

janvier 2010

## Plan de gestion de risque de la spécialité pharmaceutique EFIENT® - Eli Lilly Nederland BV

### Dénomination

EFIENT 10mg, comprimés

### Substance active

Prasugrel (Hydrochloride)

### Statut d'enregistrement

**Procédure centralisée** (Rapporteur/Co-rapporteur : Danemark/Espagne)

**AMM** : 25 février 2009

**Date de Commercialisation en France** : 06 janvier 2010

### Indications, mode d'administration et posologie

Efient® est un inhibiteur de l'activation et de l'agrégation plaquettaire.

Efient®, associé à l'acide acétylsalicylique, est indiqué chez l'adulte dans la prévention des événements athérombotiques (maladie cardio-vasculaire, infarctus du myocarde, ou accident vasculaire cérébral) chez des patients traités pour un syndrome coronaire aigu:

- angor instable ou infarctus du myocarde sans sus-décalage du segment ST traité par une intervention coronaire percutanée primaire ou retardée.
- infarctus du myocarde avec sus-décalage du segment ST traité par une intervention coronaire percutanée primaire ou retardée.

Chez l'adulte, Efient® doit être initié avec une dose de charge unique de 60 mg et doit être ensuite poursuivi avec une prise quotidienne de 10 mg en association à l'acide acétylsalicylique à la dose quotidienne de 75 mg à 325 mg. Chez les patients traités pour un syndrome coronaire aigu, l'arrêt prématuré d'un traitement antiagrégant plaquettaire peut augmenter le risque de survenue d'événement thrombotique, d'infarctus du myocarde ou de décès. Il est donc recommandé de maintenir le traitement par Efient® au minimum 12 mois sauf si son arrêt est cliniquement justifié.

**Efient® 10 mg ne doit pas être prescrit chez les patients de 75 ans et plus et/ou de moins de 60 kg en raison d'un risque hémorragique accru.**

L'AMM européenne d'Efient® 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).

Or, les données sur la dose de 5 mg sont basées seulement sur des analyses pharmacodynamiques/pharmacocinétiques et aucune donnée clinique d'efficacité et de tolérance de cette dose chez ces patients à risque ( $\geq 75$  ans ou  $< 60$  kg) n'est actuellement disponible.

Le dosage 5 mg n'est pas commercialisé. Les comprimés de 10 mg ne doivent pas être coupés ni écrasés.

### Profil de sécurité d'emploi

Au cours de la phase de développement clinique, le profil de sécurité d'emploi d'Efient a été évalué chez 7681 sujets. Environ 30% d'entre eux ont été exposés au prasugrel pendant plus de 450 jours.

Les principaux risques liés à l'utilisation d'Efient® sont :

- le risque hémorragique

L'incidence des hémorragies (toutes sévérités confondues) est de 29,7 % sous Efient® au cours des essais cliniques, soit significativement plus élevée que celle retrouvée sous Clopidogrel (22,0%). Un poids inférieur à 60 kg et l'âge supérieur à 75 ans ont été identifiés comme des facteurs favorisant les hémorragies sous Efient®.

Ainsi, Efient® 10 mg ne doit pas être prescrit chez les patients de 75 ans et plus et/ou de moins de 60 kg.

De plus, Efient® doit être utilisé avec prudence chez les sujets :

- présentant une augmentation du risque de saignement (liée à un traumatisme, à une intervention chirurgicale, à des saignements gastro-intestinaux récents ou récurrents, à un ulcère gastrique ou à une insuffisance hépatique sévère),
- traités par anticoagulants oraux, anti-inflammatoires non stéroïdiens ou fibrinolytiques.

– **l'anémie**

Au cours des essais cliniques, l'incidence de survenue d'anémie sous Efient® était de 2,2%, comparable à celle retrouvée sous clopidogrel (2,0%).

D'autres risques potentiels liés à l'utilisation d'Efient® sont à surveiller, en particulier : une phototoxicité (cutanée ou oculaire), une altération de la fonction hépatique, des réactions allergiques, une thrombocytopénie, un purpura thrombotique thrombocytopénique et une neutropénie.

A ce jour, les données sur la sécurité d'emploi d'Efient® sont encore limitées pour certaines populations à risque ou non étudiées lors des essais cliniques telles que : les patients âgés de moins de 18 ans, les femmes enceintes ou allaitantes, les patients coronariens non traités par angioplastie percutanée et les patients présentant une cardiopathie sévère (choc cardiogénique, arythmie ventriculaire réfractaire, insuffisance cardiaque de classe IV) ou une insuffisance hépatique sévère.

### **Mesures mises en place dans le cadre du plan de gestion de risque (PGR)**

**Le PGR européen, en complément de la pharmacovigilance classique, comprend :**

- Une surveillance renforcée de tous les effets indésirables graves, en particulier hémorragiques.
- La réalisation de plusieurs études :
  - Deux études observationnelles visant à évaluer les modalités d'utilisation d'Efient® : une étude portera sur des données de registres hospitaliers européens tandis que l'autre sera menée sur des bases de prescription en ville en France, Allemagne et Royaume-Uni.
  - L'inclusion de 2000 à 2500 patients âgés de plus de 75 ans ou de moins de 60 kg traités soit par prasugrel à la dose de 5 mg/j soit par clopidogrel à la dose de 75 mg/j i dans l'essai clinique randomisé de phase III (prasugrel versus clopidogrel) visant à évaluer l'efficacité et la tolérance à long terme chez environ 10 000 patients traités pour un syndrome coronaire aigu et suivis pendant 30 mois. Pour cette étude conduite dans plus de 40 pays dans le monde, dont la France, un comité indépendant assure le suivi du rapport bénéfice/risque et plus particulièrement pour ce qui concerne la population âgée de plus de 75 ans.
  - Deux études de sécurité visant à évaluer, la tolérance, la pharmacocinétique et la pharmacodynamie d'Efient® chez les patients âgés de plus de 75 ans vs patients âgés de moins de 75 ans et chez les patients de poids inférieur à 60 kg vs patients de poids supérieur à 60 kg, respectivement. Ces études permettront de comparer les doses d'entretien respectives de prasugrel 5 mg, prasugrel 10 mg et clopidogrel 75 mg.
- La diffusion de documents d'information (guide et lettre), validés par l'Afssaps, auprès des médecins potentiellement prescripteurs, ciblé sur les indications d'Efient®, les groupes à risque et les données manquantes.

**En complément du PGR européen, l'Afssaps a mis en place un suivi national de pharmacovigilance.**

L'Afssaps rappelle que tout effet indésirable grave ou inattendu susceptible d'être lié à la prise d'Efient® doit être déclaré par les professionnels de santé au CRPV de rattachement géographique (coordonnées disponibles sur le site Internet de l'Afssaps [www.afssaps.fr](http://www.afssaps.fr), ou dans le Dictionnaire Vidal).

---

Lien avec le RCP :

<http://www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/Efient/emea-combined-h984fr.pdf>

Lien avec l'EPAR (European Public Assessment Report) :

<http://www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/Efient/H-984-en6.pdf>

Ont participé à la rédaction de la fiche :  
B. Choquené, S. Miranda, S. Oualet, A. de Verdelhan (Afssaps)