

ANNEXE I
RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Prasugrel Viatris 5 mg, comprimé pelliculé
Prasugrel Viatris 10 mg, comprimé pelliculé

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Prasugrel Viatris 5 mg

Chaque comprimé contient du bésilate de prasugrel équivalent à 5 mg de prasugrel.

Prasugrel Viatris 10 mg

Chaque comprimé contient du bésilate de prasugrel équivalent à 10 mg de prasugrel.

Excipient à effet notoire

Chaque comprimé contient 0,016 mg de laque aluminique jaune orangé FCF (E110).

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé pelliculé.

Prasugrel Viatris 5 mg

Comprimé pelliculé jaune, en forme de gélule, biconvexe, d'environ 8,15 mm × 4,15 mm, portant l'inscription « PH3 » sur une face tandis que l'autre face est lisse.

Prasugrel Viatris 10 mg

Comprimé pelliculé beige, en forme de gélule, biconvexe, d'environ 11,15 mm × 5,15 mm, portant l'inscription « PH4 » sur une face tandis que l'autre face est lisse.

4. INFORMATIONS CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Prasugrel Viatris, 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.

Pour plus d'informations, voir rubrique 5.1.

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

Adultes

Prasugrel Viatris doit être initié à une dose de charge unique de 60 mg puis poursuivi par une dose de 10 mg une fois 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 (voir rubriques 4.4, 4.8 et 5.1). Les patients sous Prasugrel Viatris doivent également prendre de l'acide acétylsalicylique tous les jours (dose de 75 mg à 325 mg).

Chez les patients avec un syndrome coronaire aigu (SCA) pris en charge par une ICP, l'arrêt prématué de tout antiagrégant plaquettaire, y compris Prasugrel Viatris, pourrait entraîner un risque accru de thrombose, d'infarctus du myocarde ou de décès dû à la maladie sous-jacente du patient. Un traitement d'une durée allant jusqu'à 12 mois est recommandé, à moins qu'un arrêt de Prasugrel Viatris soit cliniquement indiqué (voir rubriques 4.4 et 5.1).

Patients ≥ 75 ans

L'utilisation de Prasugrel Viatris chez les patients ≥ 75 ans est en général déconseillée. Si, après une évaluation attentive du rapport bénéfice/risque individuel par le médecin prescripteur (voir rubrique 4.4), le traitement est jugé nécessaire chez les patients ≥ 75 ans, alors une dose d'entretien réduite de 5 mg doit être prescrite après une dose de charge de 60 mg. Les patients ≥ 75 ans présentent une sensibilité accrue de survenue d'un saignement et une exposition plus élevée au métabolite actif du prasugrel (voir rubriques 4.4, 4.8, 5.1 et 5.2).

Patients de poids < 60 kg

Prasugrel Viatris doit être administré sous forme d'une dose de charge unique de 60 mg puis poursuivi à une dose de 5 mg une fois par jour. La dose d'entretien de 10 mg n'est pas recommandée. Ceci est dû à une augmentation de l'exposition au métabolite actif du prasugrel et à un risque accru de saignement chez les patients < 60 kg lorsqu'ils reçoivent une dose quotidienne de 10 mg par comparaison avec les patients ≥ 60 kg (voir rubriques 4.4, 4.8 et 5.2).

Insuffisance rénale

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients avec une insuffisance rénale, y compris les patients avec une insuffisance rénale terminale (voir rubrique 5.2). L'expérience thérapeutique est limitée chez les patients avec une insuffisance rénale (voir rubrique 4.4).

Insuffisance hépatique

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients avec une insuffisance hépatique légère à modérée (classes A et B de Child-Pugh) (voir rubrique 5.2). L'expérience thérapeutique est limitée chez les patients présentant une anomalie légère à modérée de la fonction hépatique (voir rubrique 4.4). Prasugrel Viatris est contre-indiqué chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère (classe C de Child-Pugh).

Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité de Prasugrel Viatris chez les enfants de moins de 18 ans n'ont pas été établies. Des données limitées sont disponibles chez les enfants atteints d'anémie falciforme (voir rubrique 5.1).

Mode d'administration

Prasugrel Viatris doit être pris par voie orale. Prasugrel Viatris peut être administré au cours ou en dehors des repas. L'administration de la dose de charge de 60 mg de prasugrel à jeun peut permettre un délai d'action plus rapide (voir rubrique 5.2). Les comprimés ne doivent pas être broyés ou coupés.

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité aux substances actives ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.
Saignement pathologique avéré.

Antécédent d'accident vasculaire cérébral ou d'accident ischémique transitoire (AIT).

Insuffisance hépatique sévère (classe C de Child-Pugh).

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Risque de saignement

Dans l'étude clinique de phase III (TRITON), les principaux critères d'exclusion comprenaient un risque accru de saignement ; une anémie ; une thrombocytopénie ; un antécédent de pathologies intracrâniennes. Les patients avec un syndrome coronaire aigu pris en charge par ICP et traités par prasugrel et ASA ont présenté une augmentation du risque de saignement majeur et mineur selon le système de classification TIMI. Par conséquent, l'utilisation de prasugrel chez les patients à risque accru de saignement ne doit être envisagée que si les bénéfices en matière de prévention des événements ischémiques sont jugés supérieurs au risque de saignements graves. Cela s'applique en particulier aux patients :

- ayant ≥ 75 ans (voir ci-dessous),
- ayant tendance à saigner facilement (par exemple en raison d'un traumatisme récent, d'une intervention chirurgicale récente, d'un saignement gastro-intestinal récent ou récidivant ou d'un ulcère peptique actif),
- pesant < 60 kg (voir rubriques 4.2 et 4.8). Chez ces patients, la dose d'entretien de 10 mg n'est pas recommandée. Une dose d'entretien de 5 mg doit être utilisée,
- recevant de manière concomitante des médicaments susceptibles d'augmenter le risque de saignement, y compris les anticoagulants oraux, le clopidogrel, les anti-inflammatoires non-stéroïdiens (AINS) et les agents fibrinolytiques.

Chez les patients qui ont un saignement avéré et pour lesquels une neutralisation de l'effet pharmacologique de prasugrel est nécessaire, une transfusion de plaquettes peut convenir.

L'utilisation de Prasugrel Viatris chez les patients ≥ 75 ans n'est généralement pas recommandée et ne doit être entreprise qu'avec précaution après une évaluation attentive du rapport bénéfice/risque individuel par le médecin prescripteur indiquant que les bénéfices en matière de prévention des événements ischémiques l'emportent sur le risque de saignements graves. Dans l'étude de phase III, ces patients ont présenté un risque accru de saignement, y compris fatal, par comparaison avec les patients < 75 ans. S'il est prescrit, une dose d'entretien inférieure, égale à 5 mg doit être utilisée ; la dose d'entretien de 10 mg n'est pas recommandée (voir rubriques 4.2 et 4.8).

L'expérience thérapeutique avec le prasugrel est limitée chez les patients avec une insuffisance rénale (y compris une insuffisance rénale terminale (IRT)) et chez les patients avec une insuffisance hépatique modérée. Ces patients peuvent présenter un risque accru de saignement. Par conséquent, le prasugrel doit être utilisé avec précaution chez ces patients.

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

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

Dans une étude clinique réalisée chez des patients NSTEMI (l'étude ACCOAST), pour lesquels une coronarographie était programmée dans les 2 à 48 heures après randomisation, une dose de charge de prasugrel administrée 4 heures en moyenne avant la coronarographie a augmenté le risque de saignement majeur et mineur péri-procédural comparé à une dose de charge de prasugrel administrée au moment de l'ICP. Par conséquent, chez les patients avec un AI/NSTEMI pour lesquels une

coronarographie est effectuée dans les 48 heures après l'admission, la dose de charge doit être administrée uniquement au moment de l'ICP. (Voir rubriques 4.2, 4.8 et 5.1)

Chirurgie

Il doit être conseillé aux patients d'avertir leurs médecins et leurs dentistes qu'ils prennent du prasugrel avant de prévoir une intervention chirurgicale et avant de prendre tout nouveau médicament. Si un patient doit subir une intervention chirurgicale planifiée, et qu'un effet antiagrégant plaquettaire n'est pas souhaité, Prasugrel Viatris doit être interrompu au moins 7 jours avant l'intervention. Une augmentation de la fréquence (3 fois) et de la sévérité des saignements peut survenir chez les patients opérés de pontage coronaire dans les 7 jours après l'arrêt du prasugrel (voir rubrique 4.8). Les bénéfices et les risques du prasugrel doivent être attentivement pris en compte chez les patients pour lesquels l'anatomie coronaire n'a pas été définie et pour lesquels un pontage coronaire en urgence est possible.

Hypersensibilité incluant angioédème

Des réactions d'hypersensibilité incluant angioédème ont été rapportées chez les patients recevant prasugrel, y compris des patients avec des antécédents de réaction d'hypersensibilité au clopidogrel. La surveillance de signes ou de symptômes évocateurs de réaction d'hypersensibilité chez les patients avec une allergie connue aux thiénopyridines est recommandée (voir rubrique 4.8).

Purpura thrombocytopénique thrombotique (PTT)

Des cas de PTT ont été rapportés avec l'utilisation de prasugrel. Le PTT est une maladie grave qui nécessite un traitement rapide.

Morphine et autres opioïdes

Lors d'une administration concomitante du prasugrel avec la morphine, une efficacité réduite du prasugrel a été observée chez des patients (voir rubrique 4.5).

Prasugrel Viatris 5 mg contient du sodium

Ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par comprimé, c.-à-d. qu'il est essentiellement « sans sodium ».

Prasugrel Viatris 10 mg, comprimé pelliculé contient de la laque aluminique jaune orangé FCF (E110) et du sodium

La laque aluminique jaune orangé FCF est un colorant azoïque pouvant entraîner des réactions allergiques.

Ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par comprimé, c.-à-d. qu'il est essentiellement « sans sodium ».

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

Warfarine

L'administration concomitante de Prasugrel Viatris avec les dérivés coumariniques autres que la warfarine n'a pas été étudiée. Compte tenu de la possibilité de risque accru de saignement, la warfarine (ou les autres dérivés coumariniques) et le prasugrel doivent être co-administrés avec précaution (voir rubrique 4.4).

Anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS)

L'administration concomitante d'un traitement chronique par AINS n'a pas été étudiée. Compte tenu de la possibilité de risque accru de saignement, les AINS en traitement chronique (y compris les inhibiteurs de la COX-2) et Prasugrel Viatris doivent être co-administrés avec précaution (voir rubrique 4.4).

Prasugrel Viatris peut être administré de manière concomitante avec les médicaments métabolisés par les enzymes du cytochrome P450 (y compris les statines), ou les médicaments qui sont des inducteurs ou inhibiteurs des enzymes du cytochrome P450. Prasugrel Viatris peut également être administré de manière concomitante avec l'ASA, l'héparine, la digoxine, et les médicaments qui augmentent le pH gastrique, y compris les inhibiteurs de la pompe à protons et les antagonistes des récepteurs H₂. Bien que non étudié dans des études d'interaction spécifiques, le prasugrel a été co-administré dans l'étude clinique de phase III avec l'héparine de bas poids moléculaire, la bivalirudine, et les inhibiteurs aux récepteurs GP IIb/IIIa (aucune information disponible concernant le type d'inhibiteurs GP IIb/IIIa utilisé) sans preuve d'interactions indésirables cliniquement significatives.

Effets d'autres médicaments sur Prasugrel Viatris

Acide acétylsalicylique

Prasugrel Viatris doit être administré de manière concomitante avec l'acide acétylsalicylique (ASA). Même si une interaction pharmacodynamique avec l'ASA conduisant à un risque accru de saignement est possible, la démonstration de l'efficacité et de la sécurité d'emploi du prasugrel a été faite chez des patients ayant été traités de manière concomitante avec l'ASA.

Héparine

Un bolus intraveineux unique d'héparine non fractionnée (100 U/kg) n'a pas significativement modifié l'inhibition de l'agrégation plaquettaire induite par le prasugrel. De même, le prasugrel n'a pas significativement modifié l'effet de l'héparine sur les paramètres de la coagulation. Par conséquent, les deux médicaments peuvent être administrés de manière concomitante. Un risque accru de saignement est possible lorsque Prasugrel Viatris est co-administré avec de l'héparine.

Statines

L'atorvastatine (80 mg par jour) n'a pas modifié la pharmacocinétique du prasugrel et son inhibition de l'agrégation plaquettaire. Par conséquent, il n'est pas envisagé que les statines qui sont des substrats du CYP3A aient un effet sur la pharmacocinétique du prasugrel ou son inhibition de l'agrégation plaquettaire.

Médicaments qui augmentent le pH gastrique

La co-administration quotidienne de la ranitidine (un antagoniste des récepteurs H₂) ou du lansoprazole (un inhibiteur de la pompe à protons) n'a pas modifié l'ASC et le T_{max} du métabolite actif du prasugrel, mais a diminué la C_{max} de 14 % et 29 %, respectivement. Dans l'étude de phase III, le prasugrel a été administré sans prise en compte de la co-administration d'un inhibiteur de la pompe à protons ou d'un antagoniste des récepteurs H₂. L'administration de la dose de charge de 60 mg de prasugrel sans prise concomitante d'inhibiteurs de la pompe à protons peut permettre un délai d'action plus rapide.

Inhibiteurs du CYP3A

Le kéroconazole (400 mg par jour), un puissant inhibiteur sélectif du CYP3A4 et du CYP3A5, n'a pas modifié l'inhibition de l'agrégation plaquettaire induite par le prasugrel ni l'ASC et le T_{max} du métabolite actif du prasugrel, mais a diminué la C_{max} de 34 % à 46 %. Par conséquent, il n'est pas envisagé que les inhibiteurs du CYP3A tels que les antifongiques azolés, les inhibiteurs de la protéase du VIH, la clarithromycine, la tétracycline, le vérapamil, le diltiazem, l'indinavir, la ciprofloxacine et le jus de pamplemousse aient un effet significatif sur la pharmacocinétique du métabolite actif.

Inducteurs des cytochromes P450

La rifampicine (600 mg par jour), un puissant inducteur du CYP3A et du CYP2B6, et un inducteur du CYP2C9, du CYP2C19 et du CYP2C8, n'a pas significativement modifié la pharmacocinétique du prasugrel. Par conséquent, il n'est pas envisagé que les inducteurs connus du CYP3A tels que la rifampicine, la carbamazépine, et d'autres inducteurs des cytochromes P450 aient un effet significatif sur la pharmacocinétique du métabolite actif.

Morphine et autres opioïdes

Une exposition retardée et réduite aux inhibiteurs de P2Y12 par voie orale, y compris le prasugrel et son métabolite actif, a été observée chez des patients présentant un syndrome coronaire aigu, traité par la morphine. Cette interaction peut être liée à une diminution de la motilité gastro-intestinale et s'applique à d'autres opioïdes. La pertinence clinique est inconnue, mais les données indiquent une réduction potentielle de l'efficacité du prasugrel chez les patients lorsque le prasugrel est co-administré avec la morphine. Chez les patients présentant un syndrome coronaire aigu, chez lesquels l'arrêt de la morphine ne peut être envisagé et où l'inhibition rapide du P2Y12 est jugée cruciale, l'utilisation d'un inhibiteur parentéral du P2Y12 peut être envisagée.

Effets de Prasugrel Viatris sur les autres médicaments

Digoxine

Le prasugrel n'a aucun effet cliniquement significatif sur la pharmacocinétique de la digoxine.

Médicaments métabolisés par le CYP2C9

Le prasugrel n'a pas inhibé le CYP2C9, de la même façon qu'il n'a pas modifié la pharmacocinétique de la S-warfarine. Compte tenu de la possibilité de risque accru de saignement, la warfarine et Prasugrel Viatris doivent être co-administrés avec précaution (voir rubrique 4.4).

Médicaments métabolisés par le CYP2B6

Le prasugrel est un faible inhibiteur du CYP2B6. Chez le sujet sain, le prasugrel a diminué de 23 % l'exposition à l'hydroxybupropion, métabolite du bupropion médié par le CYP2B6. Cet effet est susceptible de représenter une source de préoccupation clinique uniquement lorsque le prasugrel est co-administré avec des médicaments pour lesquels le CYP2B6 est la seule voie métabolique et ayant une fenêtre thérapeutique étroite (par exemple le cyclophosphamide, l'efavirenz).

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Aucune étude clinique n'a été conduite chez la femme enceinte ou allaitante.

Grossesse

Les études chez l'animal ne mettent pas en évidence d'effet nocif direct sur la grossesse, ni sur le développement de l'embryon, ni sur celui du fœtus, ni sur le déroulement de l'accouchement ou le développement postnatal (voir rubrique 5.3). Comme les études de reproduction animale ne permettent pas toujours de prévoir la réponse humaine, Prasugrel Viatris ne doit être utilisé pendant la grossesse que si le bénéfice potentiel pour la mère justifie le risque potentiel pour le fœtus.

Allaitement

On ignore si le prasugrel est excrété dans le lait maternel humain. Les études chez l'animal ont montré que le prasugrel est excrété dans le lait maternel. L'utilisation du prasugrel pendant l'allaitement n'est pas recommandée.

Fertilité

Le prasugrel n'a pas eu d'effet sur la fertilité de rats mâles et femelles à des doses orales allant jusqu'à une exposition représentant 240 fois la dose d'entretien quotidienne recommandée chez l'homme (sur une base en mg/m²).

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Le prasugrel n'a aucun effet ou un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de tolérance

La sécurité d'emploi du prasugrel chez les patients avec un syndrome coronaire aigu traités par une ICP a été évaluée dans une étude contrôlée versus clopidogrel (TRITON) dans laquelle 6 741 patients ont été traités par prasugrel (dose de charge de 60 mg et dose d'entretien de 10 mg une fois par jour) pendant une durée médiane de 14,5 mois (5 802 patients ont été traités pendant plus de 6 mois, 4 136 patients ont été traités pendant plus d'un an). Le taux d'arrêt du médicament de l'étude dû à des événements indésirables a été de 7,2 % pour le prasugrel et de 6,3 % pour le clopidogrel. Parmi ces événements, le saignement a été l'effet indésirable conduisant le plus fréquemment à l'arrêt du traitement avec les deux médicaments à l'étude (2,5 % pour le prasugrel et 1,4 % pour le clopidogrel).

Saignement

Saignement sans rapport avec un pontage coronaire (PC)

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

Tableau 1 : Incidence des saignements sans rapport avec un PC^a (% de patients)

Événement	Tous les SCA		AI/NSTEMI		STEMI	
	Prasugrel ^b + ASA (N = 6 741)	Clopidogrel ^b + ASA (N = 6 716)	Prasugrel ^b + ASA (N = 5 001)	Clopidogrel ^b + ASA (N = 4 980)	Prasugrel ^b + ASA (N = 1 740)	Clopidogrel ^b + ASA (N = 1 736)
Saignements majeurs 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
Fatal	0,3	0,1	0,3	0,1	0,4	0,1
HIC symptomatique ^e	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

Événement	Tous les SCA		AI/NSTEMI		STEMI	
	Prasugrel ^b + ASA (N = 6 741)	Clopidogrel ^b + ASA (N = 6 716)	Prasugrel ^b + ASA (N = 5 001)	Clopidogrel ^b + ASA (N = 4 980)	Prasugrel ^b + ASA (N = 1 740)	Clopidogrel ^b + ASA (N = 1 736)
Saignements mineurs selon les critères TIMI ^f	2,4	1,9	2,3	1,6	2,7	2,6

- a Événements évalués de façon centralisée et définis par les critères du groupe de l'étude TIMI (*Thrombolysis in Myocardial Infarction*)
- b Si nécessaire, d'autres traitements habituels ont été utilisés.
- c Toute hémorragie intracrânienne ou tout saignement cliniquement patent associé à une baisse de l'hémoglobine $\geq 5 \text{ g/dL}$.
- d Les saignements engageant le pronostic vital des patients constituent une sous-série de saignement majeur selon les critères TIMI et comprennent les types mis en retrait dans les lignes en dessous. Les patients peuvent être comptabilisés dans plusieurs lignes.
- e HIC = hémorragie intracrânienne.
- f Saignement cliniquement patent associé à une baisse de l'hémoglobine $\geq 3 \text{ g/dL}$ mais $< 5 \text{ g/dL}$.

Patients ≥ 75 ans

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

Âge	Prasugrel 10 mg	Clopidogrel 75 mg
≥ 75 ans (N = 1 785)*	9,0 % (1,0 % fatal)	6,9 % (0,1 % fatal)
< 75 ans (N = 11 672)*	3,8 % (0,2 % fatal)	2,9 % (0,1 % fatal)
< 75 ans (N = 7 180)**	2,0 % (0,1 % fatal) ^a	1,3 % (0,1 % fatal)
	Prasugrel 5 mg	Clopidogrel 75 mg
≥ 75 ans (N = 2 060)**	2,6 % (0,3 % fatal)	3,0 % (0,5 % fatal)

* 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 (voir rubrique 5.1) :

a prasugrel 10 mg ; prasugrel 5 mg si patients < 60 kg

Patients < 60 kg

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

Poids	Prasugrel 10 mg	Clopidogrel 75 mg
< 60 kg (N = 664)*	10,1 % (0 % fatal)	6,5 % (0,3 % fatal)
≥ 60 kg (N = 12 672)*	4,2 % (0,3 % fatal)	3,3 % (0,1 % fatal)
≥ 60 kg (N = 7 845)**	2,2 % (0,2 % fatal) ^a	1,6 % (0,2 % fatal)
	Prasugrel 5 mg	Clopidogrel 75 mg
< 60 kg (N = 1 391)**	1,4 % (0,1 % fatal)	2,2 % (0,3 % fatal)

* 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 (voir rubrique 5.1) :

a prasugrel 10 mg ; prasugrel 5 mg si patients ≥ 75 ans

Patients ≥ 60 kg et < 75 ans

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

Saignement en rapport avec un PC

Dans l'étude de phase III, 437 patients ont subi un PC au cours de l'étude. Parmi ces patients, les taux de saignement majeur ou mineur selon les critères TIMI, en rapport avec un PC, ont été de 14,1 % dans le groupe prasugrel et de 4,5 % dans le groupe clopidogrel. Le risque majoré d'événements hémorragiques chez les sujets traités par prasugrel a persisté jusqu'à 7 jours après la dernière dose du médicament de l'étude. Pour les patients ayant reçu leur thiénopyridine dans les 3 jours précédent le PC, les fréquences de saignement majeur ou mineur selon les critères TIMI ont été de 26,7 % (12 des 45 patients) dans le groupe prasugrel, contre 5,0 % (3 des 60 patients) dans le groupe clopidogrel. Pour les patients ayant reçu leur dernière dose de thiénopyridine dans les 4 à 7 jours précédent le PC, les fréquences ont été réduites à 11,3 % (9 des 80 patients) dans le groupe prasugrel et à 3,4 % (3 des 89 patients) dans le groupe clopidogrel. Au-delà de 7 jours après l'arrêt du médicament, les taux observés de saignement en rapport avec un PC ont été similaires entre les groupes de traitement (voir rubrique 4.4).

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, les patients recevant une dose de charge de 30 mg dès le diagnostic, 4 heures en moyenne avant la coronarographie suivie d'une dose de charge de 30 mg au moment de l'ICP, ont présenté une majoration du risque de saignement non lié à un PC, et sans bénéfice additionnel, comparé aux patients recevant une dose de charge de 60 mg au moment de l'ICP (voir rubriques 4.2 et 4.4). Les taux de saignement selon les critères TIMI sans rapport avec un PC dans les 7 jours étaient les suivants pour les patients :

Réaction indésirable	Prasugrel avant la coronarographie ^a (n = 2 037) %	Prasugrel au moment de l'ICP ^a (N = 1 996) %
Saignements majeurs selon les critères 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
Nécessitant des inotropes	0,3	0,2
Nécessitant une intervention chirurgicale	0,4	0,1
Nécessitant une transfusion (≥ 4 unités)	0,3	0,1
Saignements mineurs selon les critères TIMI ^e	1,7	0,6

a Si nécessaire, d'autres traitements habituels ont été utilisés. Le protocole de l'essai clinique prévoyait que tous les patients reçoivent de l'aspirine et une dose quotidienne d'entretien de prasugrel.

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

c Les saignements engageant le pronostic vital des patients correspondent à un sous-ensemble de saignements majeurs selon les critères TIMI et comprennent les types mis en retrait dans les lignes en dessous. Les patients peuvent être comptabilisés dans plusieurs lignes.

d HIC = hémorragie intracrânienne.

e Saignement cliniquement patent associé à une baisse de l'hémoglobine ≥ 3 g/dL mais < 5 g/dL.

Tableau répertoriant les effets indésirables

Le tableau 2 résume les effets indésirables hémorragiques et non hémorragiques issus de l'étude TRITON, ou de la notification spontanée, classés par fréquence et classes de systèmes d'organes. Les fréquences sont définies de la manière suivante :

Très fréquent ($\geq 1/10$) ; fréquent ($\geq 1/100$ à $< 1/10$) ; peu fréquent ($\geq 1/1\,000$ à $< 1/100$) ; rare ($\geq 1/10\,000$ à $< 1/1\,000$) ; très rare ($< 1/10\,000$) ; fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Tableau 2 : Effets indésirables hémorragiques et non hémorragiques

Classe de systèmes d'organes	Fréquents	Peu fréquent	Rare	Fréquence indéterminée
<i>Affections hématologiques et du système lymphatique</i>	Anémie		Thrombocytopenie	Purpura thrombocytopénique thrombotique (PTT) – voir rubrique 4.4
<i>Affections du système immunitaire</i>		Hypersensibilité incluant angioœdème		
<i>Affections oculaires</i>		Hémorragie oculaire		
<i>Affections vasculaires</i>	Hématome			
<i>Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales</i>	Épistaxis	Hémoptysie		
<i>Affections gastro-intestinales</i>	Hémorragie gastro-intestinale	Hémorragie rétropéritonéale Hémorragie rectale Hématochézie Saignement gingival		
<i>Affections de la peau et du tissu sous-cutané</i>	Éruption cutanée Ecchymose			
<i>Affections du rein et des voies urinaires</i>	Hématurie			
<i>Affections générales et anomalies au site d'administration</i>	Hématome au site de ponction vasculaire Hémorragie au site de ponction			
<i>Lésions, intoxications et complications liées aux procédures</i>	Contusion	Hémorragie post-procédurale	Hématome sous-cutané	

Chez les patients avec ou sans antécédent d'AIT ou d'AVC, l'incidence d'accident vasculaire cérébral dans l'étude de phase III a été la suivante (voir rubrique 4.4) :

Antécédent d'AIT ou d'AVC	Prasugrel	Clopidogrel
Oui (N = 518)	6,5 % (2,3 % HIC*)	1,2 % (0 % HIC*)
Non (N = 13 090)	0,9 % (0,2 % HIC*)	1,0 % (0,3 % HIC*)

* *HIC = hémorragie intracrânienne.*

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration – voir [Annexe V](#).

4.9 Surdosage

Un surdosage de Prasugrel Viatris peut entraîner un temps de saignement prolongé et des complications hémorragiques ultérieures. Il n'existe aucune donnée sur la neutralisation de l'effet pharmacologique du prasugrel ; toutefois, si une correction rapide du temps de saignement prolongé est nécessaire, une transfusion de plaquettes et/ou d'autres produits sanguins peut être envisagée.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : agents inhibiteurs de l'agrégation plaquetttaire à l'exclusion de l'héparine, code ATC : B01AC22.

Mécanisme d'action / Effets pharmacodynamiques

Le prasugrel est un inhibiteur de l'activation et de l'agrégation plaquettaires par l'intermédiaire de la liaison irréversible de son métabolite actif aux récepteurs à l'ADP de type P2Y12 sur les plaquettes. Étant donné que les plaquettes participent à l'apparition et/ou à l'évolution des complications thrombotiques de la maladie athérosclérotique, l'inhibition de la fonction plaquetttaire peut permettre de réduire le taux d'événements cardiovasculaires tels que le décès, l'infarctus du myocarde ou l'accident vasculaire cérébral.

Après une dose de charge de 60 mg de prasugrel, l'inhibition de l'agrégation plaquetttaire induite par l'ADP se produit à 15 minutes avec 5 µM d'ADP et à 30 minutes avec 20 µM d'ADP. L'inhibition maximale par le prasugrel de l'agrégation plaquetttaire induite par l'ADP est de 83 % avec 5 µM d'ADP et de 79 % avec 20 µM d'ADP, avec dans les deux cas 89 % des sujets sains et des patients avec une athérosclérose stable atteignant au moins 50 % d'inhibition de l'agrégation plaquetttaire en 1 heure. L'inhibition de l'agrégation plaquetttaire induite par le prasugrel démontre une faible variabilité inter-sujets (9 %) et intra-sujets (12 %) aussi bien avec 5 µM que 20 µM d'ADP. À l'état d'équilibre, l'inhibition moyenne de l'agrégation plaquetttaire a été de 74 % et de 69 % respectivement pour 5 µM d'ADP et 20 µM d'ADP, et a été atteinte après 3 à 5 jours d'administration de la dose d'entretien de 10 mg de prasugrel précédée d'une dose de charge de 60 mg. Plus de 98 % des sujets avaient une inhibition de l'agrégation plaquetttaire ≥ 20 % durant l'administration de la dose d'entretien.

Après traitement, l'agrégation plaquetttaire est progressivement revenue aux valeurs initiales, dans les 7 à 9 jours suivant l'administration d'une dose de charge unique de 60 mg de prasugrel et dans les 5 jours suivant l'arrêt de la dose d'entretien à l'état d'équilibre.

Données sur le switch thérapeutique

Après l'administration de 75 mg de clopidogrel une fois par jour pendant 10 jours, 40 sujets sains sont passés à une dose de 10 mg de prasugrel une fois par jour avec ou sans dose de charge de 60 mg. Une inhibition de l'agrégation plaquettaire similaire ou plus élevée a été observée avec le prasugrel. Le passage direct à la dose de charge de 60 mg a entraîné le délai le plus rapide d'obtention d'une inhibition plaquettaire plus élevée. Après l'administration d'une dose de charge de 900 mg de clopidogrel (avec de l'acide acétylsalicylique), 56 sujets avec un SCA ont été traités pendant 14 jours avec 10 mg de prasugrel une fois par jour ou 150 mg de clopidogrel une fois par jour, et sont ensuite passés à l'autre traitement de 150 mg de clopidogrel ou de 10 mg de prasugrel pendant 14 jours supplémentaires. Une inhibition de l'agrégation plaquettaire plus élevée a été observée chez les patients passés à la dose de 10 mg de prasugrel par comparaison avec ceux traités par 150 mg de clopidogrel. Dans une étude sur 276 patients présentant un SCA pris en charge par une intervention coronaire percutanée, le passage d'une dose de charge de 600 mg de clopidogrel ou placebo administrée lors de l'arrivée à l'hôpital avant la coronarographie, à une dose de charge de 60 mg de prasugrel administrée au moment de l'intervention coronarienne percutanée, a entraîné de façon similaire une augmentation de l'inhibition de l'agrégation plaquettaire pendant les 72 heures de la durée de l'étude.

Efficacité et sécurité cliniques

Syndrome Coronaire Aigu (SCA)

L'étude de phase III TRITON a comparé le prasugrel au clopidogrel, tous deux co-administrés avec l'acide acétylsalicylique et d'autres traitements habituels. L'essai TRITON était une étude internationale, multicentrique, randomisée, en double aveugle et en groupes parallèles portant sur 13 608 patients. Les patients présentaient un syndrome coronaire aigu, un angor instable (AI) ou un infarctus du myocarde sans sus-décalage du segment ST (NSTEMI) à risque modéré à élevé, ou un infarctus du myocarde avec sus-décalage du segment ST (STEMI) et ont été pris en charge par une intervention coronaire percutanée.

Les patients avec un AI/NSTEMI dans les 72 heures suivant l'apparition des symptômes ou un STEMI entre 12 heures et 14 jours suivant l'apparition des symptômes ont été randomisés après prise de connaissance de l'anatomie coronaire. Les patients présentant un STEMI dans les 12 heures suivant l'apparition des symptômes et devant être traités par ICP primaire pouvaient être randomisés sans connaissance de l'anatomie coronaire. Pour tous les patients, la dose de charge pouvait être administrée à tout moment entre la randomisation et 1 heure après la sortie de la salle de cathétérisme.

Les patients randomisés pour recevoir le prasugrel (dose de charge de 60 mg suivie d'une dose de 10 mg une fois par jour) ou le clopidogrel (dose de charge de 300 mg suivie d'une dose de 75 mg une fois par jour) ont été traités pendant une durée médiane de 14,5 mois (durée maximale de 15 mois avec un minimum de 6 mois de suivi). Ils ont également reçu de l'acide acétylsalicylique (75 mg à 325 mg une fois par jour). L'utilisation de toute thiénopyridine dans les 5 jours précédant l'inclusion était un critère d'exclusion. D'autres traitements, tels que l'héparine et les inhibiteurs des récepteurs GP IIb/IIIa, ont été administrés selon la décision individuelle du médecin. Environ 40 % des patients (dans chacun des groupes de traitement) ont reçu des inhibiteurs aux récepteurs GP IIb/IIIa en soutien à l'ICP (aucune information disponible concernant le type d'inhibiteurs aux récepteurs GP IIb/IIIa utilisé). Environ 98 % des patients (dans chacun des groupes de traitement) ont reçu des antithrombines (héparine, héparine de bas poids moléculaire, bivalirudine ou un autre agent) directement en complément de l'ICP.

Le critère principal d'évaluation de l'essai a été le délai de survenue d'un premier événement, incluant décès cardiovasculaire (CV), infarctus du myocarde non fatal (IDM) ou accident vasculaire cérébral non fatal (AVC). L'analyse du critère composite d'évaluation dans la population globale des SCA (cohortes AI/NSTEMI et STEMI combinées) dépendait de la démonstration préalable de la supériorité statistique du prasugrel par comparaison au clopidogrel dans la cohorte AI/NSTEMI ($p < 0,05$).

Population globale des SCA

Le prasugrel a montré une efficacité supérieure à celle du clopidogrel en matière de réduction des événements du critère principal composite d'évaluation ainsi que des événements des critères secondaires pré-spécifiés, dont la thrombose de stent (voir le Tableau 3). Le bénéfice du prasugrel a été évident dans les 3 premiers jours et a persisté jusqu'à la fin de l'étude. Cette supériorité en termes d'efficacité s'est accompagnée d'une augmentation des saignements majeurs (voir rubriques 4.4 et 4.8). La population de l'étude était composée de 92 % de patients caucasiens, de 26 % de femmes et de 39 % de patients ≥ 65 ans. Les bénéfices associés au prasugrel ont été indépendants de l'utilisation d'autres traitements cardiovasculaires en aigu ou à long terme, incluant l'héparine/l'héparine de bas poids moléculaire, la bivalirudine, les inhibiteurs aux récepteurs GP IIb/IIIa en administration intraveineuse, les hypolipémiants, les bêtabloquants, et les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine. L'efficacité du prasugrel a été indépendante de la dose d'acide acétylsalicylique (75 mg à 325 mg une fois par jour). L'utilisation d'anticoagulants oraux, d'antiplaquettaires en sus de ceux prévus dans l'étude et d'AINS en chronique n'a pas été autorisée dans l'étude TRITON. Dans la population globale des SCA, le prasugrel a été associé à une incidence plus faible de décès CV, d'IDM non fatal ou d'accident vasculaire cérébral non fatal en comparaison au clopidogrel, indépendamment des caractéristiques initiales telles que l'âge, le sexe, le poids, la région géographique, l'utilisation d'inhibiteurs aux récepteurs GP IIb/IIIa et le type de stent. Le bénéfice a été principalement lié à une diminution significative du taux d'IDM non fatal (voir le Tableau 3). Les sujets diabétiques ont présenté des réductions significatives du critère principal composite et de tous les critères secondaires composites.

Le bénéfice observé du prasugrel chez les patients ≥ 75 ans a été inférieur à celui observé chez les patients < 75 ans. Les patients ≥ 75 ans ont présenté un risque accru de saignement, y compris fatal (voir rubriques 4.2, 4.4 et 4.8). Parmi les patients ≥ 75 ans, les populations ayant tiré le plus grand bénéfice de prasugrel incluaient les diabétiques, les STEMI, les patients avec un risque plus élevé de thromboses de stent ou d'événements récurrents.

Les patients ayant un antécédent d'AIT ou d'accident vasculaire cérébral ischémique remontant à plus de 3 mois avant le traitement par prasugrel n'ont pas présenté de réduction du critère principal composite.

Tableau 3 : Patients présentant des événements des critères d'évaluation de l'analyse primaire de l'essai TRITON

Événements des critères d'évaluation	Prasugrel + ASA	Clopidogrel +ASA	Hazard Ratio (HR) (IC à 95 %)	Valeur p
Tous les SCA	(N = 6 813) %	(N = 6 795) %		
Événements du critère principal composite				
Décès cardiovasculaire (CV), IDM non fatal, ou AVC non fatal	9,4	11,5	0,812 (0,732 ; 0,902)	< 0,001
Événements de chaque composant du critère principal composite				
Décès CV	2,0	2,2	0,886 (0,701 à 1,118)	0,307
IDM non fatal	7,0	9,1	0,757 (0,672 ; 0,853)	< 0,001
AVC non fatal	0,9	0,9	1,016 (0,712 ; 1,451)	0,930

Événements du critère principal composite AI/NSTEMI	(N = 5 044) %	(N = 5 030) %		
Décès CV, IDM non fatal ou AVC non fatal	9,3	11,2	0,820 (0,726 ; 0,927)	0,002
Décès CV	1,8	1,8	0,979 (0,732 ; 1,309)	0,885
IDM non fatal	7,1	9,2	0,761 (0,663 ; 0,873)	< 0,001
AVC non fatal	0,8	0,8	0,979 (0,633 ; 1,513)	0,922
Événements du critère principal composite STEMI	(N = 1 769) %	(N = 1 765) %		
Décès CV, IDM non fatal ou AVC non fatal	9,8	12,2	0,793 (0,649 ; 0,968)	0,019
Décès CV	2,4	3,3	0,738 (0,497 ; 1,094)	0,129
IDM non fatal	6,7	8,8	0,746 (0,588 ; 0,948)	0,016
AVC non fatal	1,2	1,1	1,097 (0,590 ; 2,040)	0,770

Dans la population globale des SCA, l'analyse de chacun des critères secondaires a montré un bénéfice significatif ($p < 0,001$) pour le prasugrel comparé au clopidogrel. Ceux-ci incluaient : la thrombose de stent certaine ou probable à la fin de l'étude (0,9 % vs 1,8 % ; HR 0,498 ; IC 0,364 – 0,683) ; décès CV, IDM non fatal, ou revascularisation en urgence à 30 jours (5,9 % vs 7,4 % ; HR 0,784 ; IC 0,688 – 0,894) ; décès toutes causes, IDM non fatal, ou AVC non fatal jusqu'à la fin de l'étude (10,2 % vs 12,1 % ; RR 0,831 ; IC 0,751 – 0,919) ; décès CV, IDM non fatal, AVC non fatal ou réhospitalisation pour un événement ischémique cardiaque sur toute la durée de l'étude (11,7 % vs 13,8 % ; HR 0,838 ; IC 0,762 – 0,921). L'analyse des décès toutes causes n'a pas montré de différence significative entre prasugrel et clopidogrel dans la population globale des SCA (2,76 % vs 2,90 %), dans la population AI/NSTEMI (2,58 % vs 2,41 %) et dans la population STEMI (3,28 % vs 4,31 %).

Le prasugrel a été associé à une réduction de 50 % des thromboses de stent sur toute la période de suivi de 15 mois. La réduction des thromboses de stent avec le prasugrel a été observée dès le début du traitement ainsi qu'au-delà de 30 jours aussi bien pour les stents métalliques nus que pour les stents actifs.

Dans une analyse portant sur les patients ayant survécu à un événement ischémique, le prasugrel a été associé à une réduction de l'incidence d'événements ultérieurs du critère principal (7,8 % pour le prasugrel vs 11,9 % pour le clopidogrel). Bien que le taux de saignement ait été augmenté avec le prasugrel, une analyse du critère composite incluant décès toutes causes, infarctus du myocarde non fatal, accident vasculaire cérébral non fatal et saignement majeur selon les critères TIMI non liés à un pontage coronaire, a été en faveur du prasugrel comparé au clopidogrel (Hazard ratio, 0,87 ; IC à 95 %, 0,79 à 0,95 ; $p = 0,004$). Dans l'essai TRITON, pour 1 000 patients traités par prasugrel en comparaison à un traitement par le clopidogrel, 22 infarctus du myocarde ont été évités, et 5 saignements majeurs supplémentaires selon les critères TIMI non liés à un pontage coronaire ont été observés.

Les résultats d'une étude pharmacodynamique/pharmacogénomique chez 720 patients asiatiques présentant un syndrome coronaire aigu pris en charge par une intervention coronaire percutanée ont

montré que des niveaux plus élevés d'inhibition plaquettaire sont atteints sous prasugrel comparé au clopidogrel, et que le schéma posologique 60 mg de prasugrel en dose de charge/10 mg de prasugrel en dose d'entretien est approprié chez les patients asiatiques d'au moins 60 kg et âgés de moins de 75 ans (voir rubrique 4.2).

Dans une étude de 30 mois (TRILOGY-ACS) incluant 9 326 patients présentant un SCA AI/NSTEMI pris en charge médicalement sans revascularisation (indication hors AMM), le prasugrel n'a pas significativement réduit la fréquence du critère composite d'évaluation comprenant les décès cardiovasculaires (CV), infarctus du myocarde non fatal (IDM) ou accident vasculaire cérébral non fatal (AVC), comparativement au clopidogrel. L'incidence des saignements majeurs selon les critères TIMI (incluant saignements fatals ou engageant le pronostic vital et hémorragie intracrânienne) a été similaire chez les patients traités par prasugrel et chez les patients traités par clopidogrel. Les patients ≥ 75 ans ou ceux de moins de 60 kg ($n = 3 022$) ont été randomisés à 5 mg de prasugrel. Comme pour les patients < 75 ans et ≥ 60 kg traités par 10 mg de prasugrel, il n'y a pas eu de différence en termes d'événements cardiovasculaires chez les patients traités par 5 mg de prasugrel et les patients traités par 75 mg de clopidogrel. L'incidence des saignements majeurs était similaire chez les patients traités par 5 mg de prasugrel et ceux traités par 75 mg de clopidogrel. Une dose de prasugrel à 5 mg a induit un effet antiplaquettaire supérieur à celui d'une dose de clopidogrel à 75 mg. Le prasugrel doit être utilisé avec précaution chez les patients ≥ 75 ans et chez les patients pesant < 60 kg (voir rubriques 4.2, 4.4 et 4.8).

Dans une étude de 30 jours (ACCOAST) incluant 4 033 patients présentant un NSTEMI avec une troponine élevée et pour lesquels une coronarographie suivie d'une ICP était prévue dans les 2 à 48 heures après randomisation, les patients ayant reçu une dose de charge de 30 mg de prasugrel dès le diagnostic, 4 heures en moyenne avant la coronarographie suivie d'une dose de charge de 30 mg au moment de l'ICP ($n = 2 037$) ont présenté une majoration du risque de saignement non lié à un PC, et sans bénéfice additionnel, comparé aux patients recevant une dose de charge de 60 mg au moment de l'ICP ($n = 1 996$). De plus, comparée aux patients recevant la dose de charge totale de prasugrel au moment de l'ICP, la fréquence du critère d'évaluation composite comprenant décès d'origine cardiovasculaire (CV), infarctus du myocarde (IDM), accident vasculaire cérébral (AVC), revascularisation en urgence (RU), ou utilisation en urgence d'inhibiteurs de la glycoprotéine (GP)IIb/IIIa dans les 7 jours suivant la randomisation n'a pas été significativement réduite chez les patients recevant du prasugrel dès le diagnostic, avant la coronarographie. Par ailleurs, le taux de saignements majeurs selon les critères TIMI (incluant les saignements avec et sans rapport avec un PC) survenant dans les 7 jours suivant la randomisation chez tous les sujets traités était significativement plus élevé chez les sujets recevant du prasugrel dès le diagnostic avant la coronarographie par rapport aux patients recevant la dose de charge totale de prasugrel au moment de l'ICP. Par conséquent, chez les patients avec un 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 rubriques 4.2, 4.4 et 4.8)

Population pédiatrique

Lors d'une étude de phase III, étude TADO, l'utilisation du prasugrel ($n = 171$) a été évaluée vs placebo ($n = 170$), chez des patients âgés de 2 à moins de 18 ans atteints d'anémie falciforme, dans la réduction des crises vaso-occlusives. L'étude n'a atteint aucun des critères d'évaluation principaux ou secondaires. Globalement, aucune nouvelle donnée de tolérance n'a été identifiée pour le prasugrel en monothérapie dans cette population de patients. »

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Le prasugrel est un promédicament rapidement métabolisé *in vivo* en un métabolite actif et en métabolites inactifs. L'exposition au métabolite actif (ASC) présente une variabilité modérée à faible inter-sujets (27 %) et intra-sujet (19 %). Les données pharmacocinétiques du prasugrel sont similaires chez les sujets sains, les patients présentant une athérosclérose stable et les patients traités par intervention coronaire percutanée.

Absorption

L'absorption et le métabolisme du prasugrel sont rapides, avec le pic de concentration plasmatique (C_{max}) du métabolite actif atteint en approximativement 30 minutes. L'exposition au métabolite actif (ASC) augmente proportionnellement à la dose dans l'intervalle de doses thérapeutiques. Dans une étude de sujets sains, l'ASC du métabolite actif n'a pas été affectée par un repas riche en graisses et en calories, mais la C_{max} a diminué de 49 % et le délai pour atteindre la C_{max} (T_{max}) est passé de 0,5 à 1,5 heure. Le prasugrel a été administré sans tenir compte de la prise alimentaire dans l'essai TRITON. Par conséquent, le prasugrel peut être administré sans tenir compte de la prise alimentaire ; néanmoins, l'administration de la dose de charge de prasugrel à jeun peut permettre un délai d'action plus rapide (voir rubrique 4.2).

Distribution

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

Biotransformation

Le prasugrel n'est pas détecté dans le plasma après son administration orale. Il est rapidement hydrolysé dans l'intestin en une thiolactone, qui est ensuite transformée en métabolite actif par une seule étape de métabolisme du cytochrome P450, principalement par le CYP3A4 et le CYP2B6 et dans une moindre mesure par le CYP2C9 et le CYP2C19. Le métabolite actif est également métabolisé en deux composés inactifs par S-méthylation ou conjugaison à la cystéine.

Chez les sujets sains, les patients présentant une athérosclérose stable et les patients avec un SCA recevant du prasugrel, il n'y a eu aucun effet pertinent de la variation génétique du CYP3A5, du CYP2B6, du CYP2C9, ou du CYP2C19 sur la pharmacocinétique du prasugrel ou son inhibition de l'agrégation plaquettaire.

Élimination

Approximativement 68 % de la dose de prasugrel est excrétée dans l'urine et 27 % dans les fèces, sous forme de métabolites inactifs. La demi-vie d'élimination du métabolite actif est d'environ 7,4 heures (intervalle de 2 à 15 heures).

Pharmacocinétique dans des populations particulières

Sujets âgés

Dans une étude réalisée chez des sujets sains âgés de 20 à 80 ans, l'âge n'a eu aucun effet significatif sur la pharmacocinétique du prasugrel ou sur son inhibition de l'agrégation plaquettaire. Dans la vaste étude de phase III, l'exposition estimée moyenne (ASC) du métabolite actif a été de 19 % supérieure chez les patients très âgés (≥ 75 ans) comparée à celle des patients < 75 ans. Le prasugrel doit être utilisé avec précaution chez les patients ≥ 75 ans en raison du risque potentiel de saignement dans cette population (voir rubriques 4.2 et 4.4). Dans une étude chez les patients présentant une athérosclérose stable, l'ASC moyenne du métabolite actif chez les patients ≥ 75 ans prenant une dose de 5 mg de prasugrel correspondait à environ la moitié de l'ASC des patients < 65 ans prenant une dose de 10 mg de prasugrel, et l'activité antiplaquettaire à une dose de 5 mg était réduite, mais non- inférieure, en comparaison à une dose de 10 mg.

Insuffisance hépatique

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire pour les patients présentant une insuffisance hépatique légère à modérée (classe A et B de Child-Pugh). La pharmacocinétique du prasugrel et son inhibition de l'agrégation plaquettaire sont similaires chez les sujets avec une insuffisance hépatique légère à modérée comparées à celles des sujets sains. La pharmacocinétique et la pharmacodynamique du prasugrel chez les patients avec une insuffisance hépatique sévère n'ont pas été étudiées. Le prasugrel ne doit pas être utilisé chez les patients avec une insuffisance hépatique sévère (voir rubrique 4. 3).

Insuffisance rénale

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients avec une insuffisance rénale, y compris les patients avec une insuffisance rénale terminale. La pharmacocinétique du prasugrel et son inhibition de l'agrégation plaquettaire sont similaires chez les patients avec une insuffisance rénale modérée (DFG $30 < 50$ mL/min/1,73 m 2) et chez les sujets sains. L'inhibition de l'agrégation plaquettaire induite par le prasugrel a également été similaire chez les patients atteints d'insuffisance rénale terminale nécessitant une hémodialyse comparée à celle des sujets sains, même si la C_{max} et l'ASC du métabolite actif ont diminué de 51 % et de 42 %, respectivement, chez les patients en insuffisance rénale terminale.

Poids

L'exposition moyenne (ASC) du métabolite actif du prasugrel est environ 30 à 40 % plus élevée chez les sujets sains et les patients < 60 kg par rapport à ceux ≥ 60 kg. Le prasugrel doit être utilisé avec précaution chez les patients pesant < 60 kg en raison du risque potentiel de saignement dans cette population (voir rubrique 4.4). Dans une étude chez les patients présentant une athérosclérose stable, l'ASC moyenne du métabolite actif chez les patients pesant < 60 kg prenant une dose de 5 mg de prasugrel était 38 % plus basse que chez les patients ≥ 60 kg prenant une dose de 10 mg de prasugrel, et l'activité antiplaquettaire à une dose de 5 mg était similaire à l'activité antiplaquettaire à une dose de 10 mg.

Origine ethnique

Dans des études de pharmacologie clinique, après ajustement sur le poids, l'ASC du métabolite actif a été d'environ 19 % plus élevée chez les sujets chinois, japonais et coréens comparée à celle des caucasiens, essentiellement en raison d'une exposition plus élevée chez des sujets asiatiques < 60 kg. Il n'y a aucune différence d'exposition entre les sujets chinois, japonais ou coréens. L'exposition chez les sujets d'origine africaine et hispanique est comparable à celle des caucasiens. Aucun ajustement de la dose n'est recommandé sur la base de l'appartenance ethnique seule.

Sexe

Chez les sujets sains et les patients, la pharmacocinétique du prasugrel est similaire chez les hommes et chez les femmes.

Population pédiatrique

La pharmacocinétique et la pharmacodynamique du prasugrel n'ont pas été évaluées dans une population pédiatrique (voir rubrique 4.2).

5.3 Données de sécurité préclinique

Les données précliniques ne révèlent aucun risque spécifique pour l'homme sur la base des études conventionnelles de pharmacologie de sécurité d'emploi, de toxicité à doses répétées, de génotoxicité, de potentiel carcinogène, ou de toxicité pour la reproduction. Des effets ont été observés chez l'animal uniquement à des expositions considérées comme suffisamment supérieures à l'exposition maximale observée chez l'homme, et ont peu de signification clinique.

Les études toxicologiques sur le développement embryo-fœtal conduites chez le rat et le lapin n'ont montré aucune preuve de malformations dues au prasugrel. À une dose très élevée (> 240 fois la dose d'entretien quotidienne recommandée chez l'homme sur une base en mg/m 2) qui a entraîné des effets sur le poids maternel et/ou la consommation de nourriture, une légère baisse du poids du fœtus a été mise en évidence (par rapport à des témoins). Dans des études pré et post-natales conduites chez le rat, le traitement maternel n'a eu aucun effet sur le développement comportemental ou reproducteur des descendants à des doses allant jusqu'à une exposition correspondant à 240 fois la dose d'entretien quotidienne recommandée chez l'homme (sur une base en mg/m 2).

Aucune tumeur attribuable au composant n'a été observée dans une étude de 2 ans chez le rat avec des expositions au prasugrel jusqu'à des doses supérieures à 75 fois les expositions thérapeutiques recommandées chez l'homme (d'après les expositions plasmatiques au métabolite actif et aux principaux métabolites circulants). Une incidence accrue de tumeurs (adénomes hépatocellulaires) a

été enregistrée chez des souris exposées pendant 2 ans à des doses élevées (> 75 fois l'exposition humaine), mais elle a été considérée secondaire à l'induction d'enzymes provoquée par le prasugrel. L'association spécifique aux rongeurs de tumeurs hépatiques et de l'induction d'enzymes provoquée par le médicament est bien documentée dans la littérature. L'augmentation des tumeurs hépatiques avec l'administration du prasugrel chez la souris n'est pas considérée comme un risque pertinent chez l'homme.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Comprimé nu

Cellulose microcristalline
Mannitol
Crosovidone
Silice colloïdale anhydre
Stéarate de magnésium

Pellage

Alcool polyvinyle
Talc
Dioxyde de titane (E171)
Glycérol monocaprylocaprate
Laurylsulfate de sodium
Oxyde de fer jaune (E172)
Laque aluminique jaune orangé FCF (E110) [*Prasugrel Viatris 10 mg uniquement*]
Oxyde de fer rouge (E172) [*Prasugrel Viatris 10 mg uniquement*]

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

2 ans.

6.4 Précautions particulières de conservation

Prasugrel Viatris 5 mg

À conserver à une température ne dépassant pas 30 °C. À conserver dans l'emballage d'origine, à l'abri de l'humidité.

Prasugrel Viatris 10 mg

Flacon PEHD

À conserver à une température ne dépassant pas 25 °C. À conserver dans l'emballage d'origine, à l'abri de l'humidité.

Plaquette

À conserver à une température ne dépassant pas 30 °C. À conserver dans l'emballage d'origine, à l'abri de l'humidité.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Prasugrel Viatris 5 mg

Flacon PEHD

Flacon de PEHD blanc opaque fermé par un bouchon à vis blanc opaque en polypropylène à revêtement en aluminium pour scellage par induction. Chaque flacon contient un déshydratant portant la mention « NE PAS INGÉRER » et 28 ou 30 comprimés pelliculés.

Chaque boîte contient 1 flacon.

Plaquette

Boîte contenant 28, 30, 84 or 98 comprimé pelliculé sous plaquette (OPA/Aluminium/PE/Dessiccat/PE- Aluminium).

Prasugrel Viatris 10 mg

Flacon PEHD

Flacon de PEHD blanc opaque fermé par un bouchon à vis blanc opaque en polypropylène à revêtement en aluminium pour scellage par induction. Chaque flacon contient un déshydratant portant la mention « NE PAS INGÉRER » et 28 ou 30 comprimés pelliculés.

Chaque boîte contient 1 flacon.

Plaquette

Boîte contenant 28, 30, 84, 90 or 98 comprimé pelliculé sous plaquette (OPA/Aluminium/PE/Dessiccat/PE- Aluminium).

Boîte contenant 30 x 1 or 90 x 1 comprimé pelliculé sous plaquette unitaire pré découpée (OPA/Aluminium/PE/Dessiccat/PE- Aluminium).

6.6 Précautions particulières d'élimination

Pas d'exigences particulières.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Viatris Limited, Damastown Industrial Park, Mulhuddart, Dublin 15
DUBLIN, Irlande

8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Prasugrel Viatris 5 mg

EU/1/18/1273/001
EU/1/18/1273/003
EU/1/18/1273/005
EU/1/18/1273/006
EU/1/18/1273/007
EU/1/18/1273/008

Prasugrel Viatris 10 mg

EU/1/18/1273/002
EU/1/18/1273/004
EU/1/18/1273/009
EU/1/18/1273/010
EU/1/18/1273/011

EU/1/18/1273/012

EU/1/18/1273/013

EU/1/18/1273/014

EU/1/18/1273/015

**9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE
L'AUTORISATION**

Date de première autorisation: 16 Mai 2018

Date du dernier renouvellement : 20 Mars 2023

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments

Médicaments, <http://www.ema.europa.eu>.

ANNEXE II

- A. FABRICANT(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBÉRATION DES LOTS**
- B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION**
- C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**
- D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT**

A. FABRICANT(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBÉRATION DES LOTS

Nom et adresse du (des) fabricant(s) responsable(s) de la libération des lots

Mylan Hungary Kft./Mylan Hungary Ltd.
Mylan utca 1
2900 Komárom
Hongrie

Le nom et l'adresse du fabricant responsable de la libération du lot concerné doivent figurer sur la notice du médicament.

B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION

Médicament soumis à prescription médicale.

C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

- Rapports périodiques actualisés de sécurité (PSURs)**

Les exigences relatives à la soumission des PSURs pour ce médicament sont définies dans la liste des dates de référence pour l'Union (liste EURD) prévue à l'article 107 quater, paragraphe 7, de la directive 2001/83/CE et ses actualisations publiées sur le portail web européen des médicaments.

D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT

- Plan de Gestion des Risques (PGR)**

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché réalisera les activités et interventions requises décrites dans le PGR adopté et présenté dans le Module 1.8.2 de l'autorisation de mise sur le marché, ainsi que toutes actualisations ultérieures adoptées du PGR.

De plus, un PGR actualisé doit être soumis :

- à la demande de l'Agence européenne des médicaments ;
- dès lors que le système de gestion des risques est modifié, notamment en cas de réception de nouvelles informations pouvant entraîner un changement significatif du profil bénéfice/risque, ou lorsqu'une étape importante (pharmacovigilance ou réduction du risque) est franchie.

ANNEXE III
ÉTIQUETAGE ET NOTICE

A. ÉTIQUETAGE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR ET SUR LE CONDITIONNEMENT PRIMAIRE

ÉTIQUETTE DE LA BOÎTE ET DU FLACON DE COMPRIMÉS PELLICULÉS DOSÉS À 5 MG

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Prasugrel Viatris 5 mg, comprimé pelliculé
prasugrel

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque comprimé contient du bésilate de prasugrel équivalent à 5 mg de prasugrel.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Comprimé pelliculé

28 comprimés pelliculés
30 comprimés pelliculés

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.

Voie orale.

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

À conserver à une température ne dépassant pas 30 °C. À conserver dans l'emballage d'origine, à l'abri de l'humidité.

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU**11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

emballage uniquement:

Viatris Limited, Damastown Industrial Park, Mulhuddart, Dublin 15, DUBLIN, Irlande

flacon uniquement:

Viatris Limited

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/18/1273/001

EU/1/18/1273/003

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE**15. INDICATIONS D'UTILISATION****16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

emballage uniquement:

Prasugrel Viatris 5 mg

17. IDENTIFIANT UNIQUE – CODE-BARRES 2D

emballage uniquement :

Code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE – DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

emballage uniquement :

PC :

SN :

NN :

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR**ÉTIQUETTE DE LA BOÎTE DE COMPRIMÉS PELLICULÉS DOSÉS À 5 MG****1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Prasugrel Viatris 5 mg, comprimé pelliculé
prasugrel

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque comprimé contient du bésilate de prasugrel équivalent à 5 mg de prasugrel.

3. LISTE DES EXCIPIENTS**4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

Comprimé pelliculé

28 comprimés pelliculés
30 comprimés pelliculés
84 comprimés pelliculés
98 comprimés pelliculés

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.

Voie orale.

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE**8. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

À conserver à une température ne dépassant pas 30 °C. À conserver dans l'emballage d'origine, à l'abri de l'humidité.

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU**11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

Viatris Limited, Damastown Industrial Park, Mulhuddart, Dublin 15, DUBLIN, Irlande

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/18/1273/005

EU/1/18/1273/006

EU/1/18/1273/007

EU/1/18/1273/008

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE**15. INDICATIONS D'UTILISATION****16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

Prasugrel Viatris 5 mg

17. IDENTIFIANT UNIQUE – CODE-BARRES 2D

Code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE – DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC :

SN :

NN :

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES OU LES FILMS
THERMOSOUDÉS**

PLAQUETTES DE COMPRIMÉS PELLICULÉS DOSÉS À 5 MG

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Prasugrel Viatris 5 mg, comprimé pelliculé
prasugrel

2. NOM DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Viatris Limited

3. DATE DE PÉREMPTE

EXP :

4. NUMÉRO DU LOT<, CODES DON ET PRODUIT>

Lot :

5. AUTRE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR ET SUR LE CONDITIONNEMENT PRIMAIRE

ÉTIQUETTE DE LA BOÎTE ET DU FLACON DE COMPRIMÉS PELLICULÉS DOSÉS À 10 MG

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Prasugrel Viatris 10 mg, comprimé pelliculé
prasugrel

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque comprimé contient du bésilate de prasugrel équivalent à 10 mg de prasugrel.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Contient de la laque aluminique jaune orangé FCF (E110). Voir la notice pour d'autres informations.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Comprimé pelliculé

28 comprimés pelliculés
30 comprimés pelliculés

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.
Voie orale.

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

À conserver à une température ne dépassant pas 25°C. À conserver dans l'emballage d'origine, à l'abri de l'humidité.

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU**11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

emballage uniquement:

Viatris Limited, Damastown Industrial Park, Mulhuddart, Dublin 15, DUBLIN, Irlande

flacon uniquement:

Viatris Limited

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/18/1273/002

EU/1/18/1273/004

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE**15. INDICATIONS D'UTILISATION****16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

emballage uniquement

Prasugrel Viatris 10 mg

17. IDENTIFIANT UNIQUE – CODE-BARRES 2D

emballage uniquement :

Code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE – DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

emballage uniquement :

PC :

SN :

NN :

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR**ÉTIQUETTE DE LA BOÎTE DE COMPRIMÉS PELLICULÉS DOSÉS À 10 MG****1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Prasugrel Viatris 10 mg, comprimé pelliculé
prasugrel

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque comprimé contient du bésilate de prasugrel équivalent à 10 mg de prasugrel.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Contient de la laque aluminique jaune orangé FCF (E110). Voir la notice pour d'autres informations.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**Comprimé pelliculé**

28 comprimés pelliculés
30 comprimés pelliculés
30 x 1 comprimés pelliculés
84 comprimés pelliculés
90 comprimés pelliculés
90 x 1 comprimés pelliculés
98 comprimés pelliculés

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.

Voie orale.

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE**8. DATE DE PÉREMPCTION**

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

À conserver à une température ne dépassant pas 30 °C. À conserver dans l'emballage d'origine, à l'abri de l'humidité.

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU**11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

Viatris Limited, Damastown Industrial Park, Mulhuddart, Dublin 15, DUBLIN, Irlande

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/18/1273/009
EU/1/18/1273/010
EU/1/18/1273/011
EU/1/18/1273/012
EU/1/18/1273/013
EU/1/18/1273/014
EU/1/18/1273/015

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE**15. INDICATIONS D'UTILISATION****16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

Prasugrel Viatris 10 mg

17. IDENTIFIANT UNIQUE – CODE-BARRES 2D

Code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE – DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC :

SN :

NN :

MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES OU LES FILMS THERMOSOUDÉS

PLAQUETTES DE COMPRIMÉS PELLICULÉS DOSÉS À 10 MG

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Prasugrel Viatris 10 mg, comprimé pelliculé
prasugrel

2. NOM DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Viatris Limited

3. DATE DE PÉREMPCTION

EXP :

4. NUMÉRO DU LOT<, CODES DON ET PRODUIT>

Lot :

5. AUTRE

B. NOTICE

Notice : Information de l'utilisateur

Prasugrel Viatris 5 mg, comprimé pelliculé Prasugrel Viatris 10 mg, comprimé pelliculé prasugrel

Veuillez lire attentivement cette notice avant de prendre ce médicament car elle contient des informations importantes pour vous.

- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin ou votre pharmacien.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez pas à d'autres personnes. Il pourrait leur être nocif, même si les signes de leur maladie sont identiques aux vôtres.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou à votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.

Que contient cette notice ?

1. Qu'est-ce que Prasugrel Viatris et dans quels cas est-il utilisé ?
2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre Prasugrel Viatris ?
3. Comment prendre Prasugrel Viatris ?
4. Effets indésirables éventuels
5. Comment conserver Prasugrel Viatris ?
6. Contenu de l'emballage et autres informations

1. Qu'est-ce que Prasugrel Viatris et dans quels cas est-il utilisé ?

Prasugrel Viatris contient une substance active, le prasugrel, et appartient à une classe de médicaments appelés antiplaquettaires. Les plaquettes sont de très petites cellules qui circulent dans le sang. Lorsqu'un vaisseau sanguin est endommagé, par exemple s'il présente une coupure, les plaquettes s'agrègent entre elles pour participer à la formation d'un caillot sanguin (thrombus). Leur rôle est donc essentiel pour aider à arrêter les saignements. Si des caillots se forment dans un vaisseau sanguin devenu rigide tel qu'une artère, ils peuvent être très dangereux, car ils peuvent interrompre l'apport de sang, ce qui peut provoquer une attaque cardiaque (un infarctus du myocarde), un accident vasculaire cérébral ou le décès de la personne. La formation de caillots dans les artères du cœur peut également réduire l'apport sanguin, entraînant un angor instable (une douleur thoracique grave).

Prasugrel Viatris empêche l'agrégation des plaquettes et réduit ainsi le risque de formation de caillots sanguins.

Prasugrel Viatris vous a été prescrit parce que vous avez déjà eu une attaque cardiaque ou un angor instable et que vous avez été traité à l'aide d'une intervention chirurgicale destinée à ouvrir les artères obstruées dans votre cœur. Il est également possible que l'on vous ait posé un ou plusieurs stents afin de maintenir ouverte une artère obstruée ou rétrécie. Prasugrel Viatris réduit vos risques d'avoir une nouvelle attaque cardiaque ou un nouvel accident vasculaire cérébral ou de décéder à la suite d'un de ces événements athérothrombotiques. Votre médecin vous prescrira également de l'acide acétylsalicylique (par exemple de l'aspirine), un autre agent antiplaquettaire.

2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre Prasugrel Viatris ?

Ne prenez jamais Prasugrel Viatris si vous

- êtes hypersensible au prasugrel ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament mentionnés dans la rubrique 6 ; Une réaction allergique peut prendre la forme d'une éruption cutanée, de démangeaisons, de gonflement du visage ou des lèvres ou de difficultés à respirer. Si

vous avez déjà éprouvé de telles manifestations, vous devez en informer immédiatement votre médecin.

- avez une maladie actuellement responsable d'un saignement, notamment un saignement de l'estomac ou des intestins ;
- avez déjà subi un accident vasculaire cérébral (AVC) ou un accident ischémique transitoire (AIT) ;
- souffrez d'une maladie hépatique grave.

Avertissements et précautions

- **Avant de prendre Prasugrel Viatris :**

Adressez-vous à votre médecin avant de prendre Prasugrel Viatris.

Si l'une des situations mentionnées ci-dessous s'applique à votre cas, vous devez en avertir votre médecin avant de prendre Prasugrel Viatris :

- Si vous présentez un risque accru de saignement lié aux situations suivantes :
 - un âge supérieur ou égal à 75 ans. Votre médecin devrait vous prescrire une dose journalière de 5 mg, car il existe un risque accru de saignement chez les patients de plus de 75 ans,
 - une blessure grave récente,
 - une intervention chirurgicale récente (y compris certaines procédures dentaires),
 - un saignement récent ou répété de l'estomac ou des intestins (par exemple ulcère de l'estomac ou polypes du côlon),
 - un poids inférieur à 60 kg. Votre médecin doit vous prescrire une dose de 5 mg de Prasugrel Viatris si vous pesez moins de 60 kg,
 - une maladie des reins ou des problèmes du foie modérés,
 - la prise de certains types de médicaments (voir « Autres médicaments et Prasugrel Viatris » ci-dessous),
 - une intervention chirurgicale prévue (y compris certaines procédures dentaires) dans les 7 jours à venir. Votre médecin préférera peut-être que vous arrêtez temporairement de prendre Prasugrel Viatris en raison du risque accru de saignement,
- Si vous avez eu des réactions allergiques (hypersensibilité) au clopidogrel ou à un autre antiagrégant plaquettaire, veuillez en informer votre médecin avant de commencer le traitement par Prasugrel Viatris. Si vous prenez Prasugrel Viatris par la suite et que vous avez une réaction allergique qui peut prendre la forme d'une éruption cutanée, de démangeaisons, de gonflement du visage ou des lèvres ou de difficultés à respirer, vous devez **immédiatement** en informer votre médecin.

- **Pendant la prise de Prasugrel Viatris :**

Vous devez aussi avertir votre médecin immédiatement si vous présentez une maladie (appelée Purpura Thrombocytopénique Thrombotique ou PTT) incluant fièvre et bleus sous la peau, pouvant apparaître comme des petites têtes d'épingles rouges, accompagnés ou non de fatigue extrême inexpliquée, confusion, jaunissement de la peau ou des yeux (jaunisse) (voir paragraphe 4 « Quels sont les effets indésirables éventuels »).

Enfants et adolescents

Prasugrel Viatris ne doit pas être utilisé chez les enfants et adolescents de moins de 18 ans.

Autres médicaments et Prasugrel Viatris

Informez votre médecin si vous prenez, avez récemment pris ou pourriez prendre tout autre médicament, même s'il s'agit d'un médicament obtenu sans ordonnance, d'un complément alimentaire ou d'un remède à base de plantes.

Il est particulièrement important d'informer votre médecin si vous prenez :

- du clopidogrel (un agent antiplaquettaire),
- de la warfarine (un anticoagulant),
- des « anti-inflammatoires non stéroïdiens » utilisés pour soulager la douleur et faire baisser la fièvre (par exemple ibuprofène, naproxène ou étoricoxib).

Ces médicaments peuvent augmenter le risque de saignement s'ils sont administrés avec Prasugrel Viatris.

Informez votre médecin si vous prenez de la morphine ou d'autres opioïdes (utilisés pour traiter une douleur sévère).

Pendant votre traitement par Prasugrel Viatris, vous ne devez prendre d'autres médicaments que si votre médecin vous y autorise.

Grossesse et allaitement

Si vous êtes enceinte ou que vous allaitez, si vous pensez être enceinte ou planifiez une grossesse, demandez conseil à votre médecin avant de prendre ce médicament.

Informez votre médecin si vous êtes enceinte ou si vous envisagez une grossesse pendant votre traitement par Prasugrel Viatris. Vous ne devez utiliser Prasugrel Viatris qu'après avoir discuté avec votre médecin des bénéfices possibles et de tout risque potentiel pour votre bébé à venir.

Si vous allaitez, demandez conseil à votre médecin ou à votre pharmacien avant de prendre ce médicament.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Il est peu probable que Prasugrel Viatris affecte votre capacité à conduire des véhicules ou à utiliser des machines.

Prasugrel Viatris 5 mg contient du sodium

Ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par comprimé, c.-à-d. qu'il est essentiellement « sans sodium ».

Prasugrel Viatris 10 mg contient de la laque aluminique jaune orangé FCF (E110) et du sodium

La laque aluminique jaune orangé FCF est un colorant azoïque pouvant entraîner des réactions allergiques.

Ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par comprimé, c.-à-d. qu'il est essentiellement « sans sodium ».

3. Comment prendre Prasugrel Viatris ?

Veillez à toujours prendre ce médicament en suivant exactement les indications de votre médecin. Vérifiez auprès de votre médecin ou pharmacien en cas de doute.

La dose habituelle de prasugrel est de 10 mg par jour. Votre traitement sera initié avec une dose unique de 60 mg. Si vous pesez moins de 60 kg ou que vous avez plus de 75 ans, la dose de Prasugrel Viatris est de 5 mg par jour. Votre médecin vous prescrira également de l'acide acétylsalicylique, et il vous indiquera la dose exacte que vous devez prendre (généralement entre 75 mg et 325 mg par jour).

Vous pouvez prendre Prasugrel Viatris au cours ou en dehors des repas. Prenez votre traitement tous les jours au même moment de la journée. Ne coupez pas ou n'écrasez pas le comprimé.

Il est important d'avertir votre médecin, votre dentiste et votre pharmacien que vous prenez Prasugrel Viatris.

Si vous avez pris plus de Prasugrel Viatris que vous n'auriez dû

Contactez votre médecin ou votre hôpital immédiatement en raison du risque accru de saignement. Pensez à montrer votre boîte de Prasugrel Viatris au médecin.

Si vous oubliez de prendre Prasugrel Viatris

Si vous oubliez de prendre votre comprimé à l'heure habituelle, prenez Prasugrel Viatris dès que vous vous en rendez compte. Si vous oubliez de prendre votre comprimé pendant une journée entière, prenez simplement votre comprimé habituel de Prasugrel Viatris le lendemain. Ne prenez pas de dose double pour compenser la dose que vous avez oublié.

Si vous arrêtez de prendre Prasugrel Viatris

N'arrêtez pas de prendre Prasugrel Viatris sans consulter votre médecin ; si vous arrêtez de prendre Prasugrel Viatris trop tôt, le risque de crise cardiaque peut être plus élevé.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez plus d'informations à votre médecin ou à votre pharmacien.

4. Effets indésirables éventuels

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

Contactez immédiatement votre médecin si vous ressentez l'un des effets indésirables suivants :

- Faiblesse ou engourdissement soudain du bras, de la jambe ou du visage, particulièrement d'un seul côté
- Confusion soudaine, difficulté à parler ou à comprendre les autres
- Difficulté soudaine à marcher ou perte de l'équilibre ou de la coordination
- Vertiges soudains ou maux de tête soudains et intenses, de cause inconnue

Tous les effets secondaires susmentionnés peuvent être des signes d'accident vasculaire cérébral. L'accident vasculaire cérébral est un effet secondaire peu fréquent de Prasugrel Viatris chez les patients qui n'ont jamais eu d'accident vasculaire cérébral (AVC) ou d'accident ischémique transitoire (AIT).

Contactez immédiatement votre médecin en cas de survenue de :

- Fièvre et bleus apparaissant sous la peau sous forme de petites têtes d'épingle rouges, accompagnés ou non de fatigue extrême inexplicable, confusion, jaunissement de la peau ou des yeux (jaunisse). (Voir rubrique 2 « Quelles sont les informations à connaître avant de prendre Prasugrel Viatris ».)
- Éruption cutanée, démangeaisons, ou gonflement de la face, des lèvres/de la langue, ou difficultés à respirer. Ces effets peuvent être les signes d'une réaction allergique grave (Voir rubrique 2 « Quelles sont les informations à connaître avant de prendre Prasugrel Viatris »).

Informez votre médecin rapidement si vous présentez l'un des effets secondaires suivants :

- Sang dans les urines.
- Saignement du rectum, présence de sang dans les selles ou selles noires.
- Saignement incontrôlable, par exemple après une coupure.

Tous les effets indésirables ci-dessus peuvent être des signes de saignement, qui est l'effet secondaire le plus fréquent avec Prasugrel Viatris. Bien que peu fréquent, un saignement grave peut menacer le pronostic vital.

Effets indésirables fréquents (peuvent être observés avec une fréquence allant jusqu'à 1 patient sur 10)

- Saignement dans l'estomac ou les intestins
- Saignement au niveau du site de ponction de l'aiguille
- Saignement du nez
- Éruption cutanée
- Petites lésions rouges sur la peau (ecchymoses)
- Sang dans les urines
- Hématome (saignement sous la peau au niveau du site d'une injection ou dans un muscle, responsable d'un gonflement)
- Faible taux d'hémoglobine ou de globules rouges (anémie)
- Contusions

Effets indésirables peu fréquents (peuvent être observés avec une fréquence allant jusqu'à 1 patient sur 100)

- Réaction allergique (éruption cutanée, démangeaisons, gonflement des lèvres/de la langue, ou difficultés à respirer)
- Saignement spontané des yeux, du rectum, des gencives ou dans l'abdomen, autour des organes internes
- Saignement post-opératoire
- Crachats de sang
- Sang dans les selles

Effets indésirables rares (peuvent être observés avec une fréquence allant jusqu'à 1 patient sur 1000)

- Diminution du nombre de plaquettes sanguines
- Hématome sous-cutané (saignement sous la peau responsable d'un gonflement)

Déclaration des effets secondaires

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via le système national de déclaration décrit en [Annexe V](#). En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

5. Comment conserver Prasugrel Viatris ?

Tenir ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants.

N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur le flacon et sur l'emballage après EXP. La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.

Prasugrel Viatris 5 mg : À conserver à une température ne dépassant pas 30 °C. À conserver dans l'emballage d'origine, à l'abri de l'humidité.

Prasugrel Viatris 10 mg : À conserver à une température ne dépassant pas 25°C. À conserver dans l'emballage d'origine, à l'abri de l'humidité.

Plaquettes uniquement : À conserver à une température ne dépassant pas 30°C. À conserver dans l'emballage d'origine, à l'abri de l'humidité.

Ne jetez aucun médicament au tout-à-l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien d'éliminer les médicaments que vous n'utilisez plus. Ces mesures contribueront à protéger l'environnement.

6. Contenu de l'emballage et autres informations

Ce que contient Prasugrel Viatris

- La substance active est le prasugrel.

Prasugrel Viatris 5 mg Chaque comprimé pelliculé contient du bésilate de prasugrel équivalent à 5 mg de prasugrel.

Prasugrel Viatris 10 mg Chaque comprimé pelliculé contient du bésilate de prasugrel équivalent à 10 mg de prasugrel.

- Les autres composants sont :

Prasugrel Viatris 5 mg : cellulose microcristalline, mannitol, crospovidone, silice colloïdale anhydre, stéarate de magnésium, alcool polyvinyle, talc, dioxyde de titane (E171), glycérol monocaprylocaprate, laurylsulfate de sodium, oxyde de fer jaune (E172). Voir rubrique 2 « Prasugrel Viatris 5 mg contient du sodium ».

Prasugrel Viatris 10 mg : cellulose microcristalline, mannitol, crospovidone, silice colloïdale anhydre, stéarate de magnésium, alcool polyvinyle, talc, dioxyde de titane (E171), glycérol monocaprylocaprate, laurylsulfate de sodium, oxyde de fer jaune (E172), laque aluminique jaune orangé FCF (E110), oxyde de fer rouge (E172). Voir rubrique 2, « Prasugrel Viatris 10 mg contient de la laque aluminique jaune orangé FCF »).

Comment se présente Prasugrel Viatris et contenu de l'emballage extérieur

Les comprimés pelliculés Prasugrel Viatris 10 mg sont des comprimés beiges biconvexes en forme de gélule de 11,15 mm × 5,15 mm portant les inscriptions « PH4 » sur une face et « M » sur l'autre face. Ce médicament est disponible en flacons en plastique contenant un déshydratant et 28 ou 30 comprimés pelliculés et en boîtes de 28, 30 84, 90, 98 sous plaquettes et en boîtes de 30 x 1 et 90 x 1 comprimé sous plaquettes unitaires pré découpées.

Les comprimés pelliculés Prasugrel Viatris 5 mg sont des comprimés jaunes biconvexes en forme de gélule de 8,15 mm × 4,15 mm portant les inscriptions « PH3 » sur une face et « M » sur l'autre face. Ce médicament est disponible en flacons en plastique contenant un déshydratant et 28 ou 30 comprimés pelliculés et en boîtes de 28, 30 84, ou 98 comprimés pelliculés sous plaquettes.

N'ingérez pas et ne retirez pas le déshydratant contenu dans le flacon.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché

Viatris Limited, Damastown Industrial Park, Mulhuddart, Dublin 15, DUBLIN, Irlande

Fabricant

Mylan Hungary Kft

Mylan utca 1, Komárom, 2900, Hongrie

Pour toute information complémentaire concernant ce médicament, veuillez prendre contact avec le représentant local du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché

België/Belgique/Belgien

Viatris

Tél/Tel: + 32 (0)2 658 61 00

Lietuva

Viatris UAB

Tel: +370 5 205 1288

България
Майлан ЕООД
Тел: +359 2 44 55 400

Česká republika
Viatris CZ s.r.o
Tel: + 420 222 004 400

Danmark
Viatris ApS
T: +45 28 11 69 32

Deutschland
Viatris Healthcare GmbH
Tel: +49 800 0700 800

Eesti
Viatris OÜ
Tel: + 372 6363 052

Ελλάδα
Hellas Ltd
Τηλ: +30 2100 100 002

España
Viatris Pharmaceuticals, S.L.
Tel: + 34 900 102 712

France
Viatris Santé
Tél : +33 4 37 25 75 00

Hrvatska
Viatris Hrvatska d.o.o.
Tel: +385 1 23 50 599

Ireland
Viatris Limited
Tel: +353 1 8711600

Ísland
Icepharma hf.
Sími: +354 540 8000

Italia
Viatris Italia S.r.l.
Tel: + 39 02 612 46921

Κύπρος
CPO Pharmaceuticals Limited
Τηλ: +357 22863100

Latvija
Viatris SIA
Tel: +371 676 055 80

Luxembourg/Luxemburg
Viatris
Tél/Tel: + 32 (0)2 658 61 00
(Belgique/Belgien)

Magyarország
Viatris Kft.
Tel.: + 36 1 465 2100

Malta
V.J. Salomone Pharma Ltd
Tel: + 356 21 22 01 74

Nederland
Mylan BV
Tel: +31 (0)20 426 3300

Norge
Viatris AS
Tlf: + 47 66 75 33 00

Österreich
Viatris Austria
Tel: +43 1 86390

Polska
Viatris Sp. z.o.o.
Tel.: + 48 22 546 64 00

Portugal
Mylan, Lda.
Tel: + 351 21 412 72 00

România
BGP Products SRL
Tel: + 40 372 579 000

Slovenija
Viatris d.o.o.
Tel: + 386 1 23 63 180

Slovenská republika
Viatris Slovakia s.r.o.
Tel: +421 2 32 199 100

Suomi/Finland
Viatris Oy
Puh/Tel: + 358 20 720 9555

Sverige
Viatris AB
Tel: + 46 (0)8 630 19 00

La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est {MM/AAAA}.

Autres sources d'informations

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments : <https://www.ema.europa.eu>.