bleeding, warfarin (or other coumarin derivatives) and prasugrel should be co-administered with caution.
Non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs): Concomitant administration with chronic NSAIDs has not been studied. Because of the potential for increased risk of bleeding, chronic NSAIDs (including COX-2 inhibitors) and Prasugrel should be co-administered with caution.
Prasugrel can be concomitantly administered with medicinal products metabolised by cytochrome P450 enzymes (including statins), or medicinal products that are inducers or inhibitors of cytochrome P450 enzymes. Prasugrel can also be concomitantly administered with ASA, heparin, digoxin, and medicinal products that elevate gastric pH, including proton pump inhibitors and H_2 blockers. Although not studied in specific interaction studies, Prasugrel has been co-administered in the phase 3 clinical trial with low molecular weight heparin, bivalirudin, and GP IIb/IIIa inhibitors (no information available regarding the type of GP IIb/IIIa inhibitor used) without evidence of clinically significant adverse interactions.
Effects of other medicinal products on Prasugrel
Acetylsalicylic acid: Prasugrel is to be administered concomitantly with acetylsalicylic acid (ASA). Although a Pharmacodynamic interaction with ASA leading to an increased risk of bleeding is possible, the demonstration of the efficacy and safety of prasugrel comes from patients concomitantly treated with ASA.
Heparin: A single intravenous bolus dose of unfractionated heparin (100 U/kg) did not significantly alter the prasugrel-mediated inhibition of platelet aggregation. Likewise, prasugrel did not significantly alter the effect of heparin on measures of coagulation. Therefore, both medicinal products can be administered concomitantly. An increased risk of bleeding is possible when Prasugrel is co-administered with heparin.
Statins: Atorvastatin (80 mg daily) did not alter the pharmacokinetics of prasugrel and its inhibition of platelet aggregation. Therefore, statins that are substrates of CYP3A are not anticipated to have an effect on the pharmacokinetics of prasugrel or its inhibition of platelet aggregation.
Medicinal products that elevate gastric pH: Daily co-administration of ranitidine (an H_2 blocker) or lansoprazole (a proton pump inhibitor) did not change the prasugrel active metabolite's AUC and T_{max}, but decreased the C_{max} by 14% and 29%, respectively. In the phase 3 clinical trial, Prasugrel was administered without regard to co-administration of a proton pump inhibitor or H_2 blocker. Administration of the 60 mg prasugrel loading dose without concomitant use of proton pump inhibitors may provide most rapid onset of action.
Inhibitors of CYP3A: Ketoconazole (400 mg daily), a selective and potent inhibitor of CYP3A4 and CYP3A5, did not affect prasugrel-mediated inhibition of platelet aggregation or the prasugrel active metabolite's AUC and T_{max}, but decreased the C_{max} by 34% to 46%. Therefore, CYP3A inhibitors such as azol antifungals, HIV protease inhibitors, clarithromycin, telithromycin, verapamil, diltiazem, indinavir, ciprofloxacin, and grapefruit juice are not anticipated to have a significant effect on the pharmacokinetics of the active metabolite.
Inducers of cytochromes P450: Rifampicin (600 mg daily), a potent inducer of CYP3A and CYP2B6, and an inducer of CYP2C9, CYP2C19, and CYP2C8, did not significantly change the pharmacokinetics of prasugrel. Therefore, known CYP3A inducers such as rifampicin, carbamazepine, and other inducers of cytochromes P450 are not anticipated to have significant effect on the pharmacokinetics of the active metabolite.
Effects of Prasugrel on other medicinal products
Digoxin: Prasugrel has no clinically significant effect on the pharmacokinetics of digoxin.
Medicinal products metabolised by CYP2C9: Prasugrel did not inhibit CYP2C9, as it did not affect the pharmacokinetics of S-warfarin. Because of the potential for increased risk of bleeding, warfarin and Prasugrel should be co-administered with caution.
Medicinal products metabolised by CYP2B6: Prasugrel is a weak inhibitor of CYP2B6. In healthy subjects, prasugrel decreased exposure to Hydroxybupropion, a CYP2B6-mediated metabolite of bupropion, by 23%. This effect is likely to be of clinical concern only when prasugrel is co-administered with medicinal products for which CYP2B6 is the only metabolic pathway and have a narrow therapeutic window (e.g. cyclophosphamide, efavirenz).

J. The use during pregnancy and lactation
No clinical study has been conducted in pregnant or breast-feeding women.
Pregnancy: Animal studies do not indicate direct harmful effects with respect to pregnancy, embryonal/foetal development, parturition or postnatal development. Because animal reproduction studies are not always predictive of a human response, Prasugrel should be used during pregnancy only if the potential benefit to the mother justifies the potential risk to the foetus.
Lactation: It is unknown whether prasugrel is excreted in human breast milk. Animal studies have shown excretion of prasugrel in breast milk. The use of prasugrel during breastfeeding is not recommended.
Fertility: Prasugrel had no effect on fertility of male and female rats at oral doses up to an exposure 240 times the recommended daily human maintenance dose (based on mg/m^2).

K. The side effects
Summary of the safety profile: Safety in patients with acute coronary syndrome undergoing PCI was evaluated in one clopidogrel-controlled study (TRITON) in which 6741 patients were treated with prasugrel (60 mg loading dose and 10 mg once daily maintenance dose) for a median of 14.5 months (5802 patients were treated for over 6 months, 4136 patients were treated for more than 1 year). The rate of study drug discontinuation due to adverse events was 7.2% for prasugrel and 6.3% for clopidogrel. Of these, bleeding was the most common adverse reaction for both drugs leading to study drug discontinuation (2.5% for prasugrel and 1.4% for clopidogrel).
Bleeding
Non-Coronary Artery Bypass Graft (CABG) related bleeding
In TRITON, the frequency of patients experiencing a non-CABG related bleeding event is shown in Table 1. The incidence of Non-CABG-related TIMI major bleeding, including life-threatening and fatal, as well as TIMI minor bleeding, was statistically significantly higher in subjects treated with prasugrel compared to clopidogrel in the UA/NSTEMI and All ACS populations. No significant difference was seen in the STEMI population. The most common site of spontaneous bleeding was the gastrointestinal tract (1.7% rates with prasugrel and 1.3% rate with clopidogrel); the most frequent site of provoked bleeding was the arterial puncture site (1.3% rate with prasugrel and 1.2% with clopidogrel).
Table 1: Incidence of Non-CABG related bleeding (% Patients)

Event	All ACS		UA/NSTEMI		STEMI	
	Prasugrel[b] +ASA (N = 6741)	Clopidogrel[b] +ASA (N = 6716)	Prasugrel[b] +ASA (N = 5001)	Clopidogrel[b] +ASA (N = 4980)	Prasugrel[b] +ASA (N = 1740)	Clopidogrel[b] +ASA (N = 1736)
TIMI major bleeding[c]	2.2	1.7	2.2	1.6	2.2	2.0
Life-threatening[d]	1.3	0.8	1.3	0.8	1.2	1.0
Fatal	0.3	0.1	0.3	0.1	0.4	0.1
Symptomatic ICH[e]	0.3	0.3	0.3	0.3	0.2	0.2
Requiring inotropes	0.3	0.1	0.3	0.1	0.3	0.2
Requiring surgical intervention	0.3	0.3	0.3	0.3	0.1	0.2
Requiring transfusion (≥ 4 units)	0.7	0.5	0.6	0.3	0.8	0.8
TIMI minor bleeding[f]	2.4	1.9	2.3	1.6	2.7	2.6

a Centrally adjudicated events defined by the Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) Study Group criteria.
b Other standard therapies were used as appropriate.
c Any intracranial haemorrhage or any clinically overt bleeding associated with a fall in haemoglobin ≥5 g/dL.
d Life-threatening bleeding is a subset of TIMI major bleeding and includes the types indented below. Patients may be counted in more than one row.
e ICH=intracranial haemorrhage.
f Clinically overt bleeding associated with a fall in haemoglobin of ≥3 g/dL but <5 g/dL.
Patient's ≥ 75 years old
Non-CABG-related TIMI major or minor bleeding rates:

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

**TRITON study in ACS patients undergoing PCI*
***TRILOGY-ACS study in patients not undergoing PCI:*
[a] 10 mg prasugrel; 5 mg prasugrel if <60 kg
Patients < 60 kg
Non-CABG-related TIMI major or minor bleeding rates:

Weight	Prasugrel **10 mg**	Clopidogrel 75 mg
<60 kg (N=664)*	10.1% (0% fatal)	6.5% (0.3% fatal)
≥60 kg (N=12672)*	4.2% (0.3% fatal)	3.3% (0.1% fatal)
≥60 kg (N=7845)**	2.2% (0.2% fatal) [a]	1.6% (0.2% fatal)
	Prasugrel **5 mg**	Clopidogrel 75 mg
<60kg (N=1391)**	1.4% (0.1% fatal)	2.2% (0.3% fatal)

**TRITON study in ACS patients undergoing PCI*
***TRILOGY-ACS study in patients not undergoing PCI:*
[a] 10 mg prasugrel; 5 mg prasugrel if ≥75 years of age
Patients ≥60 kg and age <75 years
In patients ≥60 kg *and* age <75 years, non-CABG-related TIMI major or minor bleeding rates were 3.6% for prasugrel and 2.8% for clopidogrel; rates for fatal bleeding were 0.2% for prasugrel and 0.1% for clopidogrel.
CABG-related bleeding: In the phase 3 clinical trial, 437 patients underwent CABG during the course of the study. Of those patients, the rate of CABG-related TIMI major or minor bleeding was 14.1% for the prasugrel group and 4.5% in the clopidogrel group. The higher risk for bleeding events in subjects treated with prasugrel persisted up to 7 days from the most recent dose of study drug. For patients who received their thienopyridine within 3 days prior to CABG, the frequencies of TIMI major or minor bleeding were 26.7% (12 of 45 patients) in the prasugrel group, compared with 5.0% (3 of 60 patients) in the clopidogrel group. For patients who received their last dose of thienopyridine within 4 to 7 days prior to CABG, the frequencies decreased to 11.3% (9 of 80 patients) in the prasugrel group and 3.4% (3 of 89 patients) in the clopidogrel group. Beyond 7 days after drug discontinuation, the observed rates of CABG-related bleeding were similar between treatment groups.
Bleeding Risk Associated with Timing of Loading Dose in NSTEMI: In a clinical study of NSTEMI patients (the ACCOAST study), where patients were scheduled to undergo coronary angiography within 2 to 48 hours after randomization, patients given a 30 mg loading dose on average 4 hours prior to coronary angiography followed by a 30 mg loading dose at the time of PCI had an increased risk of non-CABG peri-procedural bleeding and no additional benefit compared to patients receiving a 60 mg loading dose at the time of PCI. Non-CABG- related TIMI bleeding rates through 7 days for patients were as follows:

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

[a] Other standard therapies were used as appropriate. The clinical study protocol provided for all patients to receive aspirin and a daily maintenance dose of prasugrel.
[b] Any intracranial haemorrhage or any clinically overt bleeding associated with a fall in haemoglobin ≥5 g/dL.
[c] Life-threatening is a subset of TIMI Major bleeding and includes the types indented below. Patients may be counted in more than one row.
[d] ICH=intracranial haemorrhage.
[e] Clinically overt bleeding associated with a fall in haemoglobin of ≥3 g/dL but <5 g/dL.
Tabulated summary of adverse reactions: Table 2 summarises haemorrhagic and non-haemorrhagic adverse reactions in TRITON, or that were spontaneously reported, classified by frequency and system organ class. Frequencies are defined as follows:
Very common (≥ 1/10); common (≥ 1/100 to < 1/10); uncommon (≥ 1/1000 to < 1/100); rare (≥ 1/10,000 to <1/1,000); very rare (< 1/10,000); not known (cannot be estimated from the available data).
Table 2: **Haemorrhagic and Non-haemorrhagic adverse reactions**

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

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

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

** ICH=intracranial haemorrhage.*

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

M. The pharmacodynamics data
Prasugrel is an inhibitor of platelet activation and aggregation through the irreversible binding of its active metabolite to the $P2Y_{12}$ class of ADP receptors on platelets. Since platelets participate in the initiation and/or evolution of thrombotic complications of atherosclerotic disease, inhibition of platelet function can result in the reduction of the rate of cardiovascular events such as death, myocardial infarction, or stroke.
Following a 60 mg loading dose of prasugrel, inhibition of ADP-induced platelet aggregation occurs at 15 minutes with 5 µM ADP and 30 minutes with 20 µM ADP. The maximum inhibition by prasugrel of ADP-induced platelet aggregation is 83% with 5 µM ADP and 79% with 20 µM ADP, in both cases with 89% of healthy subjects and patients with stable atherosclerosis achieving at least 50% inhibition of platelet aggregation by 1 hour. Prasugrel-mediated inhibition of platelet aggregation exhibits low between-subject (9%) and within-subject (12%) variability with both 5 µM and 20 µM ADP. Mean steady-state inhibition of platelet aggregation was 74% and 69% respectively for 5 µM ADP and 20 µM ADP, and was achieved following 3 to 5 days of administration of the 10 mg prasugrel maintenance dose preceded by a 60 mg loading dose. More than 98% of subjects had ≥ 20% inhibition of platelet aggregation during maintenance dosing.

N. The pharmacokinetic data
Prasugrel is a prodrug and is rapidly metabolised *in vivo* to an active metabolite and inactive metabolites. The active metabolite's exposure (AUC) has moderate to low between-subject (27%) and within-subject (19%) variability. Prasugrel pharmacokinetics are similar in healthy subjects, patients with stable atherosclerosis, and patients undergoing percutaneous coronary intervention.
Absorption
The absorption and metabolism of prasugrel are rapid, with peak plasma concentration (C_{max}) of the active metabolite occurring in approximately 30 minutes. The active metabolite's exposure (AUC) increases proportionally over the therapeutic dose range. In a study of healthy subjects, AUC of the active metabolite was unaffected by a high fat, high calorie meal, but C_{max} was decreased by 49% and the time to reach C_{max} (T_{max}) was increased from 0.5 to 1.5 hours. Prasugrel was administered without regard to food in TRITON. Therefore, Prasugrel can be administered without regard to food; however, the administration of prasugrel loading dose in the fasted state may provide most rapid onset of action.
Distribution
Active metabolite binding to human serum albumin (4% buffered solution) was 98%.
Metabolism
Prasugrel is not detected in plasma following oral administration. It is rapidly hydrolyzed in the intestine to a thiolactone, which is then converted to the active metabolite by a single step of cytochrome P450 metabolism, primarily by CYP3A4 and CYP2B6 and to a lesser extent by CYP2C9 and CYP2C19. The active metabolite is further metabolised to two inactive compounds by S-methylation or conjugation with cysteine.
In healthy subjects, patients with stable atherosclerosis, and patients with ACS receiving Prasugrel, there was no relevant effect of genetic variation in CYP3A5, CYP2B6, CYP2C9, or CYP2C19 on the pharmacokinetics of prasugrel or its inhibition of platelet aggregation.
Elimination
Approximately 68% of the prasugrel dose is excreted in the urine and 27% in the faeces, as inactive metabolites. The active metabolite has an elimination half-life of about 7.4 hours (range 2 to 15 hours).

O. Incompatibilities : None known

P. The storage conditions: Store below 30°C. Keep out from the reach of children.

Q. The instructions for use In handling : None known

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

S. Inscription in a list of poisonous substances if applicable: None Known

T. The name and address of manufacturer(s)
MICRO LABS LIMITED
92, Sipcot Industrial Complex,
Hosur - 635 126, INDIA.

U. The name and address of the MA holder
MICRO LABS LIMITED
No.27, Race Course Road,
Bangalore-560 001, INDIA.
Tel: +91 80 2237 0451-57
Fax: +91 80 2237 0463
E-mail: global@microlabs.in

V. Packaging : 3 x 10s Alu/alu blister are packed in a carton along with a pack insert

W. The date of latest update of leaflet: June 2017

X. "If in doubt do not hesitate to seek advice from your doctor or pharmacist"

Reg.LLa-2550

Size: 280 x 400 mm

Back (French)

Arprel-5
Comprimés de Prasugrel 5 mg

A. Nom du médicament : Arprel-5

B. Dénominations Communes internationales (DCI) : Prasugrel

C. Forme pharmaceutique, et voie d'administration : Comprimés

D. La composition qualitative et quantitative
Chaque comprimé pelliculé contient:
Chlorhydrate de Prasugrel équivalent à Prasugrel 5 mg

Excipients :
Mannitol, Cyclodextrine, Cellulose microcristalline, Hydroxypropylcellulose faiblement substituée, Hydroxypropylméthylcellulose, Béhénate de glycéryle, Stéarate de magnésium, Alcool isopropylique, Dichlorométhane. Opadry jaune 04K520012 (Hypromellose, Dioxyde de Titane, Triacétine, Oxyde de Fer Jaune),

E. Indications thérapeutiques:
Prasugrel, co-administré avec de l'acide acétylsalicylique (ASA), est indiqué dans la prévention d'événements athérothrombotiques chez les patients adultes atteints d'un syndrome coronarien aigu (c.-à-d. angor instable, infarctus du myocarde sans sus-décalage du segment ST [AI / NSTEMI] ou infarctus du myocarde avec un sus décalage du segment ST [STEMI]) traité par une intervention coronarienne percutanée primaire ou retardée (ICP).

F. Dosage et méthoded'administration:
Posologie
Adultes
Prasugrel doit être initié avec une dose de charge unique de 60 mg et ensuite continué à 10 mg une fois par jour. Chez les patients atteints de l'AI /NSTEMI, où l'angiographie coronaire est effectuée dans les 48 heures suivant l'admission, la dose de charge ne doit être administrée qu'au moment de l'ICP. Les patients prenant Prasugrel devraient également prendre ASA quotidiennement (75 mg à 325 mg).
Chez les patients atteints d'un syndrome coronarien aigu (SCA) pris en charge par une ICP, l'arrêt prématuré de tout antiagrégant plaquettaire, y compris Prasugrel, pourrait entraîner un risque accru de thrombose, d'infarctus du myocarde ou de décès dû à la maladie sous-jacente du patient. Un traitement d'une durée allant jusqu'à 12 mois est recommandé à moins que l'arrêt de Prasugrel soit cliniquement indiqué.
Patients ≥ 75 ans
L'utilisation de Prasugrel chez les patients ≥ 75 ans n'est généralement pas recommandée. Si, après une évaluation attentive du rapport bénéfice/risque individuel par le médecin prescripteur, le traitement est jugé nécessaire dans le groupe d'âge des patients ≥ 75 ans, après une dose de charge de 60 mg, une dose d'entretien réduite de 5 mg devrait être prescrite. Les patients ≥ 75 ans ont une plus grande sensibilité aux saignements et une exposition plus élevée au métabolite actif du prasugrel.
Patients pesant < 60 kg
Prasugrel devrait être administré sous forme d'une seule dose de charge de 60 mg, puis continué à une dose de 5 mg une fois par jour. La dose d'entretien de 10 mg n'est pas recommandée. Ceci est dû à une augmentation de l'exposition au métabolite actif du prasugrel et à un risque accru de saignement chez les patients ayant un poids corporel < 60 kg lorsqu'elles reçoivent une dose de 10 mg une fois par jour par rapport aux patients ayant un poids corporel ≥ 60 kg.
Insuffisance rénale
Aucun ajustement posologique n'est nécessaire pour les patients atteints d'insuffisance rénale, y compris les patients atteints de maladie rénale en phase terminale. Il y a peu d'expérience thérapeutique chez les patients atteints d'insuffisance rénale.
Insuffisance hépatique
Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les sujets présentant une insuffisance hépatique légère à modérée (classes A et B de Child-Pugh). L'expérience thérapeutique est limitée chez les patients souffrant d'un dysfonctionnement hépatique léger à modéré. Prasugrel est contre-indiqué chez les patients atteints d'insuffisance hépatique sévère (classe C de Child Pugh).
Population pédiatrique
L'innocuité et l'efficacité de Prasugrel chez les enfants de moins de 18 ans n' ont pas été établie. Aucune donnée n'est disponible.

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

G. Contre-indications:
Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients
Saignement pathologique avéré.
Antécédents d'AVC (Accident Vasculaire Cérébral) ou d'AIT (Accident ischémique Transitoire)
Insuffisance hépatique sévère (classe C de Child Pugh).

H. Mises en garde et précautions d'emploi
Risque d'hémorragie
Dans l'essai clinique de phase 3 (TRITON), les principaux critères d'exclusion comprenaient un risque accru de saignement; une anémie; une thrombocytopénie; un antécédentde pathologies intracrâniennes. Les patients atteints de syndromes coronariens aigus subissant un ICP et traités avec Prasugrel et ASA ont montré un risque accru de saignement majeur et mineur selon le système de classification TIMI. Par conséquent, l'utilisation de Prasugrel chez les patients présentant un risque accru de saignement ne devrait être envisagée que lorsque les avantages en matière de prévention des événements ischémiques sont considérés comme supérieurs au risque de saignements graves. Cela s'applique particulièrement aux patients:
• ayant ≥ 75 ans
• ayant une tendance à saigner facilement (par exemple en raison d'un traumatisme récent, d'une chirurgie récente, d'un saignement gastro-intestinal récent ou récidivant ou d'un ulcère peptique actif)
• Avec un poids corporel < 60 kg. Chez ces patients, la dose d'entretien de 10 mg n'est pas recommandée. Une dose d'entretien de 5 mg doit être utilisée.
• Avec l'administration concomitante de médicaments qui peuvent augmenter le risque de saignement, y compris les anticoagulants oraux, le clopidogrel, les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) et les fibrinolytiques.

Chez les patients atteints de saignement avéré et pour lesquels une neutralisation des effets pharmacologiques de Prasugrel est requis, la transfusion de plaquettes peut être appropriée. L'utilisation de Prasugrel chez les patients âgés de plus de 75 ans n'est généralement pas recommandée et ne doit être effectuée qu'avec prudence après une évaluation attentive des avantages et des risques par le médecin prescripteur indiquant que les avantages en matière de prévention des événements ischémiques l'emportent sur le risque de saignements graves. Dans l'essai clinique de phase 3, ces patients courraient un risque plus élevé de saignement, y compris des saignements mortels, par rapport aux patients dont l'âge est <75 ans. S'il est prescrit, une dose d'entretien inférieure, égale à 5 mg doit être utilisée; la dose d'entretien de 10 mg n'est pas recommandée.
L'expérience thérapeutique avec le prasugrel est limitée chez les patients atteints d'insuffisance rénale (y compris une insuffisance rénale terminale [IRT]) et chez les patients souffrant d'une insuffisance hépatique modérée. Ces patients peuvent avoir un risque accru de saignement. Par conséquent, prasugrel doit être utilisé avec prudence chez ces patients. Les patients devraient être informés que cela pourrait être plus longtemps que d'habitude pour arrêter le saignement lorsqu'ils prennent prasugrel (en association avec un ASA) et qu'ils doivent signaler un saignement inhabituel (site ou durée) à leur médecin.

Risque de Saignement Associé au momentde l'administration de la dose de charge chez les patients NSTEMI
Dans un essai clinique réalisé chez les patients atteints de NSTEMI (l'étude ACCOAST), où les patients devaient subir une angiographie coronarienne dans les 2 à 48 heures après randomisation, une dose de chargement de prasugrel administrée 4 heures en moyenne avant l'angiographie coronarienne a augmenté le risque de saignement mineur et majeure péri-procédural par rapport à une dose de chargement de prasugrel au moment de l'ICP. Par conséquent, chez les patients atteints de l'AI/NSTEMI, où l'angiographie coronaire est effectuée dans les 48 heures suivant l'admission, la dose de chargement devrait être administrée uniquement au moment de l'ICP.
Chirurgie: Les patients devraient être invités à informer les médecins et les dentistes qu'ils prennent du prasugrel avant toute intervention chirurgicale et avant qu'un nouveau médicament ne soit pris. Si un patient doit subir une intervention chirurgicale planifiée et qu'un effet antiagrégant plaquettaire n'est pas souhaité, Prasugrel doit être interrompu au moins 7 jours avant l'intervention.Une augmentation de la fréquence (3 fois) et de la gravité des saignements peuvent se produire chez les patients opérésde pontage coronaire dans les 7 jours après l'arrêt de prasugrel. Les avantages et les risques du prasugrel devraient être soigneusement pris en compte chez les patients dont l'anatomie coronaire n'a pas été définie et un pontage coronaire en urgence est possible.

Hypersensibilité, y compris un angio-œdème: Des réactions d'hypersensibilité, y compris un angio-œdème, ont été signalées chez les patients recevant du prasugrel, y compris chez des patients ayant des antécédents de réaction d'hypersensibilité au clopidogrel. La surveillance des signes d'hypersensibilité chez les patients présentant une allergie connue aux thiénopyridines est conseillée.
Purpura Thrombocytopénique Thrombotique (PTT): Le PTT a été signalé avec l'utilisation du prasugrel. Le PTT est une affection grave qui nécessite un traitement rapide.

I. Les Interactions médicamenteuses
Warfarine: L'administration concomitante de Prasugrel avec les dérivés de coumarine autres que la warfarine n'a pas été étudiée. En raison de la possibilité d'un risque accru de saignement, la warfarine (ou d'autres dérivés de la coumarine) et le prasugrel devraient être co-administrés avec prudence.
Anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS): L'administration concomitante d'un traitement chronique d'AINS n'a pas été étudiée. En raison de la possibilité d'un risque accru de saignement, les AINS en traitement chronique (y compris les inhibiteurs de COX-2) et Prasugrel devraient être co-administrés avec prudence.
Prasugrel peut être administré de manièreconcomitante avec les médicaments métabolisés par des enzymes du cytochrome P450 (y compris les statines), ou les médicaments qui sont des inducteurs ou des inhibiteurs des enzymes du cytochrome P450. Prasugrel peut également être administré de manière concomitante avec l'ASA, l'héparine, la digoxine et les médicaments qui élèvent le pH gastrique, y compris les inhibiteurs de la pompe à protons et les antagonistes des récepteurs H_2. Bien que n'ayant pas été étudié dans des études d'interaction spécifiques, Prasugrel a été co-administré dans l'essai clinique de phase 3 avec de l'héparine de bas poids moléculaire, de la bivalirudine et de l'inhibiteur au récepteur GP IIb/IIIa (aucune information disponible concernant le type d'inhibiteur GP IIb/IIIa utilisé) sans preuve d'interactions indésirables cliniquement significatives.
Effets des autres médicaments sur Prasugrel
Acide acétylsalicylique: Prasugrel doit être administré de manière concomitante avec l'acide acétylsalicylique (ASA). Bien qu'une interaction pharmacodynamique avec ASA entraînant un risque accru de saignement soit possible, la démonstration de l'efficacité et de la sécurité du prasugrel a été faite chez des patients traités de manière concomitante avec ASA.
Héparine: Une dose bolus intraveineuse unique d'héparine non fractionnée (100 U/kg) n'altère pas significativement l'inhibition de l'agrégation plaquettaire médiée par le prasugrel. De même, prasugrel n'a pas modifié de manière significative l'effet de l'héparine sur les paramètres de la coagulation. Par conséquent, les deux médicaments peuvent être administrés de façon concomitante. Un risque accru de saignement est possible lorsque Prasugrel est co-administré avec l'héparine.
Statines: L'atorvastatine (80 mg par jour) n'a pas modifié la pharmacocinétique du prasugrel et son inhibition de l'agrégation plaquettaire. Par conséquent, les statines qui sont des substrats du CYP3A ne devraient pas avoir d'effet sur la pharmacocinétique du prasugrel ou son inhibition de l'agrégation plaquettaire.
Médicaments qui élèvent le pH gastrique: La co-administration quotidienne de ranitidine (un bloqueur de H_2) ou du lansoprazole (un inhibiteur de la pompe à protons) n'a pas modifié l'ASC et la T_{max} du métabolite actif du prasugrel, mais a diminué la C_{max}de 14% et 29% respectivement. Dans l'essai clinique de phase 3, Prasugrel a été administré sans tenir compte de la co-administration d'un inhibiteur de la pompe à protons ou d'un antagoniste des récepteurs H_2. L'administration de la dose de charge de 60 mg de prasugrel sans utilisation concomitante d'inhibiteurs de la pompe à protons peut produire un début d'action plus rapide.
Inhibiteurs du CYP3A: Le kétoconazole (400 mg par jour), un puissant inhibiteur sélectif du CYP3A4 et du CYP3A5, n'a pas affecté l'inhibition de l'agrégation plaquettaire médiée par le prasugrel ni l'ASC et la T_{max} du métabolite actif du prasugrel, mais a diminué la C_{max} de 34% à 46%. Par conséquent, les inhibiteurs de la CYP3A tels que les antifongiques azolés, les inhibiteurs de la protéase du VIH, la clarithromycine, la télithromycine, le vérapamil, le diltiazem, l'indinavir, la ciprofloxacine et le jus de pamplemousse ne devraient pas avoir d'effet significatif sur la pharmacocinétique du métabolite actif.
Inducteurs des cytochromes P450: La rifampicine (600 mg par jour), un inducteur puissant de CYP3A et de CYP2B6, et un inducteur de CYP2C9, de CYP2C19 et de CYP2C8, n'a pas modifié de manière significative la pharmacocinétique du prasugrel. Par conséquent, les inducteurs connus de CYP3A tels que la rifampicine, la carbamazépine et d'autres inducteurs de cytochromes P450 ne devraient pas avoir d'effet significatif sur la pharmacocinétique du métabolite actif.
Effets de Prasugrel sur d'autres médicaments
Digoxine: Prasugrel n'a aucun effet cliniquement significatif sur la pharmacocinétique de la digoxine.
Médicaments métabolisés par le CYP2C9: Prasugrel n'a pas inhibé le CYP2C9, car il n'a pas affecté la pharmacocinétique de la S-warfarine. En raison de la possibilité d'un risque accru de saignement, la warfarine et Prasugrel devraient être co-administrés avec prudence.
Médicaments métabolisés par le CYP2B6: Prasugrel est un faible inhibiteur du CYP2B6. Chez des sujets sains, prasugrel a diminué de 23% l'exposition à l'Hydroxybupropion, un métabolite induite par le CYP2B6 du bupropion. Cet effet est susceptible d'être cliniquement préoccupant uniquement lorsque le prasugrel est co-administré avec des médicaments pour lesquels le CYP2B6 est la seule voie métabolique et a une fenêtre thérapeutique étroite (par exemple cyclophosphamide, éfavirenz).

J. Utilisation pendant la grossesse et l'allaitement
Aucune étude clinique n'a été menée chez les femmes enceintes ou allaitantes.
Grossesse: Les études sur les animaux n'indiquent pas d'effets nocifs directs en ce qui concerne la grossesse, le développement embryonnaire/fœtal, la parturition ou le développement postnatal. Étant donné que les études sur la reproduction animale ne sont pas toujours prédictives d'une réponse humaine, Prasugrel devrait être utilisé pendant la grossesse uniquement si le bénéfice potentiel de la mère justifie le risque potentiel pour le fœtus.
Allaitement: On ignore si le prasugrel est excrété dans le lait maternel humain. Les études chez l'animal ont montré l'excrétion de prasugrel dans le lait maternel. L'utilisation de prasugrel pendant l'allaitement n'est pas recommandée.
Fertilité: Prasugrel n'a eu aucun effet sur la fertilité des rats mâles et femelles à des doses orales jusqu'à une exposition 240 fois la dose d'entretien quotidienne recommandée chez l'homme (sur une base en mg/m^2).

K. Effets secondaires
Résumé du profil de sécurité: L'innocuité chez les patients avec un syndrome coronaire aigu traités par une ICP a été évaluée dans une étude contrôlée versus clopidogrel (TRITON) dans laquelle 6741 patients ont été traités avec prasugrel (dose de chargement à 60 mg et la dose d'entretien quotidienne de 10 mg) d'une durée médiane de 14,5 mois (5802 patients ont été traités pendant plus de 6 mois, 4136 patients ont été traités pendant plus de 1 an). Le taux d'arrêt du médicament de l'étude en raison d'événements indésirables était de 7,2% pour prasugrel et 6,3 % pour clopidogrel. Parmi ceux-ci, le saignement était l'effet indésirable le plus fréquent pour les deux médicaments conduisant à l'arrêt du médicament (2,5% pour le prasugrel et 1,4% pour le clopidogrel).
Saignement
Saignement sans rapport avec un pontage coronaire (PC)
Dans l'essai TRITON, la fréquence des patients présentant un événement de saignement non associé au *PC* est présentée dans le Tableau 1. L'incidence des saignements majeurs TIMI non liés au *PC*, y compris les saignements graves et mortels, ainsi que les saignements mineurs TIMI, étaient statistiquement significativement plus élevé chez les sujets traités avec prasugrel par rapport au clopidogrel dans les populations AI/NSTEMI et la population globale des SCA. Aucune différence significative n'a été vu dans la population STEMI. Le site plus courant des saignements spontanés était le tractus gastro-intestinal (taux de 1,7 % avec le prasugrel et 1,3 % le taux avec le clopidogrel); le site plus fréquent de saignement provoqué a été le site de ponction artérielle (taux de 1,3 % avec le prasugrel) et 1,2 % avec le clopidogrel.

Tableau 1: Incidence des saignements sans rapport avec un PC (% de Patients)

Événement	Tous les SCA		AI/NSTEMI		STEMI	
	Prasugrel[b] +ASA (N = 6741)	Clopidogrel[b] +ASA (N = 6716)	Prasugrel[b] +ASA (N = 5001)	Clopidogrel[b] +ASA (N = 4980)	Prasugrel[b] +ASA (N = 1740)	Clopidogrel[b] +ASA (N = 1736)
Saignement majeur selon les critères TIMI[c]	2,2	1,7	2,2	1,6	2,2	2,0
Engageant le pronostic vital[d]	1,3	0,8	1,3	0,8	1,2	1,0
Fatale	0,3	0,1	0,3	0,1	0,4	0,1
HICe Symptomatique	0,3	0,3	0,3	0,3	0,2	0,2
Exigeant des inotropes	0,3	0,1	0,3	0,1	0,3	0,2
Nécessitant une intervention chirurgicale	0,3	0,3	0,3	0,3	0,1	0,2
Nécessitant une transfusion (≥ 4 unités)	0,7	0,5	0,6	0,3	0,8	0,8
Saignement mineur selon les critères TIMI[f]	2,4	1,9	2,3	1,6	2,7	2,6

a) Les événements évalués de façon centralisée et définis par les critères du Groupe d'étude Thrombolyse dans l'Infarctus du Myocarde (TIMI).
b) D'autres thérapies standards ont été analysés selon le cas.
c) Toute hémorragie intracrânienne ou toute hémorragie cliniquement patent associée à une baisse de l'hémoglobine ≥ 5 g/dL.
d) Les saignements mortels constituent un sous-ensemble du saignement majeur de TIMI et comprend les types présentés ci-dessous. Les patients peuvent être comptés en plusieurs lignes.
e) HIC = Hémorragie intracrânienne.
f) Hémorragie cliniquement patent associée à une chute de l'hémoglobine ≥ 3 g/dL mais <5 g/dL.

Patients ≥ 75 ans
Taux de saignement majeur ou mineur selon les critères TIMI sans rapport avec un PC:

Age	Prasugrel **10 mg**	Clopidogrel 75 mg
≥ 75 ans (N = 1785)*	9,0% (1,0% fatale)	6,9% (0,1% fatale)
< 75 ans (N = 11672)*	3,8% (0,2% fatale)	2,9% (0,1% fatale)
< 75 ans (N = 7180)**	2,0% (0,1% fatale) [a]	1,3% (0,1% fatale)
	Prasugrel **5 mg**	Clopidogrel 75 mg
≥ 75 ans (N = 2060)**	2,6% (0,3% fatale)	3,0% (0,5% fatale)

**Étude de TRITON chez les patients présentant un SCA pris en charge par ICP*
***Étude de TRILOGY-ACS chez les patients non pris en charge par ICP:*
[a] 10 mg de prasugrel; 5 mg de prasugrel si < 60 kg
Les patients avec un poids < 60 kg
Taux de saignement majeur ou mineur selon les critères TIMI sans rapport avec un PC:

Poids	Prasugrel **10 mg**	Clopidogrel 75 mg
< 60 kg (N = 664)*	10,1% (0% fatale)	6,5 % (0,3% fatale)
≥60 kg (N=12672)*	4.2% (0,3% fatale)	3,3% (0,1% fatale)
≥60 kg (N=7845)**	2,2% (0,2% fatale) [a]	1,6 % (0,2 % fatale)
	Prasugrel **5 mg**	Clopidogrel 75 mg
<60kg (N=1391)**	1,4% (0,1% fatale)	2,2% (0,3% fatale)

**Étude de TRITON chez les patients présentant un SCA pris en charge par ICP9+++669*
***Étude de TRILOGY-ACS chez les patients non pris en charge par ICP:*
[a] 10 mg de prasugrel; 5 mg de prasugrel si l'âge est ≥ 75 ans
Patients ≥60 kg et < 75 ans
Chez les patients dont le poids est ≥ 60 kg *et*<75 ans, les taux de saignement majeur ou mineur selon les critères TIMI sans rapport avec un PCétaient de 3,6% pour le prasugrel et de 2,8% pour le clopidogrel; les taux de saignements mortels étaient de 0,2% pour le prasugrel et de 0,1% pour le clopidogrel.
Saignement en rapport avec un PC: Dans l'essai clinique de phase 3, 437 patients ont subi un PC au cours de l'étude. Parmi ces patients, le taux de saignements majeurs ou mineurs liés au PC était de 14,1% pour le groupe prasugrel et de 4,5% dans le groupe clopidogrel. Le risque plus élevé d'événements hémorragiques chez les sujets traités avec prasugrel a persisté jusqu'à 7 jours après la dernière dose du médicament de l'étude. Pour les patients qui ont reçu leur thienopyridine dans les 3 jours précédant le PC, les fréquences des saignements majeurs ou mineures TIMI étaient de 26,7% (12 sur 45 patients) dans le groupe prasugrel, comparativement à 5,0% (3 des 60 patients) dans le groupe clopidogrel. Pour les patients qui ont reçu leur dernière dose de thiénopyridine dans les 4 à 7 jours avant PC, les fréquences ont diminué de 11,3 % (9 de 80 patients) dans le groupe prasugrel et de 3,4 % (3 des 89 patients) dans le groupe clopidogrel. Au-delà de 7 jours après l'interruption du traitement, les taux observés de saignements liés au PC étaient similaires entre les groupes de traitement.
Risque de saignement associé au moment de l'administration de la dose de charge chez les patients NSTEMI: Dans une étude clinique des patients atteints de NSTEMI (l'étude ACCOAST), où les patients devaient subir une angiographie coronarienne dans les 2 à 48 heures après la randomisation, les patients recevant une dose de charge de 30 mg dès le diagnostic, 4 heures en moyenne avant l'angiographie coronaire suivie d'une dose de charge de 30 mg au moment de l'ICP avaient un risque accru de saignement non lié à un PC et aucun avantage supplémentaire par rapport aux patients recevant une dose de charge de 60 mg au moment de l'ICP.
Les taux de saignement selon les critères TIMI non liés auPCdans les 7 jours étaient les suivants pour les patients:

Effet Indésirable	Prasugrel avant l'Angiographie Coronarienne[a] (N = 2037) %	Prasugrel Au moment de l'ICP[a] (N = 1996) %
Saignement majeur TIMI[b]	1,3	0,5
Engageant le pronostic vital[c]	0,8	0,2
Fatal	0,1	0,0
HIC symptomatique[d]	0,0	0,0
Exigeant 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 TIMI[e]	1,7	0,6

[a] D'autres traitements standards ont été utilisées selon le cas. Le protocole d'étude clinique prévoyait que tous les patients recevraient de l'aspirine et une dose journalière d'entretien du prasugrel.
[b] Toute hémorragie intracrânienne ou toute hémorragie cliniquement patent associée à une baisse de l'hémoglobine ≥ 5 g/dL.
[c] Le saignement engageant le pronostic vital *est un sous-ensemble de saignements majeurs TIMI et comprend les types encadrés ci-dessous. Les patients peuvent être comptés en plus d'une rangée.*
[d] HIC = Hemorragie intracrânienne.
[e] Hémorragie cliniquement patent associée à une baisse de l'hémoglobine ≥ 3 g/dL mais <5 g/dL.

Résumé tabulé des effets indésirables: Le tableau 2 résume les effets indésirables hémorragiques et non hémorragiques issus de l'étude TRITON, ou qui ont été signalés spontanément, classés par fréquence et par classe de système d'organe. Les fréquences sont définies comme suit:
Très fréquent (≥ 1/10); fréquent (≥ 1/100 à < 1/10); peu fréquent (≥ 1/1,000 à < 1/100); rare (≥ 1/10,000 à < 1/1,000); très rare (< 1/10,000), inconnu (ne peut pas être estimé à partir des données disponibles).

Tableau 2 : Réactions indésirables hémorragiques et Non-hémorragiques

Classe de système d'organe	Fréquent	peu fréquent	Rare	inconnu
Troubles hématologiques et du système lymphatique	Anémie		Thrombocytopénie	Purpura thrombotique thrombocytopénique (PTT
Troubles du système immunitaire		Hypersensibilité incluant angioedème		
Troubles oculaires		Hémorragie oculaire		
Troubles Vasculaires	Hématome			
Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux	Épistaxis	Hémoptysie		
Troubles gastro-intestinaux	Hémorragie gastro-intestinale	Hémorragie rétropéritonéale Hémorragie rectale Hématochésie Gingivorragie		
Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés	Éruption cutanée Ecchymose			
Troubles rénaux et urinaires	Hématurie			
Troubles généraux et anomalies aux sites d'administration	Hématome du site de ponction vasculaire, Hémorragie du site de ponction			
Lésions, intoxications et complications de procédure	Contusion	Hémorragie post-interventionnelle	Hématome sous-cutané	

Chez les patients ayant ou non des antécédents d'AIT ou d'AVC, l'incidence de l'AVC dans l'essai clinique de phase 3 était la suivante:

Antécédents d'AIT ou d'AVC	Prasugrel	Clopidogrel
Oui (N = 518)	6,5% (2,3% HIC*)	1,2% (0% HIC*)
Non (N = 13090)	0,9% (0,2% HIC*)	1,0 % (0,3% HIC*)

** HIC = hémorragie intracrânienne.*

L. Surdosage
Le surdosage de Prasugrel peut entraîner un temps de saignement prolongé et des complications hémorragiques ultérieurs. Aucune donnée n'est disponible sur la neutralisation de l'effet pharmacologique du prasugrel; cependant, si une correction rapide du temps de saignement prolongé est nécessaire, une transfusion plaquettaire et/ou d'autres produits sanguins peuvent être envisagée.

M. Les données pharmacocinétiques
Prasugrel est un inhibiteur de l'activation et de l'agrégation des plaquettes par la liaison irréversible de son métabolite actif à la classe $P2Y_{12}$ des récepteurs ADP sur les plaquettes. Étant donné que les plaquettes participent à l'initiation et/ou à l'évolution des complications thrombotiques de la maladie athérosclérose, l'inhibition de la fonction plaquettaire peut entraîner une réduction du taux d'événements cardiovasculaires tels que la mort, l'infarctus du myocarde ou un accident vasculaire cérébral.
Après une dose de chargement de 60 mg de prasugrel, l'inhibition de l'agrégation plaquettaire induite par l'ADP se produit à 15 minutes avec 5 µM ADP et 30 minutes avec 20 µM ADP. L'inhibition maximale par prasugrel de l'agrégation plaquettaire induite par l'ADP est de 83% avec 5 µM ADP et 79% avec 20 µM ADP, dans les deux cas avec 89% de sujets sains et les patients atteints d'athérosclérose stable atteignant au moins 50% d'inhibition de l'agrégation plaquettaire à environ 1 heure. L'inhibition de l'agrégation plaquettaire médiée de Prasugrel présente une faible variabilité entre les sujets (9%) et la variabilité intra-sujet (12%) avec 5 µM et 20 µM ADP. L'inhibition moyenne de l'agrégation plaquettaire à l'état stationnaire était de 74% et 69% respectivement pour 5 µM ADP et 20 µM ADP et a été réalisée après 3 à 5 jours d'administration de la dose de maintien de 10 mg de prasugrel précédée d'une dose de chargement de 60 mg. Plus de 98% des sujets avaient une inhibition ≥ 20% de l'agrégation plaquettaire pendant le dosage de maintenance.

N. Les données pharmacocinétiques
Prasugrel est un promédicament et est rapidement métabolisé *in vivo* dans un métabolite actif et des métabolites inactifs. L'exposition aux métabolites actifs (ASC) a une variabilité modérée ou faible entre les sujets (27%) et dans les sujets (19%). La pharmacocinétique de Prasugrel est similaire chez les sujets sains, les patients atteints d'athérosclérose stable et les patients subissant une intervention coronarienne percutanée.
Absorption
L'absorption et le métabolisme du prasugrel sont rapides, la concentration plasmatique maximale (C_{max}) du métabolite actif se produisant dans environ 30 minutes. L'exposition aux métabolites actifs (ASC) augmente proportionnellement sur la gamme de doses thérapeutiques. Dans une étude sur des sujets sains, l'AUC du métabolite actif n'a pas été affecté par un repas à haute teneur en matières grasses et à haute teneur en calories, mais la C_{max} a diminué de 49% et le temps d'atteindre la C_{max} (T_{max}) a été augmenté de 0,5 à 1,5 heures. Prasugrel a été administré sans égard à la nourriture dans TRITON. Par conséquent, Prasugrel peut être administré sans tenir compte des aliments; cependant, l'administration de la dose de chargement de prasugrel à l'état de jeûne peut conduire à un déclenchement d'action plus rapide.
Distribution
La liaison des métabolites actifs à la sérumalbumine humaine (solution tamponnée à 4%) était de 98%.
Métabolisme
Prasugrel n'est pas détecté dans le plasma après l'administration par voie orale. Il est rapidement hydrolysé dans l'intestin à une thiolactone, qui est ensuite converti 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 encore métabolisé sur deux composés inactifs par S-méthylation ou en conjugaison avec de la cystéine.
Chez les sujets sains, les patients atteints d'athérosclérose stable et les patients atteints de SAC recevant Prasugrel, il n'y avait aucun effet pertinent de la variation génétique dans CYP3A5, CYP2B6, CYP2C9 ou CYP2C19 sur la pharmacocinétique de prasugrel ou son inhibition de l'agrégation plaquettaire.
Élimination
Environ 68% de la dose de prasugrel est excrétée dans l'urine et 27% dans les selles, en tant que métabolites inactifs. Le métabolite actif a une demi-vie d'élimination d'environ 7,4 heures (de 2 à 15 heures).

O. Instructions d'utilisation et de manipulation : Aucun connu

P. Conditions de stockage : Conserver en dessous de 30°C. Tenir hors de la portée des enfants.

Q. Inscription dans une liste de substances toxiques, le cas échéant : Aucun connu

R. Effet sur l'aptitude à conduire et à utiliser des machines
Prasugrel n'exerce aucune influence, ou a une influence négligeable sur la capacité à conduire et à utiliser des machines.

S. Inscription dans une liste de substances toxiques si applicable : Aucun connu

T. Nom et adresse du (des) fabricant(s)
MICRO LABS LIMITED
92, Sipcot Industrial Complex,
Hosur - 635 126, INDE.

U. Nom et l'adresse du titulaire d'AMM
MICRO LABS LIMITED
No.27, Race Course Road,
Bangalore-560 001, INDE.
Tél: +91 80 2237 0451-57
Fax: +91 80 2237 0463
Courriel: global@microlabs.in

V. Emballage : Plaquette alu/alu de 10Cp et 3 plaquettes sont emballés dans un carton avec une notice

W. Date de dernière mise à jour de la notice: Juin 2017

X. «En cas de doute, n'hésitez pas à demander conseil à votre médecin ou votre pharmacien».

Reg.LLa-2550

Size: 280 x 400 mm

MICRO LABS LIMITED, BANGALORE, INDIA							
1	Product Name	Arprel-5				Colours Used	
2	Strength	5 mg				PANTONE Reflex Blue C	
3	Component	Leaflet					
4	Category	Export - Africa					
5	Dimension	280 x 400 mm					
6	Artwork Code	Reg.LLa-2550					
7	Pharma Code	N/A					
8	Reason for Change	New					
	Prepared by (DTP)	**Checked by (PD)**	**Approved by**				
			Head CQA	**Head Production/ Packing (Site)**	**Head QC (Site)**	**Head QA (Site)**	
Sign	Kantharaju L.						
Date	26-02-2018						