

**Ce médicament n'est plus autorisé**

**ANNEXE I**

**RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT**

## 1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Clopidogrel Teva Pharma B.V. 75 mg, comprimé pelliculé

## 2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque comprimé pelliculé contient 75 mg de clopidogrel (sous forme de bromhydrate).

### Excipients à effet notoire :

Chaque comprimé contient 62,16 mg de lactose monohydraté et 10 mg d'huile de ricin hydrogénée.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

## 3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé pelliculé.

Comprimés pelliculés roses pâles à roses en forme de gélule, avec la mention « C75 » gravée sur un coté, l'autre côté étant lisse.

## 4. DONNEES CLINIQUES

### 4.1 Indications thérapeutiques

#### *Prévention des événements athérombotiques*

Le clopidogrel est indiqué :

- Chez les patients adultes souffrant d'un infarctus du myocarde (datant de quelques jours à moins de 35 jours), d'un accident vasculaire cérébral ischémique (datant de plus de 7 jours et de moins de 6 mois) ou d'une artériopathie oblitérante des membres inférieurs établie.
- Chez les patients adultes souffrant d'un syndrome coronaire aigu :
  - Syndrome coronaire aigu sans sus-décalage du segment ST (angor instable ou infarctus du myocarde sans onde Q), y compris les patients bénéficiant d'une angioplastie coronaire avec pose de stent, en association à l'acide acétylsalicylique (AAS).
  - Infarctus du myocarde aigu avec sus-décalage du segment ST, en association à l'AAS chez les patients traités médicalement et éligibles à un traitement thrombolytique.

#### *Prévention des événements athérombotiques et thromboemboliques dans la fibrillation auriculaire*

Chez les patients adultes souffrant de fibrillation auriculaire, qui présentent au moins un facteur de risque d'événements vasculaires, qui ne peuvent être traités par un antivitamine K (AVK) et qui présentent un faible risque de saignements, le clopidogrel est indiqué, en association avec l'AAS, dans la prévention des événements athérombotiques et thromboemboliques, incluant l'AVC.

Pour plus d'informations voir rubrique 5.1.

### 4.2 Posologie et mode d'administration

#### Posologie

- Chez l'adulte et chez le sujet âgé  
1 comprimé de clopidogrel à 75 mg en une prise quotidienne.

Chez les patients souffrant d'un syndrome coronaire aigu :

- Syndrome coronaire aigu sans sus-décalage du segment ST (angor instable ou infarctus du myocarde sans onde Q) : le traitement par clopidogrel doit être initié par une dose de charge unique de 300 mg et doit ensuite être poursuivi par une prise quotidienne de 1 comprimé de clopidogrel à 75 mg (en association à l'acide acétylsalicylique (AAS) à la dose quotidienne de 75 mg à 325 mg). Les doses les plus élevées d'AAS ayant été associées à un risque plus élevé de saignement, il est recommandé de ne pas dépasser une dose d'AAS de 100 mg/j. La durée optimale du traitement n'a pas été formellement établie. Les données de l'essai clinique supportent son utilisation jusqu'à 12 mois et le bénéfice maximum a été constaté à 3 mois (voir rubrique 5.1).
- Infarctus du myocarde aigu avec sus-décalage du segment ST : le traitement par clopidogrel doit être initié par une dose de charge de 300 mg, associé ou non à un traitement thrombolytique, et poursuivi par une prise quotidienne d'un comprimé à 75 mg en association à l'AAS. Chez les patients de plus de 75 ans le traitement par clopidogrel doit être initié sans dose de charge. L'association médicamenteuse doit être débutée le plus tôt possible après le début des symptômes et poursuivie pendant au moins 4 semaines. Le bénéfice de l'association clopidogrel et AAS au-delà de 4 semaines n'a pas été étudié dans ce contexte (voir rubrique 5.1).

Chez les patients souffrant de fibrillation auriculaire, le clopidogrel doit être administré en une prise quotidienne de 75 mg. L'AAS (75 à 100 mg par jour) doit être administré en association avec le clopidogrel, dès l'initiation du traitement (voir rubrique 5.1).

En cas d'oubli d'une prise :

- si le patient s'en aperçoit moins de 12 heures après l'heure prévu de la prise : le patient doit prendre cette dose immédiatement puis prendre la dose suivante à l'heure habituel.
  - si le patient s'en aperçoit plus de 12 heures après l'heure prévu : le patient doit prendre la dose suivante à l'heure habituel, sans doubler la dose.
- Population pédiatrique.  
Le clopidogrel ne doit pas être utilisé chez les enfants en raison de problèmes d'efficacité (voir rubrique 5.1).
  - Chez l'insuffisant rénal  
L'expérience de ce traitement est limitée chez les patients présentant une insuffisance rénale (voir rubrique 4.4).
  - Chez l'insuffisant hépatique  
L'expérience de ce traitement est limitée chez les patients présentant une insuffisance hépatique modérée susceptible d'entraîner une diathèse hémorragique (voir rubrique 4.4).

#### Mode d'administration

Voie orale.

Ce médicament peut être administré au cours ou en dehors des repas.

#### **4.3 Contre-indications**

- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 2 ou à la rubrique 6.1.
- Insuffisance hépatique sévère.
- Lésion hémorragique évolutive telle qu'un ulcère gastroduodénal ou une hémorragie intracrânienne.

#### **4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi**

*Saignements et troubles hématologiques*

En raison du risque de saignement et d'effets indésirables hématologiques, une Numération-Formule-Sanguine et/ou tout autre examen approprié doivent être rapidement envisagés chaque fois que des signes cliniques évocateurs de saignement surviennent pendant le traitement (voir rubrique 4.8). Comme les autres antiagrégants plaquettaires, le clopidogrel doit être utilisé avec prudence chez les patients présentant une augmentation du risque de saignement liée à un traumatisme, à une intervention chirurgicale ou à toute autre cause et chez les patients traités par AAS, héparine, anti GPIIb-IIIa ou Anti-Inflammatoires Non Stéroïdiens (AINS) y compris les inhibiteurs de la Cox-2 ou par inhibiteur sélectif de la recapture de la sérotonine (ISRS). Une recherche soigneuse de tout signe de saignement, y compris de saignement occulte, doit être effectuée notamment pendant les premières semaines de traitement et/ou après gestes cardiaques invasifs ou chirurgie. L'administration simultanée de clopidogrel et d'anticoagulants oraux n'est pas recommandée, ces associations pouvant augmenter l'intensité des saignements (voir rubrique 4.5).

Dans le cas d'une intervention chirurgicale programmée, si un effet anti-agrégant plaquettaire n'est temporairement pas souhaitable, il convient d'arrêter le traitement par le clopidogrel 7 jours avant l'intervention. Les malades doivent informer leurs médecins et dentistes du traitement par le clopidogrel avant un geste chirurgical programmé et avant la prescription d'un nouveau médicament. Le clopidogrel allonge le temps de saignement et doit donc être utilisé avec prudence chez les patients ayant des lésions susceptibles de saigner (en particulier gastro-intestinales et intraoculaires).

Les malades doivent être informés que le traitement par le clopidogrel (pris seul ou en association avec l'AAS) est susceptible d'allonger le temps de saignement et qu'ils doivent consulter un médecin en cas de saignement anormal (par sa localisation ou sa durée).

#### *Purpura thrombopénique thrombotique (PTT)*

De très rares cas de purpura thrombopénique thrombotique (PTT) ont été rapportés lors de l'utilisation de clopidogrel, parfois après un court délai d'exposition. Cette affection est caractérisée par une thrombopénie et une anémie hémolytique microangiopathique associées à des troubles neurologiques, des troubles de la fonction rénale ou de la fièvre. Le diagnostic de PTT, affection d'évolution potentiellement fatale, impose un traitement rapide incluant la plasmaphérèse.

#### *Hémophilie acquise*

Des cas d'hémophilie acquise ont été rapportés lors de l'utilisation de clopidogrel. En cas de confirmation de prolongation du temps de céphaline activée (TCA) isolée, avec ou sans saignement, une hémophilie acquise doit être envisagée. Les patients chez lesquels le diagnostic d'hémophilie acquise est confirmé doivent être pris en charge par un spécialiste et le traitement par clopidogrel doit être arrêté.

#### *Accident vasculaire cérébral ischémique récent*

En l'absence de données, le clopidogrel n'est pas recommandé dans les 7 premiers jours après un accident vasculaire cérébral ischémique aigu.

#### *Cytochrome P450 2C19 (CYP2C19)*

Pharmacogénétique : chez les patients qui sont métaboliseurs lents du CYP2C19, le clopidogrel administré aux doses recommandées entraîne moins de formation de métabolite actif du clopidogrel et a un effet antiagrégant plaquettaire moindre. Il existe des tests permettant d'identifier le génotype du CYP2C19 des patients.

Le clopidogrel étant transformé en métabolite actif en partie par le CYP2C19, l'utilisation de médicaments inhibant l'activité de cette enzyme serait susceptible d'entraîner une diminution du taux de métabolite actif du clopidogrel. La pertinence clinique de cette interaction est incertaine. Par mesure de précaution, l'association d'inhibiteurs puissants ou modérés du CYP2C19 doit être déconseillée (voir rubrique 4.5 pour la liste des inhibiteurs du CYP2C19 ; voir aussi rubrique 5.2).

#### *Réactions croisées entre thiényridines*

Des réactions croisées entre thiényridines ayant été rapportées, il convient donc de rechercher chez les patients tout antécédent d'hypersensibilité à une autre thiényridine (telle que clopidogrel,

ticlopidine, prasugrel) (voir rubrique 4.8). Les thiénopyridines peuvent provoquer des réactions allergiques légères à sévères tels qu'un rash, un angioedème, ou des réactions hématologiques croisées telles qu'une thrombocytopénie ou une neutropénie. Les patients ayant un antécédent de réaction allergique et/ou de réaction hématologique à une thiénopyridine ont un risque accru de présenter la même ou une autre réaction à une autre thiénopyridine. Il est recommandé de surveiller la survenue des signes d'hypersensibilité chez les patients ayant un antécédent d'allergie à une autre thiénopyridine.

#### *Insuffisance rénale*

On ne dispose que de données limitées concernant l'utilisation du clopidogrel chez des malades ayant une insuffisance rénale. Le clopidogrel sera donc utilisé avec prudence chez ce type de malade (voir rubrique 4.2).

#### *Insuffisance hépatique*

L'expérience avec le clopidogrel est limitée chez les malades présentant une insuffisance hépatique modérée susceptible d'entraîner une diathèse hémorragique. Le clopidogrel sera donc utilisé avec prudence dans cette population (voir rubrique 4.2).

#### *Excipients*

Clopidogrel Teva Pharma B.V. contient du lactose. Les patients atteints de maladies héréditaires rares telles que : intolérance au galactose, déficit en lactase ou malabsorption du glucose ou du galactose ne doivent pas prendre ce médicament.

Ce médicament contient de l'huile de ricin hydrogénée qui est susceptible de causer des troubles gastriques ou une diarrhée.

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

*Anticoagulants oraux* : l'administration simultanée de clopidogrel et d'anticoagulants oraux n'est pas recommandée, ces associations pouvant augmenter l'intensité des saignements (voir rubrique 4.4). Bien que l'administration de 75 mg/jr de clopidogrel n'ait pas modifié les paramètres pharmacocinétiques de la S-warfarine, ni l'INR (*International Normalised Ratio*) chez les patients traités au long cours par la warfarine, l'association du clopidogrel et de la warfarine augmente le risque de saignement, en raison de leurs effets indépendants sur l'hémostase.

*Anti GPIIb-IIIa* : le clopidogrel doit être utilisé avec prudence chez les patients traités par anti GPIIb-IIIa (voir rubrique 4.4).

*Acide acétylsalicylique (AAS)* : l'AAS n'a pas modifié l'inhibition exercée par le clopidogrel sur l'agrégation plaquettaire induite par l'ADP, tandis que le clopidogrel a potentialisé l'activité de l'AAS sur l'agrégation plaquettaire induite par le collagène. Cependant, l'administration simultanée de 500 mg d'AAS deux fois par jour pendant une journée n'a pas modifié de façon significative l'allongement du temps de saignement provoqué par le clopidogrel. Une interaction pharmacodynamique entre le clopidogrel et l'AAS est possible, conduisant à une augmentation du risque de saignement. Par conséquent, l'administration simultanée de ces deux produits devra être entreprise avec prudence (voir rubrique 4.4). Cependant, le clopidogrel et l'AAS ont été administrés en association pendant des durées allant jusqu'à un an (voir rubrique 5.1).

*Héparine* : dans une étude clinique réalisée chez des sujets sains, il n'a pas été nécessaire de modifier la posologie de l'héparine et l'activité de l'héparine sur la coagulation n'a pas été altérée. L'administration simultanée d'héparine n'a pas modifié l'inhibition de l'agrégation plaquettaire due au clopidogrel. Une interaction pharmacodynamique entre le clopidogrel et l'héparine est possible, conduisant à une augmentation du risque de saignement. Par conséquent, l'administration simultanée de ces deux produits devra être entreprise avec prudence (voir rubrique 4.4).

*Thrombolytiques* : la tolérance de l'administration simultanée de clopidogrel, de thrombolytiques spécifiques ou non de la fibrine et d'héparines a été étudiée chez des patients présentant un infarctus du myocarde aigu. La fréquence des saignements cliniquement significatifs a été similaire à celle observée lors de l'administration simultanée de thrombolytiques et d'héparine avec l'AAS (voir rubrique 4.8).

*AINS* : une étude clinique réalisée chez des volontaires sains a montré que l'administration concomitante de clopidogrel et de naproxène a augmenté la fréquence des hémorragies digestives occultes. Cependant, en raison du manque d'études d'interactions avec d'autres AINS, il n'est pas actuellement clairement établi si le risque d'augmentation de saignements gastro-intestinaux existe avec tous les AINS. Par conséquent, l'association clopidogrel/AINS y compris les inhibiteurs de la Cox-2 impose la prudence (voir rubrique 4.4).

*Inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS)* : les ISRS ayant une action sur l'activation plaquettaire et augmentant le risque de saignement, l'administration concomitante d'un ISRS avec le clopidogrel doit être entreprise avec prudence.

*Interactions avec d'autres médicaments* : Le clopidogrel étant transformé en métabolite actif en partie par le CYP2C19, l'utilisation de médicaments inhibant l'activité de cette enzyme serait susceptible d'entraîner une diminution du taux du métabolite actif du clopidogrel. La pertinence clinique de cette interaction est incertaine. Par mesure de précaution, l'association d'inhibiteurs puissants ou modérés du CYP2C19 doit être déconseillée (voir rubriques 4.4 et 5.2).

Les médicaments inhibant le CYP2C19 sont notamment : oméprazole et esoméprazole, fluvoxamine, fluoxétine, moclobémide, voriconazole, fluconazole, ticlopidine, ciprofloxacine, cimétidine, carbamazépine, oxcarbazépine et chloramphénicol.

*Inhibiteurs de la pompe à protons (IPP)* :

L'administration de 80 mg d'oméprazole en une prise par jour, soit en même temps que le clopidogrel, soit à 12 heures d'intervalle, a diminué l'exposition au métabolite actif de 45 % (à la dose de charge) et de 40 % (à la dose d'entretien). L'inhibition de l'agrégation plaquettaire a également diminué, de 39 % (à la dose de charge) et de 21 % (à la dose d'entretien). Une interaction similaire est attendue avec l'esoméprazole.

Des données contradictoires sur les conséquences cliniques de cette interaction pharmacocinétique (PK) / pharmacodynamique (PD) en termes de survenue d'événements cardiovasculaires majeurs ont été rapportées dans des études observationnelles et cliniques. Par mesure de précaution, l'association d'oméprazole ou d'esoméprazole doit être déconseillée (voir rubrique 4.4).

Une diminution moins prononcée de l'exposition au métabolite actif a été observée avec le pantoprazole ou le lansoprazole.

Les concentrations plasmatiques du métabolite actif ont diminué de 20 % (à la dose de charge) et de 14 % (à la dose d'entretien) lors de l'association de 80 mg de pantoprazole en une prise par jour. L'inhibition moyenne de l'agrégation plaquettaire a également diminué de 15 % et 11 %, respectivement. Ces résultats indiquent que le pantoprazole peut être associé au clopidogrel.

Il n'y a pas de preuve montrant que les autres médicaments réduisant l'acidité gastrique tels que les antihistaminiques H2 (à l'exception de la cimétidine qui est un inhibiteur du CYP2C19) ou les antiacides interfèrent avec l'activité antiplaquettaire du clopidogrel.

*Autres médicaments* : plusieurs autres études cliniques ont été réalisées en vue de déterminer les éventuelles interactions pharmacodynamiques et pharmacocinétiques entre le clopidogrel et d'autres médicaments administrés simultanément. Aucune interaction pharmacodynamique notable au plan clinique n'a été constatée lors de l'administration simultanée de clopidogrel et d'aténolol, de nifédipine, ou de ces deux médicaments à la fois. De plus, l'activité pharmacodynamique du clopidogrel n'a pas présenté de modification sensible en cas d'administration simultanée de phénobarbital, ou d'oestrogènes.

L'administration concomitante du clopidogrel n'a pas modifié les paramètres pharmacocinétiques de la digoxine ni ceux de la théophylline. Les antiacides n'ont pas eu d'influence sur l'absorption du clopidogrel.

Les données de l'étude CAPRIE montrent que l'association du tolbutamide et de la phénytoïne (qui sont métabolisés par le CYP2C9) avec le clopidogrel est bien tolérée.

En dehors des interactions médicamenteuses spécifiques décrites ci-dessus, aucune autre étude d'interaction entre le clopidogrel et certains médicaments couramment utilisés chez les patients ayant une maladie athérotrombotique n'a été réalisée. Cependant, les patients inclus dans les études cliniques du clopidogrel ont reçu de nombreux médicaments associés incluant des diurétiques, bêta-bloquants, IEC, inhibiteurs calciques, hypocholestérolémiants, vasodilatateurs coronariens, antidiabétiques (dont l'insuline), antiépileptiques, et anti GPIIb-IIIa, sans manifestation notable d'interaction médicamenteuse cliniquement significative.

#### **4.6 Fertilité, grossesse et allaitement**

##### *Grossesse*

Dans la mesure où il n'existe pas de données cliniques sur l'utilisation du clopidogrel pendant la grossesse, par mesure de précaution, il est préférable de ne pas utiliser le clopidogrel pendant la grossesse.

Les études chez l'animal n'ont pas montré d'effets délétères directs ou indirects sur la gestation, le développement embryonnaire ou foetal, l'accouchement ou le développement post-natal (voir rubrique 5.3).

##### *Allaitement*

Dans l'espèce humaine il n'existe pas de données concernant l'excrétion du clopidogrel dans le lait maternel. Les études réalisées chez l'animal ont montré une excrétion du clopidogrel dans le lait maternel. Par mesure de précaution, l'allaitement ne devrait pas être continué en cas de traitement par Clopidogrel Teva Pharma B.V.

##### *Fertilité*

Les études effectuées chez l'animal n'ont pas montré d'altération de la fertilité avec le clopidogrel.

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

Le clopidogrel 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 tolérance du clopidogrel a été étudiée chez plus de 44 000 patients ayant participé aux études cliniques dont plus de 12 000 ont été traités pendant un an ou plus. Dans le cadre de l'étude CAPRIE, la tolérance du clopidogrel 75 mg/jour s'est montré globalement comparable à celle de l'AAS 325 mg/jour, indépendamment de l'âge, du sexe et de la race. Les effets indésirables notables au plan clinique qui ont été enregistrés au cours des études CAPRIE, CURE, CLARITY, COMMIT et ACTIVE-A sont présentés ci-après. En plus de l'expérience au cours des études cliniques, des effets indésirables ont été spontanément rapportés.

Les saignements sont les effets indésirables les plus fréquemment rapportés tant dans les études cliniques que depuis la mise sur le marché. Ils sont principalement rapportés pendant le premier mois de traitement.

Dans CAPRIE, chez les malades traités par clopidogrel ou par AAS, la fréquence globale de saignements a été de 9,3 %. La fréquence des épisodes sévères était similaire pour le clopidogrel et pour l'AAS.

Dans CURE, il n'a pas été constaté d'augmentation des saignements majeurs avec l'association clopidogrel plus AAS dans les 7 jours suivant un pontage coronarien chez les malades qui avaient arrêté leur traitement plus de 5 jours avant la chirurgie. Chez les malades qui sont restés sous traitement au cours de ces 5 jours, cette fréquence a été de 9,6 % pour le groupe clopidogrel plus AAS et de 6,3 % pour le groupe placebo plus AAS.

Dans CLARITY, une augmentation globale des saignements a été constatée dans le groupe clopidogrel plus AAS *versus* placebo plus AAS. La fréquence des saignements majeurs était similaire entre les groupes. Ceci était homogène dans les sous-groupes de patients définis selon les caractéristiques initiales des patients et le type de traitement fibrinolytique ou d'héparine.

Dans COMMIT, le taux global des hémorragies majeures non cérébrales et des hémorragies cérébrales était faible et similaire dans les 2 groupes.

Dans ACTIVE-A, le taux de saignements majeurs a été supérieur dans le groupe clopidogrel + AAS par rapport au groupe placebo + AAS (6,7 % *versus* 4,3 %). Les saignements majeurs étaient essentiellement d'origine extracrânienne dans les 2 groupes (5,3 % dans le groupe clopidogrel + AAS *versus* 3,5 % dans le groupe placebo + AAS), principalement d'origine gastro-intestinale (3,5 % vs 1,8 %). Il y a eu plus de saignements intracrâniens dans le groupe clopidogrel + AAS que dans le groupe placebo + AAS (respectivement 1,4 % *versus* 0,8 %). Il n'y a eu aucune différence statistiquement significative entre les 2 groupes, ni sur les hémorragies à issue fatale (1,1 % dans le groupe clopidogrel + AAS *versus* 0,7 % dans le groupe placebo + AAS), ni sur les AVC hémorragiques (respectivement 0,8 % *versus* 0,6 %).

#### *Tableau des effets indésirables*

Les effets indésirables survenus soit pendant les études cliniques soit spontanément rapportés, sont présentés dans le tableau ci-dessous. Leur fréquence est définie en utilisant la convention suivante : 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). Pour chaque classe de système d'organes, les effets indésirables sont présentés suivant un ordre décroissant de gravité.



<b>Système classe- organe</b>	<b>Fréquent</b>	<b>Peu fréquent</b>	<b>Rare</b>	<b>Très rare, fréquence indéterminée*</b>
Affections hématologiques et du système lymphatique		Thrombocytopénie, leucopénie, éosinophilie	Neutropénie, y compris neutropénie sévère	Purpura thrombopénique thrombotique (PTT) (voir rubrique 4.4), aplasie médullaire, pancytopénie, agranulocytose, thrombocytopénie sévère, hémophilie A acquise, granulocytopénie, anémie
Affections du système immunitaire				Maladie sérique, réactions anaphylactoïdes, réactions allergiques croisées entre thiénopyridines (telles que ticlopidine, prasugrel) (voir rubrique 4.4)*
Affections psychiatriques				Hallucinations, confusion
Affections du système nerveux		Hémorragie intracrânienne (quelques cas dont l'issue a été fatale ont été rapportés), céphalée, paresthésie, étourdissement		Troubles du goût
Affections oculaires		Saignement oculaire (conjonctival, intra- oculaire, rétinien)		
Affections de l'oreille et du labyrinthe			Vertige	
Affections vasculaires	Hématome			Hémorragie grave, hémorragie d'une plaie opératoire, vascularite, hypotension
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	Epistaxis			Saignement des voies respiratoires (hémoptysie, hémorragie pulmonaire), bronchospasme, pneumopathie interstitielle, pneumopathie à éosinophiles

Système classe- organe	Fréquent	Peu fréquent	Rare	Très rare, fréquence indéterminée*
Affections gastro- intestinales	Hémorragie gastro- intestinale, diarrhée, douleur abdominale, dyspepsie	Ulcère gastrique et ulcère duodénal, gastrite, vomissement, nausée, constipation, flatulence	Hémorragie rétro- péritonéale	Hémorragie gastro- intestinale et rétro- péritonéale à issue fatale, pancréatite, colite (dont colite ulcéreuse et colite lymphocytaire), stomatite
Affections hépatobiliaires				Insuffisance hépatique aiguë, hépatite, anomalie des tests de la fonction hépatique
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Contusion	Rash, prurit, saignement cutané (purpura)		Eruption bulleuse (syndrome de Lyell, Syndrome de Stevens Johnson, érythème polymorphe), angioedème, syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse, syndrome de DRESS (rash cutané avec éosinophilie et symptômes systémiques), rash érythémateux, exfoliation cutanée, urticaire, eczéma, lichen plan
Affections musculosquelettiques, systémiques et osseuses				Saignement musculo- articulaire (hémarthrose), arthrite, arthralgie, myalgie
Affections du rein et des voies urinaires		Hématurie		Glomérulonéphrite, élévation de la créatininémie
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Saignement au point d'injection			Fièvre
Investigations		Allongement du temps de saignement, diminution du nombre de neutrophiles, diminution du nombre des plaquettes		

\* Information relative au clopidogrel, avec fréquence « indéterminée ».

### 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 – Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (Ansm) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance – Site internet: [www.ansm.sante.fr](http://www.ansm.sante.fr).

### **4.9 Surdosage**

Le surdosage peut conduire à un allongement du temps de saignement et à des complications hémorragiques. L'instauration d'un traitement approprié doit être envisagée en cas de saignement. Il n'existe aucun antidote connu à l'activité pharmacologique du clopidogrel. Si une correction rapide d'un temps de saignement prolongé est nécessaire, une transfusion plaquettaire peut corriger les effets du clopidogrel.

## **5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES**

### **5.1 Propriétés pharmacodynamiques**

Classe pharmacothérapeutique : inhibiteurs de l'agrégation plaquettaire à l'exclusion de l'héparine, code ATC : B01AC-04.

#### *Mécanisme d'action*

Le clopidogrel est une pro-drogue dont l'un des métabolites est un inhibiteur de l'agrégation plaquettaire. Le clopidogrel doit être métabolisé par les enzymes du cytochrome P450 pour que soit synthétisé son métabolite actif qui inhibe l'agrégation plaquettaire. Le métabolite actif du clopidogrel inhibe de façon sélective la fixation de l'adénosine diphosphate (ADP) à son récepteur plaquettaire P2Y<sub>12</sub>, et donc l'activation du complexe GPIIb/IIIa provoquée par l'ADP, de sorte que l'agrégation plaquettaire est inhibée. Suite à cette fixation irréversible, le fonctionnement des plaquettes est modifié pour le reste de leur durée de vie (environ 7 à 10 jours) et la restauration d'une fonction plaquettaire normale correspond à la période de renouvellement des plaquettes. L'agrégation plaquettaire provoquée par d'autres agonistes de l'ADP est également inhibée par la neutralisation de l'amplification de l'activation plaquettaire par l'ADP libéré.

Le métabolite actif étant synthétisé par les enzymes du cytochrome P450, dont certaines sont polymorphes ou inhibées par d'autres médicaments, tous les patients n'auront pas une inhibition plaquettaire adaptée.

#### *Effets pharmacodynamiques*

L'administration répétée de 75 mg par jour s'est traduite par une inhibition importante de l'agrégation plaquettaire induite par l'ADP à partir du 1<sup>er</sup> jour de traitement; cette inhibition augmente progressivement pour atteindre un plateau d'équilibre entre le 3<sup>ème</sup> et le 7<sup>ème</sup> jour. A l'état d'équilibre, la dose quotidienne de 75 mg par jour a permis d'obtenir un taux moyen d'inhibition de 40 % à 60 %. L'agrégation plaquettaire et le temps de saignement sont revenus progressivement à leurs valeurs initiales, généralement dans les 5 jours après l'arrêt du traitement.

#### *Efficacité et sécurité clinique*

La tolérance et l'efficacité du clopidogrel ont été évaluées au cours de 5 études menées en double-aveugle chez plus de 88 000 patients : l'étude CAPRIE qui a comparé le clopidogrel à l'AAS et les études CURE, CLARITY, COMMIT et ACTIVE-A qui ont comparé le clopidogrel à un placebo, les 2 médicaments étant administrés en association à l'AAS et à d'autres traitements conventionnels.

*Infarctus du myocarde (IDM) récent, accident vasculaire cérébral récent ou artériopathie oblitérante des membres inférieurs établie*

L'étude CAPRIE a inclus 19 185 malades ayant une localisation d'athérombose qui s'est manifestée par un infarctus du myocarde récent (< 35 jours), un accident vasculaire cérébral ischémique récent (entre 7 jours et 6 mois) ou une artériopathie oblitérante des membres inférieurs (AOMI) établie. Les malades ont été répartis de façon aléatoire dans les deux groupes de traitement : clopidogrel à raison de 75 mg/jour ou AAS à raison de 325 mg/jour et ils ont été suivis pendant 1 à 3 ans. Dans le sous-groupe des malades inclus pour infarctus du myocarde, la plupart ont reçu de l'AAS pendant les tout premiers jours suivant la phase aiguë d'infarctus du myocarde.

Le clopidogrel a réduit de façon significative la fréquence de survenue de nouveaux accidents ischémiques (critère d'évaluation combinant l'infarctus du myocarde, l'accident vasculaire cérébral ischémique et le décès d'origine vasculaire) par rapport à l'AAS. Dans l'analyse en intention de traiter, 939 événements ont été observés dans le groupe sous clopidogrel et 1 020 événements dans le groupe sous AAS (réduction du risque relatif (RRR) 8,7 %, [IC à 95 % : 0,2 à 16,4;  $p = 0,045$ ]). Ceci permet, par rapport à l'AAS, d'éviter chez 10 patients supplémentaires (IC : 0 à 20), sur 1 000 traités pendant 2 ans, la survenue d'un nouvel événement ischémique. L'analyse de la mortalité totale (critère secondaire) ne montre aucune différence significative entre le clopidogrel (5,8 %) et l'AAS (6,0 %).

Dans une analyse en sous-groupe par événement qualifiant (infarctus du myocarde, accident vasculaire cérébral ischémique, artériopathie oblitérante des membres inférieurs), le bénéfice est apparu plus important (atteignant une significativité statistique de  $p = 0,003$ ) chez les malades inclus pour une artériopathie oblitérante des membres inférieurs (plus particulièrement chez ceux qui avaient aussi un antécédent d'infarctus du myocarde) (RRR = 23,7 %; IC : 8,9 à 36,2) et plus faible (non significativement différent de l'AAS) chez les malades inclus pour accident vasculaire cérébral (RRR = 7,3% ; IC : -5,7 à 18,7 [ $p = 0,258$ ]). Chez les malades qui ont été inclus dans l'étude avec comme seul critère un infarctus du myocarde récent, le résultat sous clopidogrel était numériquement inférieur, mais non statistiquement différent de celui sous AAS (RRR = -4,0 %; IC : -22,5 à 11,7 [ $p = 0,639$ ]). De plus, une analyse en sous-groupe par âge a suggéré que le bénéfice du clopidogrel chez les malades de plus de 75 ans était inférieur à celui observé chez les malades âgés de 75 ans ou moins.

Puisque l'étude CAPRIE n'a pas été conçue pour avoir la puissance statistique nécessaire pour évaluer l'efficacité dans chacun des sous-groupes, il n'est pas évident que les différences observées dans la réduction du risque relatif en fonction de l'événement qualifiant soient réelles ou le résultat du hasard.

#### *Syndrome coronaire aigu*

L'étude CURE a inclus 12 562 patients ayant un syndrome coronaire aigu sans sus-décalage du segment ST (angor instable ou infarctus du myocarde sans onde Q) et se présentant dans les 24 heures suivant le début du plus récent épisode d'angor ou de symptômes en rapport avec une ischémie. Les patients devaient avoir des modifications ECG compatibles avec un nouvel épisode ischémique ou des enzymes cardiaques élevées ou des troponines I ou T supérieures à au moins deux fois la limite supérieure de la normale. Les malades ont reçu de façon aléatoire du clopidogrel (dose de charge de 300 mg suivie par 75 mg par jour, N = 6 259) ou du placebo (N = 6 303), les deux groupes recevant en association de l'AAS (75-325 mg par jour) et d'autres traitements standards. Les patients ont été traités pendant une durée allant jusqu'à 1 an. Dans CURE, 823 patients (6,6 %) ont été traités de façon concomitante par des anti GPIIb-IIIa. Un traitement par héparine a été administré chez plus de 90 % des patients et le risque relatif de saignement entre le clopidogrel et le placebo n'a pas été significativement influencé par le traitement concomitant par héparine.

Le nombre de patients présentant un des composants du critère du jugement principal [décès cardiovasculaire (CV), infarctus du myocarde (IDM) ou accident vasculaire cérébral] a été de 582 (9,3 %) dans le groupe traité par clopidogrel et de 719 (11,4 %) dans le groupe traité par le placebo, correspondant à une réduction du risque relatif (RRR) de 20 % (IC à 95% : 10 %-28 %,  $p = 0,00009$ ) en faveur du groupe traité par le clopidogrel (RRR de 17 % chez les patients traités de façon conservatrice, de 29 % lorsqu'ils bénéficiaient d'une angioplastie coronaire avec ou sans pose de stent et de 10 % lorsqu'ils bénéficiaient d'un pontage coronarien). De nouveaux événements

cardiovasculaires (critère principal) ont été évités avec une réduction du risque relatif de 22 % (IC : 8,6-33,4), 32 % (IC 12,8-46,4), 4 % (IC : -26,9-26,7), 6 % (IC : -33,5-34,3) et 14 % (IC : -31,6-44,2) durant les intervalles respectifs suivants : 0-1 mois, 1-3 mois, 3-6 mois, 6-9 mois et 9-12 mois. Ainsi, au-delà de 3 mois de traitement, le bénéfice observé dans le groupe clopidogrel + AAS n'a pas augmenté alors que le risque hémorragique persistait (voir rubrique 4.4).

L'utilisation du clopidogrel dans CURE a été associée à une diminution du recours au traitement thrombolytique (RRR = 43,3 %; IC : 24,3 %-57,5 %) et aux anti GPIIb-IIIa (RRR = 18,2 % ; IC : 6,5 %-28,3 %).

Le nombre de patients présentant un des composants du co-critère de jugement principal (décès CV, IDM, accident vasculaire cérébral ou ischémie réfractaire) a été de 1 035 (16,5 %) dans le groupe traité par le clopidogrel et de 1 187 (18,8 %) dans le groupe traité par le placebo, correspondant à une réduction du risque relatif de 14 % (IC à 95% : 6 %-21 %,  $p = 0,0005$ ) en faveur du groupe traité par le clopidogrel. Ce bénéfice était surtout lié à la réduction statistiquement significative de l'incidence des infarctus du myocarde [287 (4,6 %) dans le groupe traité par le clopidogrel et 363 (5,8 %) dans le groupe placebo]. Il n'a pas été observé d'effet sur la fréquence des réhospitalisations pour angor instable.

Les résultats obtenus sur des populations de patients présentant des caractéristiques différentes (tel que angor instable ou IDM sans onde Q, niveau de risque faible à élevé, diabète, nécessité d'une revascularisation, âge, sexe, etc...) ont été cohérents avec les résultats de l'analyse principale. En particulier, dans une analyse post-hoc portant sur 2 172 patients (soit 17 % de la population totale de l'étude CURE) ayant bénéficié d'une pose de stent (Stent-CURE), les données ont montré une réduction significative du risque relatif de 26,2 % en faveur du clopidogrel comparé au placebo sur le critère de jugement principal (décès CV, IDM, accident vasculaire cérébral), ainsi qu'une réduction significative du risque relatif de 23,9 % sur le co-critère de jugement principal (décès CV, IDM, accident vasculaire cérébral ou ischémie réfractaire). Par ailleurs, le profil de tolérance du clopidogrel dans ce sous-groupe de patients n'a pas soulevé de problème particulier. Ainsi, les résultats de ce sous-groupe sont cohérents avec les résultats de l'ensemble de l'étude.

Le bénéfice observé avec le clopidogrel a été indépendant des autres traitements à visée cardiovasculaire administrés en phase aiguë ou au long cours (tels que héparine/HBPM, anti GPIIb-IIIa, hypolipémiants, bêtabloquants et IEC). L'efficacité du clopidogrel a été observée indépendamment de la dose d'aspirine (75-325 mg par jour).

Chez les patients ayant un IDM aigu avec sus-décalage du segment ST, la tolérance et l'efficacité du clopidogrel ont été évaluées dans 2 études randomisées en double aveugle, contrôlées *versus* placebo : CLARITY et COMMIT.

L'étude CLARITY a inclus 3 491 patients se présentant dans les 12 premières heures d'un IDM avec susdélalage du segment ST et pour lesquels un traitement thrombolytique était programmé. Les patients ont reçu du clopidogrel (dose de charge de 300 mg puis 75 mg/jour,  $n = 1 752$ ) ou un placebo ( $n = 1 739$ ) en association pour les 2 groupes à l'AAS (150 à 325 mg en dose de charge puis 75 à 162 mg/jour), à un agent fibrinolytique et, si indiqué, une héparine. Les patients ont été suivis pendant 30 jours. Le critère principal d'évaluation était défini par la survenue du critère combiné associant l'occlusion de l'artère responsable de l'infarctus vue à la coronarographie réalisée avant la sortie de l'hôpital, le décès ou la récurrence d'un IDM avant la coronarographie. Pour les patients n'ayant pas eu de coronarographie, le critère principal d'évaluation était le décès ou une récurrence d'IDM avant le 8<sup>ème</sup> jour ou avant la sortie de l'hôpital. Dans la population de l'étude, 19,7 % des patients inclus étaient des femmes et 29,2 % des patients avaient 65 ans ou plus. Au total, 99,7 % des patients ont reçu des fibrinolytiques (spécifiques de la fibrine : 68,7 %, non spécifiques de la fibrine : 31,1 %), 89,5 % une héparine, 78,7 % des bêtabloquants, 54,7 % des inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine et 63 % des statines.

Quinze pourcent (15,0 %) des patients du groupe clopidogrel et 21,7 % du groupe placebo ont présenté un événement du critère principal ce qui représente une réduction du risque absolu de 6,7 %

et une réduction des odds de 36 % en faveur du clopidogrel (IC à 95 % : 24, 47 %;  $p < 0,001$ ), essentiellement due à une diminution du taux d'occlusion de l'artère responsable de l'infarctus. Ce bénéfice était homogène dans les sous-groupes pré-spécifiés incluant l'âge et le sexe des patients, la localisation de l'infarctus et le type de fibrinolytique ou d'héparine utilisé.

L'étude COMMIT a été menée selon un plan factoriel 2x2 et a inclus 45 852 patients présentant une suspicion d'IDM, dans les 24 heures après le début des symptômes associés à des anomalies à l'ECG (sus-décalage du segment ST, sous-décalage du segment ST ou bloc de branche gauche). Les patients ont reçu du clopidogrel (75 mg/jour,  $n = 22\ 961$ ) ou un placebo ( $n = 22\ 891$ ) en association à l'AAS (162 mg/jour) pendant 28 jours ou jusqu'à la sortie de l'hôpital. Les 2 critères principaux d'évaluation étaient les décès de toutes causes et la 1<sup>ère</sup> survenue d'un événement du critère combiné associant récurrence d'infarctus, accident vasculaire cérébral ou décès. Dans la population de l'étude 27,8 % des patients inclus étaient des femmes, 58,4 % des patients avaient 60 ans ou plus (26 % avaient 70 ans ou plus) et 54,5 % des patients ont reçu un traitement fibrinolytique.

Le clopidogrel a réduit significativement le risque relatif de décès toutes causes de 7 % ( $p = 0,029$ ) et le risque relatif du critère combiné associant récurrence d'infarctus, accident vasculaire cérébral ou décès de 9 % ( $p = 0,002$ ), ce qui représente une réduction du risque absolu de 0,5 % et 0,9 % respectivement. Ce bénéfice était homogène quel que soit l'âge, le sexe et la présence ou non d'un traitement fibrinolytique et ce bénéfice a été observé dès les premières 24 heures.

#### *Fibrillation auriculaire*

Les études ACTIVE-W et ACTIVE-A, qui sont des études indépendantes du programme global ACTIVE, ont inclus des patients souffrant de fibrillation auriculaire (FA) et qui présentaient au moins un facteur de risque d'événements vasculaires. Selon les critères d'inclusion, les médecins ont inclus des patients dans l'étude ACTIVE-W s'ils étaient candidats à un traitement par antivitamine K (AVK), tels que la warfarine. Les patients étaient inclus dans l'étude ACTIVE-A s'ils n'étaient pas candidats à un traitement par AVK, en raison soit de leur incapacité à suivre le traitement, soit de leur réticence à un traitement par AVK.

L'étude ACTIVE-W a démontré qu'un traitement par AVK est plus efficace que l'association clopidogrel +AAS.

L'étude ACTIVE-A ( $n = 7\ 554$ ) est une étude multicentrique, randomisée, en double-aveugle, contrôlée *versus* placebo qui a comparé l'association de clopidogrel 75 mg/jour et d'AAS ( $n = 3\ 772$ ) à l'association placebo et AAS ( $n = 3\ 782$ ). La posologie recommandée d'AAS était de 75 à 100 mg par jour. Les patients étaient traités pour une durée allant jusqu'à 5 ans.

Les patients randomisés dans le programme ACTIVE présentaient une FA documentée, c'est-à-dire soit une FA permanente, soit au moins 2 épisodes de FA intermittente dans les 6 derniers mois, et avaient au moins un des facteurs de risque suivants : âge  $\geq 75$  ans ; âge compris entre 55 et 74 ans associé soit à un diabète de type 2 nécessitant un traitement médicamenteux, soit à un antécédent d'IDM documenté, soit à une maladie coronaire documentée ; hypertension artérielle traitée ; antécédent d'AVC, d'accident ischémique transitoire (AIT) ou d'embolie systémique en dehors du SNC ; dysfonction ventriculaire gauche avec une FEVG  $< 45$  % ; maladie vasculaire périphérique documentée. Le score de CHADS<sub>2</sub> moyen était de 2,0 (échelle de 0 à 6).

Les principaux critères d'exclusion étaient : ulcère gastroduodéal documenté dans les 6 derniers mois ; antécédent d'hémorragie intracrânienne ; thrombocytopénie importante (plaquettes  $< 50 \times 10^9/l$ ) ; nécessité d'un traitement par clopidogrel ou par anticoagulant oral (ACO) ; intolérance à l'une des deux substances.

73 % des patients inclus dans l'étude ACTIVE-A ne pouvaient être traités par AVK selon l'évaluation du médecin, en raison d'une incapacité du patient de respecter les contraintes liées au suivi de l'INR (international normalised ratio), d'une prédisposition aux chutes ou aux traumatismes crâniens, ou

d'un risque particulier de saignement ; pour 26 % des patients, la décision du médecin était basée sur la réticence du patient à suivre un traitement par AVK.

41,8 % des patients étaient des femmes. L'âge moyen était 71 ans, 41,6 % des patients avaient 75 ans ou plus. 23,0 % des patients ont été traités par des antiarythmiques, 52,1 % par des bêtabloquants, 54,6 % par des IEC et 25,4 % par des statines.

832 patients (22,1 %) ont présenté un des composants du critère principal d'efficacité (AVC, IDM, embolie systémique en dehors du SNC ou décès d'origine vasculaire) dans le groupe clopidogrel + AAS *versus* 924 patients (24,4 %) dans le groupe placebo + AAS (soit une réduction du risque relatif de 11,1 % ; IC à 95 % : 2,4-19,1 % ;  $p = 0,013$ ). Cette différence est principalement due à une diminution importante du nombre d'AVC. 296 patients (7,8 %) dans le groupe clopidogrel + AAS ont présenté un AVC *versus* 408 patients (10,8 %) dans le groupe placebo + AAS (soit une réduction du risque relatif de 28,4 % ; IC à 95 % : 16,8 %-38,3 % ;  $p = 0,00001$ ).

### *Population pédiatrique*

Une étude de titration de posologie du clopidogrel (Etude PICOLO) a été réalisée chez 86 nouveau-nés ou nourrissons âgés au maximum de 24 mois présentant un risque de thrombose, aux doses consécutives de 0,01, 0,1 et 0,2 mg/kg chez les nouveau-nés et les nourrissons, et de 0,15 mg/kg chez les nouveau-nés uniquement. La dose de 0,2 mg/kg a permis d'atteindre un pourcentage moyen d'inhibition de 49,3 % (agrégation plaquettaire induite par l'ADP de 5  $\mu$ M), résultat comparable à celui observé chez des adultes traités par 75 mg par jour de clopidogrel.

Dans une étude randomisée (Etude CLARINET), en double aveugle, en groupes parallèles réalisée chez 906 nouveau-nés et nourrissons atteints d'une cardiopathie congénitale cyanogène corrigée par anastomose artérielle aorto-pulmonaire ont été randomisés pour recevoir soit le clopidogrel 0,2 mg/kg ( $n = 467$ ) soit le placebo ( $n = 439$ ) en combinaison avec un traitement de fond concomitant jusqu'à la deuxième étape chirurgicale. La durée moyenne entre l'anastomose artérielle aorto-pulmonaire et la première administration du médicament à l'étude était de 20 jours. Environ 88 % des patients ont reçu de l'acide acétylsalicylique (ASA) en association à la dose de 1 à 23 mg/kg/jour). Aucune différence significative entre les groupes de traitement n'a été observée sur le critère d'évaluation composite associant décès, thrombose de l'anastomose ou intervention attribuable à une maladie cardiaque avant un délai de 120 jours après un événement de nature thrombotique, soit respectivement (89 [19,1 %] dans le groupe clopidogrel et 90 [20,5 %] dans le groupe placebo) (voir rubrique 4.2). Le saignement a été l'effet indésirable le plus fréquemment signalé dans les deux groupes (clopidogrel et placebo). Cependant, aucune différence significative des taux de saignement n'a été observée entre les deux groupes. Lors du suivi de la tolérance à long terme de cette étude, 26 patients dont l'anastomose était toujours en place à un an ont reçu le clopidogrel jusqu'à 18 mois. Aucun événement nouveau relatif à la tolérance n'a été observé pendant le suivi à long terme de cette étude.

Les études CLARINET et PICOLO ont été réalisées en utilisant une solution reconstituée de clopidogrel. Une étude de biodisponibilité relative chez l'adulte, a montré que la solution reconstituée de clopidogrel présentait une exposition similaire et une vitesse d'absorption légèrement plus rapide sur la base du principal métabolite circulant (inactif) en comparaison au comprimé autorisé.

## **5.2 Propriétés pharmacocinétiques**

### *Absorption*

Le clopidogrel est rapidement absorbé après administration orale d'une dose unique ou de doses répétées de 75 mg/jour. Les concentrations plasmatiques maximales moyennes de clopidogrel inchangé (environ 2,2 à 2,5 ng/ml après administration orale d'une dose unique de 75 mg) sont obtenues environ 45 minutes après l'administration. Les données d'élimination urinaire des métabolites de clopidogrel indiquent que le taux d'absorption est au moins égal à 50 %.

### *Distribution*

*In vitro*, le clopidogrel et son principal métabolite circulant (inactif) se lie de façon réversible aux protéines plasmatiques humaines (taux de liaison respectifs de 98 % et de 94 %). Cette liaison aux protéines n'est pas saturable *in vitro* sur une large gamme de concentrations.

#### *Biotransformation*

Le clopidogrel subit une biotransformation importante au niveau hépatique. *In vitro* et *in vivo*, le clopidogrel est métabolisé selon 2 principales voies métaboliques : la première par le biais des estérases, conduisant à une hydrolyse en dérivé acide carboxylique inactif (correspondant à 85 % des métabolites circulants), et la deuxième par le biais des cytochromes P450. Le clopidogrel est d'abord transformé en métabolite intermédiaire 2-oxo-clopidogrel. La deuxième étape est une transformation de ce métabolite intermédiaire 2-oxo-clopidogrel en métabolite actif, un dérivé thiol du clopidogrel. *In vitro*, cette voie métabolique passe par les CYP3A4, CYP2C19, CYP1A2 et CYP2B6. Le métabolite actif thiol, qui a été isolé *in vitro*, se fixe rapidement et de façon irréversible aux récepteurs plaquettaires, inhibant ainsi l'agrégation plaquettaire.

La  $C_{max}$  du métabolite actif est multipliée par 2 après une dose de charge unique de 300 mg de clopidogrel *versus* après 4 jours de traitement à une dose d'entretien de 75 mg par jour. La  $C_{max}$  est observée environ 30 à 60 minutes après la prise.

#### *Elimination*

Après l'administration par voie orale d'une dose de clopidogrel marqué au  $^{14}C$  chez l'homme, 50 % environ de la dose sont éliminés dans les urines et 46 % environ dans les selles au cours des 120 heures qui suivent l'administration. Après l'administration par voie orale d'une dose unique de 75 mg de clopidogrel, la demi-vie d'élimination du clopidogrel est de 6 heures environ. La demi-vie d'élimination du principal métabolite circulant (inactif) a été de 8 heures tant après administration d'une dose unique qu'après administration répétée.

#### *Pharmacogénétique*

Le CYP2C19 est impliqué dans la synthèse à la fois du métabolite actif et du métabolite intermédiaire 2-oxo-clopidogrel. Selon des études d'agrégation plaquettaire réalisées *ex vivo*, les propriétés pharmacocinétiques et antiagrégantes du métabolite actif du clopidogrel diffèrent selon le génotype du CYP2C19.

L'allèle CYP2C19\*1 correspond à un métabolisme fonctionnel complet tandis que les allèles CYP2C19\*2 et CYP2C19\*3 ne sont pas fonctionnels. Les allèles CYP2C19\*2 et CYP2C19\*3 représentent la majorité des allèles à fonction réduite chez les métaboliseurs lents caucasiens (85 %) et asiatiques (99 %). Les autres allèles associés à une absence de métabolisme ou à un métabolisme réduit sont moins fréquents et sont notamment les CYP2C19\*4, \*5, \*6, \*7 et \*8. Un patient métaboliseur lent possède 2 allèles non fonctionnels, tels que définis ci-dessus. Les fréquences publiées des génotypes du CYP2C19 associés à une faible métabolisation sont d'environ 2 % chez les caucasiens, 4 % chez les noirs et 14 % chez les chinois. Il existe des tests permettant d'identifier le génotype du CYP2C19 des patients.

Une étude en cross-over, menée chez 40 sujets sains, 10 dans chacun des 4 groupes de métaboliseurs du CYP2C19 (ultrarapides, rapides, intermédiaires et lents), a évalué les paramètres pharmacocinétiques et les réponses antiagrégantes après administration soit de 300 mg, suivi de 75 mg par jour, soit de 600 mg, suivi de 150 mg par jour, chaque groupe étant traité pendant une durée de 5 jours (concentration à l'équilibre). Aucune différence importante ni dans l'exposition au métabolite actif, ni dans l'inhibition moyenne de l'agrégation plaquettaire (IAP) n'a été observée entre les métaboliseurs ultrarapides, rapides et intermédiaires. Chez les métaboliseurs lents, l'exposition au métabolite actif a diminué de 63-71 % par rapport aux métaboliseurs rapides. Après administration de la posologie à 300 mg/75 mg, les réponses antiagrégantes ont diminué chez les métaboliseurs lents, avec une IAP moyenne (avec 5  $\mu M$  d'ADP) de 24 % (à 24 heures) et de 37 % (à J5). L'IAP chez les métaboliseurs rapides est de 39 % (à 24 heures) et de 58 % (à J5), celle chez les métaboliseurs intermédiaires étant de 37 % (à 24 heures) et de 60 % (à J5). Chez les métaboliseurs lents ayant reçu la posologie à 600 mg/150 mg, l'exposition au métabolite actif était supérieur par rapport à ceux ayant reçu la posologie à 300 mg/75 mg. De plus, l'IAP était de 32 % (à 24 heures) et de 61 % (à J5), soit



supérieure à l'IAP chez les métaboliseurs lents ayant reçu la posologie 300 mg/75 mg, et était similaire à l'IAP des autres groupes de métaboliseurs du CYP2C19 ayant reçu la posologie 300 mg/75 mg. La posologie optimale pour cette population n'a pas été établie dans des essais cliniques.

Dans une méta-analyse de 6 études incluant 335 sujets traités par clopidogrel à la concentration d'équilibre, l'exposition au métabolite actif a diminué de 28 % chez les métaboliseurs intermédiaires et de 72 % chez les métaboliseurs lents, tandis que l'IAP (avec 5 µM d'ADP) a diminué de 5,9 % et de 21,4 % respectivement, par rapport aux métaboliseurs rapides. Les résultats de cette méta-analyse sont cohérents avec ceux de l'étude présentée ci-dessus.

L'influence du génotype du CYP2C19 sur les événements cliniques chez les patients traités par clopidogrel n'a pas été évaluée dans des essais prospectifs, randomisés, contrôlés. Cependant, plusieurs analyses rétrospectives ont évalué les effets chez les patients traités par clopidogrel en fonction du génotype : CURE (n = 2 721), CHARISMA (n = 2 428), CLARITY-TIMI 28 (n = 2 227), TRITON-TIMI 38 (n = 1 477) et ACTIVE-A (n = 601), ainsi que plusieurs études de cohorte publiées.

Dans TRITON-TIMI 38 et dans 3 des études de cohorte (Collet, Sibbing, Giusti), les patients métaboliseurs intermédiaires et lents, rassemblés dans un même groupe, ont présenté un taux d'événements cardiovasculaires (décès, infarctus du myocarde et AVC) ou de thrombose de stent supérieur aux métaboliseurs rapides.

Dans CHARISMA et dans 1 des études de cohorte (Simon), l'augmentation du taux d'événements n'a été observée que chez les métaboliseurs lents, par rapport aux métaboliseurs rapides.

Dans CURE, CLARITY, ACTIVE-A et dans 1 des études de cohorte (Trenk), aucune augmentation du taux d'événements n'a été observée en fonction du type de métabolisation.

Aucune de ces études n'a inclus suffisamment de patients pour permettre de détecter des différences sur les événements cliniques chez les métaboliseurs lents.

#### *Populations particulières*

Les propriétés pharmacocinétiques du métabolite actif du clopidogrel ne sont pas connues chez ces populations particulières.

#### *Chez l'insuffisant rénal*

Après une administration répétée de 75 mg/jour, chez les sujets présentant une insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine entre 5 et 15 ml/min) l'inhibition de l'agrégation plaquettaire induite par l'ADP a été plus faible (25 %) que celle observée chez les sujets sains, cependant, l'allongement du temps de saignement a été similaire à l'allongement constaté chez les sujets sains ayant reçu 75 mg de clopidogrel par jour. De plus, la tolérance clinique a été bonne chez tous les malades.

#### *Chez l'insuffisant hépatique*

Après l'administration de doses répétées de 75 mg par jour de clopidogrel pendant 10 jours chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère, l'inhibition de l'agrégation plaquettaire induite par l'ADP a été similaire à celle observée chez les sujets sains. L'allongement du temps de saignement moyen a également été similaire dans les 2 groupes.

#### *Race*

La prévalence des différents allèles du CYP2C19 à l'origine d'un métabolisme intermédiaire et faible varie en fonction de la race (voir Pharmacogénétique). Les données de la littérature permettant d'évaluer les conséquences cliniques en fonction du génotype du CYP2C19 dans la population asiatique sont limitées.

### **5.3 Données de sécurité préclinique**

Les effets les plus fréquemment observés lors des essais non cliniques réalisés chez le rat et le babouin ont été des modifications hépatiques. Celles-ci se sont produites à des doses représentant une

exposition au moins 25 fois supérieure à celle observée chez l'homme recevant une dose thérapeutique de 75 mg/jour et ont été la conséquence de l'effet sur les enzymes du métabolisme hépatique. Aucun effet sur les enzymes du métabolisme hépatique n'a été observé chez l'homme recevant du clopidogrel à la dose thérapeutique.

A des doses très importantes, une mauvaise tolérance gastrique du clopidogrel (gastrites, érosions gastriques et/ou vomissements) a aussi été rapportée chez le rat et le babouin.

Aucun effet cancérigène n'a été relevé lors de l'administration du clopidogrel à des souris pendant 78 semaines et à des rats pendant 104 semaines à des doses allant jusqu'à 77 mg/kg/jour (représentant au moins 25 fois l'exposition chez un être humain recevant une dose thérapeutique de 75 mg/jour).

Le clopidogrel a été testé dans des études de génotoxicité *in vitro* et *in vivo* et n'a pas montré d'activité génotoxique.

Le clopidogrel n'a exercé aucune incidence sur la fertilité des rats mâles et femelles et n'a présenté de tératogénicité ni chez le rat ni chez le lapin. Administré à des rats en période de lactation, le clopidogrel a été responsable d'un léger retard dans le développement de la progéniture. Des études de pharmacocinétique spécifique réalisées avec du clopidogrel radiomarqué ont montré que la molécule mère ou ses métabolites étaient excrétés dans le lait. En conséquence, un effet direct (légère toxicité) ou indirect (goût peu agréable) ne peut être exclu.

## **6. DONNEES PHARMACEUTIQUES**

### **6.1 Liste des excipients**

*Noyau :*

Lactose monohydraté  
Cellulose microcristalline  
Hydroxypropylcellulose (E463)  
Crospovidone (type A)  
Huile de ricin hydrogénée  
Laurilsulfate de sodium

*Pelliculage :*

Lactose monohydraté  
Hypromellose (E464)  
Dioxyde de titane (E171)  
Macrogol 4000  
Oxyde de fer rouge (E172)  
Oxyde de fer jaune (E172)  
Laque d'aluminium indigo carmin (E132).

### **6.2 Incompatibilités**

Sans objet.

### **6.3 Durée de conservation**

24 mois.

Pour les présentations en flacons en PEHD, des études de stabilité en cours d'utilisation ont démontré :

- Flacons de 30 comprimés : 30 jours
- Flacons de 100 comprimés : 100 jours.

Tous comprimés non utilisés à la fin de cette période doivent être jetés.

#### **6.4 Précautions particulières de conservation**

A conserver à une température ne dépassant pas 25°C.  
A conserver dans l'emballage d'origine à l'abri de la lumière.

#### **6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur**

Plaquettes thermoformées prédécoupées avec pellicule amovible en aluminium-aluminium, plaquettes thermoformées prédécoupées en aluminium-aluminium et flacons en PEHD système de fermeture en polypropylène ou système de fermeture en polypropylène avec une sécurité enfant et gel de silice.

- Plaquettes thermoformées prédécoupées avec pellicule amovible de 14x1, 28x1, 30x1, 50x1, 84x1, 90x1 ou 100x1 comprimé pelliculé.
- Plaquettes thermoformées prédécoupées de 14x1, 28x1, 30x1, 50x1, 84x1, 90x1 ou 100x1 comprimé pelliculé.
- Flacons contenant 30 ou 100 comprimés pelliculés.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

#### **6.6 Précautions particulières d'élimination**

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur

### **7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**

Teva Pharma B.V.  
Computerweg 10  
3542 DR Utrecht  
Pays-Bas

### **8. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**

EU/1/10/649/001-016

### **9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION**

16/06/2011

### **10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE**

<JJ mois AAAA>

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

**ANNEXE II**

- A. FABRICANTS RESPONSABLES DE LA LIBERATION DES LOTS**
- B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DELIVRANCE 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**

Ce médicament n'est plus autorisé

## **A. FABRICANTS RESPONSABLES DE LA LIBERATION DES LOTS**

### Nom et adresse des fabricants responsables de la libération des lots

Teva Pharmaceutical Works Private Limited Company  
Pallagi út 13  
HU-4042 Debrecen  
Hongrie

TEVA UK Ltd  
Brampton Road, Hampden Park  
Eastbourne  
BN22 9AG East Sussex  
Royaume Uni

Pharmachemie B.V.  
Swensweg 5  
2031 GA Haarlem  
Pays Bas

TEVA Santé SA  
Rue Bellocier  
89107 Sens  
France

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

## **B. CONDITIONS OU RESTRICTION DE DELIVRANCE 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 (PSUR)**

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché soumettra des rapports périodiques actualisés de sécurité pour ce produit conformément aux exigences 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 publiée 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)**

Sans objet.

*Ce médicament n'est plus autorisé*

**ANNEXE III  
ETIQUETAGE ET NOTICE**

**A. ETIQUETAGE**

**Ce médicament n'est plus autorisé**

## MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR

**BOITE EXTERIEURE des plaquettes thermoformées avec pellicule amovible (14x1, 28 x1, 30 x1, 50x1, 84 x1, 90 x1 ou 100 x1 comprimé pelliculé)**

### 1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Clopidogrel Teva Pharma B.V. 75 mg, comprimé pelliculé  
clopidogrel

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

Chaque comprimé pelliculé contient 75 mg de clopidogrel (sous forme de bromhydrate).

### 3. LISTE DES EXCIPIENTS

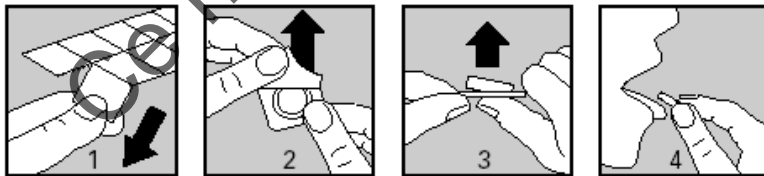
Contient également du lactose et de l'huile de ricin hydrogénée. Voir la notice pour plus d'information.

### 4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

14x1 comprimé pelliculé  
28x1 comprimé pelliculé  
30x1 comprimé pelliculé  
50x1 comprimé pelliculé  
84x1 comprimé pelliculé  
90x1 comprimé pelliculé  
100x1 comprimé pelliculé

### 5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Voie orale.  
Lire la notice avant utilisation.



1. Détacher une alvéole en suivant les pointillés.
2. Soulever avec précaution la feuille de protection.
3. Pousser le comprimé hors de son alvéole.
4. Placer le comprimé sur la langue et l'avaler avec de l'eau ou une autre boisson.

### 6. MISE EN GARDE SPECIALE INDIQUANT QUE LE MEDICAMENT DOIT ETRE CONSERVE HORS DE LA VUE ET DE LA PORTEE DES ENFANTS

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



**7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPECIALE(S), SI NECESSAIRE**

**8. DATE DE PEREMPTION**

EXP

**9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION**

A conserver à une température ne dépassant pas 25°C.  
A conserver dans l'emballage d'origine à l'abri de la lumière.

**10. PRECAUTIONS PARTICULIERES D'ELIMINATION DES MEDICAMENTS NON UTILISES OU DES DECHETS PROVENANT DE CES MEDICAMENTS S'IL Y A LIEU**

**11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**

Teva Pharma B.V.  
Computerweg 10  
3542 DR Utrecht  
Pays-Bas

**12. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**

**13. NUMERO DU LOT**

Lot

**14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE**

Médicament soumis à prescription médicale.

**15. INDICATIONS D'UTILISATION**

**16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

Clopidogrel Teva Pharma B.V. 75 mg

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES  
THERMOFORMEES OU LES FILMS THERMOSOUEDES**

**PLAQUETTES THERMOFORMEES (14x1, 28x1, 30x1, 50x1, 84x1, 90x1 ou 100x1 comprimé  
pelliculé)**

**1. DENOMINATION DU MEDICAMENT**

Clopidogrel Teva Pharma B.V. 75 mg, comprimé pelliculé  
clopidogrel

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

Teva Pharma B.V.

**3. DATE DE PEREMPTION**

EXP

**4. NUMERO DU LOT**

Lot

**5. AUTRES**

Ce médicament n'est plus autorisé

**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR**

**BOITE EXTERIEURE des plaquettes thermoformées (14x1, 28x1, 30x1, 50x1, 84x1, 90x1 ou 100x1 comprimé pelliculé)**

**1. DENOMINATION DU MEDICAMENT**

Clopidogrel Teva Pharma B.V. 75 mg, comprimé pelliculé  
clopidogrel

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

Chaque comprimé pelliculé contient 75 mg de clopidogrel (sous forme de bromhydrate).

**3. LISTE DES EXCIPIENTS**

Contient également du lactose et de l'huile de ricin hydrogénée. Voir la notice pour plus d'information.

**4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

14x1 comprimé pelliculé  
28x1 comprimé pelliculé  
30x1 comprimé pelliculé  
50x1 comprimé pelliculé  
84x1 comprimé pelliculé  
90x1 comprimé pelliculé  
100x1 comprimé pelliculé

**5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION**

Voie orale.  
Lire la notice avant utilisation.

**6. MISE EN GARDE SPECIALE INDIQUANT QUE LE MEDICAMENT DOIT ETRE CONSERVE HORS DE LA VUE ET DE LA PORTEE DES ENFANTS**

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

**7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPECIALE(S), SI NECESSAIRE**

**8. DATE DE PEREMPTION**

EXP

**9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION**

A conserver à une température ne dépassant pas 25°C.  
A conserver dans l'emballage d'origine à l'abri de la lumière.

**10. PRECAUTIONS PARTICULIERES D'ELIMINATION DES MEDICAMENTS NON UTILISES OU DES DECHETS PROVENANT DE CES MEDICAMENTS S'IL Y A LIEU**

**11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**

Teva Pharma B.V.  
Computerweg 10  
3542 DR Utrecht  
Pays-Bas

**12. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**

**13. NUMERO DU LOT**

Lot

**14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE**

Médicament soumis à prescription médicale.

**15. INDICATIONS D'UTILISATION**

**16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

Clopidogrel Teva Pharma B.V. 75 mg

Ce médicament n'est plus autorisé

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES  
THERMOFORMEES OU LES FILMS THERMOSOUEDES**

**PLAQUETTES THERMOFORMEES (14x1, 28x1, 30x1, 50x1, 84x1, 90x1 ou 100x1 comprimé  
pelliculé)**

**1. DENOMINATION DU MEDICAMENT**

Clopidogrel Teva Pharma B.V. 75 mg, comprimé pelliculé  
clopidogrel

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

Teva Pharma B.V.

**3. DATE DE PEREMPTION**

EXP

**4. NUMERO DU LOT**

Lot

**5. AUTRES**

Ce médicament n'est plus autorisé

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR (flacons en HDPE)**

**BOITE EXTERIEURE des flacons (30 ou 100 comprimés pelliculés)**

**1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Clopidogrel Teva Pharma B.V. 75 mg, comprimé pelliculé  
clopidogrel

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

Chaque comprimé pelliculé contient 75 mg de clopidogrel (sous forme de bromhydrate)

**3. LISTE DES EXCIPIENTS**

Contient également du lactose et de l'huile de ricin hydrogénée. Voir la notice pour plus d'information.

**4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

30 comprimés pelliculés  
100 comprimés pelliculés

**5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION**

Voie orale.  
Lire la notice avant utilisation.

**6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE LA VUE ET DE LA PORTEE 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

30 comprimés en flacon PEHD  
Eliminer 30 jours après la première ouverture

100 comprimés en flacon PEHD  
Eliminer 100 jours après la première ouverture

**9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION**

A conserver à une température ne dépassant pas 25°C.  
A conserver dans l'emballage d'origine à l'abri de la lumière.

**10. PRECAUTIONS 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**

Teva Pharma B.V.  
Computerweg 10  
3542 DR Utrecht  
Pays-Bas

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

**13. NUMÉRO DU LOT**

Lot

**14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE**

Médicament soumis à prescription médicale.

**15. INDICATIONS D'UTILISATION**

**16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

Clopidogrel Teva Pharma B.V. 75 mg

Ce médicament n'est plus autorisé

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS  
PRIMAIRES**

**ÉTIQUETTE DES FLACONS (30 ou 100 comprimés pelliculés)**

**1. DENOMINATION DU MEDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION**

Clopidogrel Teva Pharma B.V. 75 mg, comprimé pelliculé  
clopidogrel  
Voie orale

**2. MODE D'ADMINISTRATION**

Lire la notice avant utilisation.

**3. DATE DE PEREMPTION**

EXP

30 comprimés en flacon PEHD  
Eliminer 30 jours après la première ouverture

100 comprimés en flacon PEHD  
Eliminer 100 jours après la première ouverture

**4. NUMERO DU LOT**

Lot

**5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITE**

30 comprimés pelliculés  
100 comprimés pelliculés

**6. AUTRES**



**B. NOTICE**

Ce médicament n'est plus autorisé

## Notice : information de l'utilisateur

### Clopidogrel Teva Pharma B.V. 75 mg, comprimé pelliculé clopidogrel

**Veillez 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 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 Clopidogrel Teva Pharma B.V. et dans quel cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre Clopidogrel Teva Pharma B.V.
3. Comment prendre Clopidogrel Teva Pharma B.V.
4. Quels sont les effets indésirables éventuels
5. Comment conserver Clopidogrel Teva Pharma B.V.
6. Contenu de l'emballage et autres informations.

#### 1. Qu'est que Clopidogrel Teva Pharma B.V et dans quel cas est-il utilisé

Clopidogrel Teva Pharma B.V. contient du clopidogrel et appartient à une classe de médicaments appelés « antiagrégants plaquettaires ». Il agit en empêchant certaines particules du sang (« les plaquettes ») de s'agréger pour former des caillots sanguins, qui peuvent bloquer l'irrigation sanguine vers certaines parties importantes de votre corps, notamment le cœur et le cerveau.

Si vous souffrez d'une rigidité des artères (« athérosclérose »), vous courez un plus grand risque qu'un caillot de sang se forme dans vos vaisseaux sanguins. Chez l'adulte, Clopidogrel Teva Pharma B.V. réduit le risque que des caillots de sang se forment, ce qui réduit le risque de maladies graves, tels que les crises cardiaques et les accidents vasculaires cérébrales.

On vous a prescrit Clopidogrel Teva Pharma B.V. pour les raisons suivantes :

- Vous avez des artères qui se sont rigidifiées et vous avez eu récemment une crise cardiaque ou un accident vasculaire cérébral, ou vous souffrez d'une maladie qu'on appelle artériopathie des membres inférieurs (maladie des vaisseaux sanguins hormis ceux du cerveau et du cœur).
- Vous avez eu une douleur thoracique grave connue sous le nom « d'angor instable » ou « d'infarctus du myocarde » (crise cardiaque). Pour cela, vous avez pu bénéficier d'une pose de stent dans l'artère bouchée ou rétrécie afin de rétablir une circulation sanguine efficace. Votre médecin doit également vous prescrire de l'acide acétylsalicylique (substance utilisée pour soulager la douleur et faire baisser la fièvre, mais aussi pour prévenir la formation de caillots sanguins).
- Vous avez une fréquence cardiaque irrégulière, maladie appelée fibrillation auriculaire, et vous ne pouvez pas être traité par les médicaments appelés « anticoagulants oraux » (antivitamines K) qui empêchent la formation de nouveaux caillots sanguins et la croissance de caillots sanguins déjà présents. Les antivitamines K sont plus efficaces que l'acide acétylsalicylique ou que l'association de Clopidogrel Teva Pharma B.V. et d'acide acétylsalicylique pour cette maladie. Votre médecin vous a prescrit Clopidogrel Teva Pharma B.V. et de l'acide acétylsalicylique si vous ne pouvez pas être traité par des anticoagulants oraux et si vous ne présentez pas de risque majeur de saignement.

## 2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre Clopidogrel Teva Pharma B.V.

### Ne prenez jamais Clopidogrel Teva Pharma B.V.

- Si vous êtes allergique (hypersensible) au clopidogrel ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament (mentionnés dans la rubrique 6).
- Si vous avez une insuffisance hépatique sévère.
- Si vous souffrez d'une autre maladie qui provoque une hémorragie, comme un ulcère gastrique ou un saignement dans le cerveau.

Si l'un des cas ci-dessus vous concerne ou en cas de doute, consultez votre médecin avant de prendre Clopidogrel Teva Pharma B.V.

### Avertissements et précautions

Veillez informer votre médecin avant de commencer à prendre ce médicament si :

- vous avez un risque hémorragique tel que :
  - une blessure grave récente
  - une intervention chirurgicale récente ou prévue dans les jours à venir (chirurgie dentaire incluse)
  - des troubles de la coagulation favorisant des hémorragies internes (saignement à l'intérieur de votre corps)
  - une maladie qui peut provoquer un saignement interne (comme un ulcère de l'estomac ou plaie dans l'œil)
- si vous avez eu un caillot dans une artère de votre cerveau (accident vasculaire cérébral ischémique) survenu dans les sept jours précédents,
- si vous présentez une maladie du foie ou des reins
- Si vous avez des antécédents d'allergie ou de réactions allergiques à tout médicament utilisé pour traiter votre maladie.

Pendant la prise de Clopidogrel Teva Pharma B.V. :

- Vous devez avertir votre médecin si une intervention chirurgicale est programmée (y compris dentaire).
- Vous devez aussi avertir votre médecin immédiatement si vous présentez une maladie (appelée Purpura Thrombopénique Thrombotique) incluant troubles du comportement, céphalées, coma, troubles de la vision, convulsions, insuffisance rénale, fièvre, fatigue extrême, faiblesse ou saignement dans l'estomac, l'intestin ou la peau (incluant de petits points rouges ou de gros bleus) (voir rubrique 4 « Quels sont les effets indésirables éventuels »).
- Si vous vous coupez ou si vous vous blessez, l'arrêt du saignement peut demander plus de temps que d'habitude. Ceci est lié au mode d'action de votre médicament qui empêche la formation de caillots sanguins. Dans le cas de coupures ou blessures superficielles (par exemple au cours du rasage), vous ne devriez généralement rien constater d'anormal. Cependant, si ce saignement vous préoccupe, vous devez en avertir immédiatement votre médecin (voir rubrique 4 « Quels sont les effets indésirables éventuels »).
- Votre médecin pourra vous demander de pratiquer des examens sanguins.

### Enfants et adolescents

Ce médicament ne doit pas être utilisé chez les enfants en raison de l'absence d'efficacité.

### Autres médicaments et Clopidogrel Teva Pharma B.V.

Informez votre médecin ou votre pharmacien si vous prenez, avez récemment pris ou pourriez prendre tout autre médicament, même s'il s'agit d'un médicament obtenu sans ordonnance.

Informez votre médecin si vous utilisez ou si vous avez utilisé récemment un des médicaments suivants :

- Des anticoagulants oraux (médicament utilisé par voie orale pour diminuer la coagulation du sang) comme la warfarine. Leur utilisation n'est pas recommandée avec Clopidogrel Teva Pharma B.V.
- Des inhibiteurs de la glycoprotéine IIb/IIIa (médicaments utilisés pour diminuer la coagulation du sang) tels que abciximab, eptifibatide ou tirofiban.
- De l'héparine (médicament utilisé pour diminuer la coagulation du sang).
- Des médicaments utilisés pour dissoudre les caillots de sang (alteplase et streptokinase).
- Des médicaments anti-inflammatoires non-stéroïdiens (utilisés habituellement pour traiter les maladies douloureuses et/ou inflammatoires des muscles ou des articulations) tels que ibuprofène, diclofénac et méloxicam.
- De l'oméprazole, de l'ésoméprazole ou de la cimétidine pour des maux d'estomac
- Du fluconazole, du voriconazole, de la ciprofloxacine ou du chloramphénicol, qui sont des médicaments utilisés dans le traitement d'infections bactériennes ou fongiques.
- De la carbamazépine ou de l'oxcarbazépine pour le traitement de certaines formes d'épilepsies.
- De la ticlopidine, un autre antiagrégant plaquettaire.
- Un inhibiteur sélectif de la recapture de la sérotonine (incluant notamment la fluoxétine ou la fluvoxamine), médicament utilisé habituellement dans le traitement de la dépression.
- Du moclobémide, pour le traitement de la dépression.

La prise de ces médicaments en association avec Clopidogrel Teva Pharma B.V. peut entraîner une augmentation du risque hémorragique.

Si vous avez eu une douleur thoracique grave (angor instable ou crise cardiaque), le clopidogrel peut vous être prescrit en association avec de l'acide acétylsalicylique, substance présente dans de nombreux médicaments utilisés pour soulager la douleur et faire baisser la fièvre. Une utilisation occasionnelle d'acide acétylsalicylique (pas plus de 1 000 mg sur une période de 24 heures) ne doit généralement pas poser de problèmes, mais une utilisation prolongée dans d'autres circonstances doit être discutée avec votre médecin.

#### **Clopidogrel Teva Pharma B.V. avec des aliments et boissons**

Clopidogrel Teva Pharma B.V. peut être pris avec ou sans aliments.

#### **Grossesse et allaitement**

Il est préférable de ne pas prendre ce médicament pendant la grossesse.

Si vous êtes enceinte ou si vous pensez être enceinte, vous devez en informer votre médecin ou votre pharmacien avant de prendre Clopidogrel Teva Pharma B.V. Si vous débutez une grossesse pendant un traitement par Clopidogrel Teva Pharma B.V., consultez immédiatement votre médecin car il est recommandé de ne pas prendre de clopidogrel lorsque vous êtes enceinte.

Vous ne devez pas allaiter pendant le traitement par ce médicament.

Si vous allaitez ou prévoyez d'allaiter prochainement, prévenez votre médecin avant de prendre ce médicament.

Demandez conseil à votre médecin ou à votre pharmacien avant de prendre tout médicament.

#### **Conduite de véhicules et utilisation de machines**

Clopidogrel Teva Pharma B.V. ne devrait pas modifier votre aptitude à conduire un véhicule ou à utiliser des machines.

#### **Clopidogrel Teva Pharma B.V. contient du lactose.**

En cas d'intolérance à certains sucres, consultez votre médecin avant de prendre ce médicament.

#### **Clopidogrel Teva Pharma B.V. contient de l'huile de ricin hydrogénée.**

L'huile de ricin hydrogénée est susceptible d'entraîner des maux d'estomac ou des diarrhées.

### **3. Comment prendre Clopidogrel Teva Pharma B.V.**

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

La dose recommandée est d'un comprimé de 75 mg par jour, à avaler avec de l'eau ou une autre boisson. Vous devez prendre votre traitement régulièrement et tous les jours au même moment de la journée. Vous pouvez le prendre avec ou sans aliments.

Si vous avez été victime d'une douleur thoracique grave (angor instable ou crise cardiaque), votre médecin pourra vous prescrire 300 mg de Clopidogrel Teva Pharma B.V. en une seule fois pour débiter le traitement. Puis, la dose recommandée est de un comprimé de Clopidogrel Teva Pharma B.V. 75 mg par jour, à prendre par voie orale pendant ou en dehors des repas et chaque jour au même moment de la journée.

Vous devez prendre Clopidogrel Teva Pharma B.V. aussi longtemps que votre médecin vous le prescrit.

#### **Si vous avez pris plus de Clopidogrel Teva Pharma B.V. que vous n'auriez dû**

Si vous (ou tout autre personne) avez avalé un grand nombre de comprimés à la fois, ou si vous pensez qu'un enfant a avalé des comprimés, contactez immédiatement votre médecin ou le service des urgences le plus proche. Un surdosage peut probablement entraîner une augmentation du risque hémorragique. Munissez-vous de cette notice, des comprimés restants et de l'emballage et allez à l'hôpital ou chez votre médecin ; ils pourront ainsi savoir quels comprimés ont été pris.

#### **Si vous oubliez de prendre Clopidogrel Teva Pharma B.V.**

Si vous oubliez de prendre un comprimé de Clopidogrel Teva Pharma B.V. et que vous vous en apercevez dans les 12 heures suivantes, prenez immédiatement votre comprimé et prenez le suivant à l'heure habituelle.

Si vous oubliez de prendre un comprimé de Clopidogrel Teva Pharma B.V. et vous en apercevez au-delà des 12 heures suivantes, ne prenez pas la dose oubliée mais prenez simplement le comprimé suivant à l'heure habituelle. Ne prenez pas de double dose pour compenser la dose que vous avez oublié de prendre.

#### **Si vous arrêtez de prendre Clopidogrel Teva Pharma B.V.**

N'interrompez pas le traitement par Clopidogrel Teva Pharma B.V. sans en avoir discuté au préalable avec votre médecin.

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

### **4. Quels sont les effets indésirables éventuels**

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

Certains effets indésirables peuvent être graves. Si vous ressentez un des symptômes mentionnés ci-dessous, contactez immédiatement votre médecin :

- Fièvre, signes d'infection (par exemple maux de gorge), pâleur de la peau ou fatigue importante qui pourraient être en rapport avec une diminution de certaines cellules sanguines.
- Troubles du comportement, céphalées, coma, troubles de la vision, convulsions, insuffisance rénale, fièvre, fatigue extrême, faiblesse ou saignement dans l'estomac, l'intestin ou la peau (incluant de petits points rouges ou de gros bleus). Ces symptômes pourraient indiquer que vous

êtes atteint d'un purpura thrombopénique thrombotique (maladie rare du système de coagulation du sang qui fait que de nombreux caillots sanguins se forment dans le corps).

- Signes de problèmes hépatiques tels que jaunissement de la peau et/ou des yeux (jaunisse), associé ou non à des saignements apparaissant sous la peau sous forme de petites têtes d'épingles rouges et/ou à une confusion (voir rubrique 2 « Avertissements et précautions »).
- Gonflement de la bouche ou affections de la peau telles qu'éruptions ou démangeaison cutanée, décollement de la peau. Ces effets peuvent être les signes d'une réaction allergique.

### Saignement

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés (touchant de 1 à 10 patients sur 100) avec des médicaments contenant du clopidogrel sont des saignements. Ces saignements peuvent se manifester par une hémorragie gastrique ou intestinale, ecchymose, hématome (saignement inhabituel ou contusion sous la peau), saignement de nez, sang dans les urines. Dans de rares cas, des hémorragies oculaires, cérébrales, abdominales, pulmonaires ou articulaires ont également été rapportées.

Si vous vous coupez ou si vous vous blessez, l'arrêt du saignement peut demander un peu plus de temps que d'habitude. Ceci est lié au mode d'action de votre médicament. Dans le cas de coupures ou blessures superficielles (par exemple au cours du rasage), vous ne devriez généralement pas vous inquiéter. Cependant, en cas de doute, si le saignement devient grave ou si vous avez un saignement inattendu d'autres parties de votre corps, vous devez en avvertir immédiatement votre médecin (voir rubrique 2 « Avertissements et précautions »).

Les effets indésirables suivants ont été rapportés.

Effets indésirables fréquents (pouvant affecter jusqu'à une personne sur 10) :

- Ecchymoses, hématomes (saignement inhabituel ou contusion sous la peau), saignements de nez, hémorragie gastrique ou intestinale, saignement accru au site de ponction.
- Diarrhées, douleurs abdominales, digestion difficile ou brûlure d'estomac.

Effets indésirables peu fréquents (pouvant affecter jusqu'à une personne sur 100) :

- Céphalées et étourdissement.
- Saignements prolongés, hémorragies cérébrales, hémorragies oculaires, sang dans les urines et/ou purpura (petits points rouges sur la peau dus à un saignement sous la peau).
- Eruption et démangeaison cutanées, sensation de toucher anormale.
- Ulcères de l'estomac et de l'intestin grêle, nausées, vomissements, constipation et flatulences (vents) et inflammation de l'estomac entraînant des nausées, une perte d'appétit et une gêne après les repas.
- Diminution des plaquettes du sang, qui augmente le risque de saignement ou d'ecchymoses.
- Maladies du sang incluant une diminution du nombre de globules blancs, qui rend plus sensibles aux infections.

Effets indésirables rares (pouvant affecter jusqu'à une personne sur 1 000) :

- Diminution des taux de certains globules blancs, qui augmente le risque d'infections (neutropénie)
- Vertiges (étourdissement avec sensation de tournis)
- Saignement intra-abdominal

Effets indésirables très rares (pouvant affecter jusqu'à une personne sur 10 000) :

- Une maladie grave appelée purpura thrombocytopénique thrombotique (maladie rare du système de coagulation du sang qui fait que de nombreux caillots sanguins se forment dans le corps). Les symptômes de cette maladie peuvent inclure troubles du comportement, céphalées, coma, troubles de la vision, convulsions, insuffisance rénale, fièvre, fatigue extrême, faiblesse ou saignement dans l'estomac, l'intestin ou la peau (incluant l'apparition de petits points rouges ou de gros bleus).
- Diminution importante de certaines cellules sanguines augmentant le risque de saignement ou d'ecchymoses, augmentant le risque d'infections, pâleur de la peau ou fatigue importante.

- Réactions allergiques généralisées (par exemple , sensation de chaleur généralisée avec inconfort survenant de façon soudaine et pouvant conduire à un évanouissement), difficultés respiratoires, gonflement de la bouche ou inflammation de la muqueuse buccale (stomatite), allergie cutanée, décollement de la peau.
- Confusion ou hallucinations.
- Troubles du goût.
- Inflammation des vaisseaux sanguins, diminution de la pression artérielle.
- Coloration jaune de la peau et du blanc des yeux (jaunisse).
- Saignement dans les poumons, la gorge, l'estomac ou l'intestin, l'abdomen ou les articulations.
- Saignement de blessures post-opératoire ou autres saignements sévères.
- Douleur abdominale sévère avec ou sans douleur dans le dos, douleurs articulaires et douleurs musculaires.
- Diarrhées.
- Fièvre.
- Modification des concentrations sanguines ou urinaires de certaines substances. Ces modifications peuvent être détectées par des tests sanguins ou urinaires.

### **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 Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (Ansm) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance Site internet : [www.ansm.sante.fr](http://www.ansm.sante.fr). En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

### **5. Comment conserver Clopidogrel Teva Pharma B.V.**

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 la boîte et la plaquette thermoformée après EXP. La date de péremption fait référence au dernier jour du mois.

A conserver à une température ne dépassant pas 25°C. A conserver dans l'emballage d'origine à l'abri de la lumière.

30 comprimés en flacon PEHD

Éliminer tout comprimé restant 30 jours après la première ouverture du flacon.

100 comprimés en flacon PEHD

Éliminer tout comprimé restant 100 jours après la première ouverture du flacon.

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 Clopidogrel Teva Pharma B.V.**

- La substance active est le clopidogrel. Chaque comprimé pelliculé contient 75 mg de clopidogrel (sous forme de bromhydrate).
- Les autres composants sont (voir rubrique 2 « Clopidogrel Teva Pharma BV contient du lactose » et « Clopidogrel Teva Pharma BV contient de l'huile de ricin hydrogénée ») lactose monohydraté, cellulose microcristalline, hydroxypropylcellulose (E463), crospovidone (type A), huile de ricin hydrogénée et laurylsulfate de sodium et ceux du pelliculage sont lactose monohydraté,

hypromellose (E464), dioxyde de titane (E171), macrogol 4000, oxyde de fer rouge (E172), oxyde de fer jaune (E172), laque d'aluminium indigo carmin (E132).

### **Qu'est-ce que Clopidogrel Teva Pharma B.V. et contenu de l'emballage extérieur**

- Les comprimés pelliculés sont roses pâles à roses, pelliculés, en forme de gélule. Un côté du comprimé comporte la mention « C75 » gravée. L'autre côté est lisse.
- Clopidogrel Teva Pharma B.V. est conditionné en plaquettes thermoformées prédécoupées avec pellicule amovible en aluminium-aluminium de 14x1, 28x1, 30x1, 50x1, 84x1, 90x1 ou 100x1 comprimé, en plaquettes thermoformées prédécoupées en aluminium-aluminium de 14x1, 28x1, 30x1, 50x1, 84x1, 90x1 ou 100x1 comprimé ou dans des flacons en PEHD avec bouchon en polypropylène ou bouchon en polypropylène avec une sécurité enfant et gel de silice contenant 30 ou 100 comprimés.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

- Veuillez noter que les modalités d'ouverture des plaquettes thermoformées prédécoupées avec pellicule amovible figurent sur la boîte.

### **Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché et fabricants**

Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché :

Teva Pharma B.V.,  
Computerweg 10,  
3542 DR Utrecht,  
Pays-Bas

Fabricant:

TEVA Pharmaceutical Works Private Limited Company  
Pallagi út 13,  
4042 Debrecen,  
Hongrie

TEVA UK Ltd  
Brampton Road,  
Hampden Park,  
Eastbourne,  
East Sussex,  
BN22 9AG,  
Royaume-Uni

Pharmachemie B.V.  
Swensweg 5,  
2031 GA Haarlem,  
Pays-Bas

TEVA Santé SA,  
Rue Bellocier,  
89107 Sens,  
France

Pour toute information concernant ce médicament veuillez prendre contact avec le représentant local du Titulaire de l'Autorisation de Mise sur le Marché :



**België/Belgique/Belgien**

Teva Pharma Belgium N.V./S.A.  
Tél/Tel: +32 3 820 73 73

**България**

Тева Фармасютикълс България ЕООД  
Тел: +359 2 489 95 82

**Česká republika**

Teva Pharmaceuticals CR, s.r.o.  
Tel: +420 251 007 111

**Danmark**

Teva Denmark A/S.  
Tlf: +45 44 98 55 11

**Deutschland**

ratiopharm GmbH  
Tel: +49 731 402 02

**Eesti**

Teva Eesti esindus UAB Sicor Biotech  
Eesti filiaal  
Tel: +372 6610801

**Ελλάδα**

Teva Ελλάς A.E.  
Τηλ: +30 210 72 79 099

**España**

TEVA PHARMA, S.L.U.  
Tél: +(34) 91 387 32 80

**France**

Teva Santé  
Tél: +(33) 1 55 91 7800

**Hrvatska**

Pliva Hrvatska d.o.o.  
Tel: +385 1 37 20 000

**Ireland**

Teva Pharmaceuticals Ireland  
Tel: 353 (0)51 321 740

**Ísland**

Finnland  
ratiopharm Oy  
Sími: +358 20 180 5900

**Italia**

Teva Italia S.r.l.

**Lietuva**

UAB "Sicor Biotech"  
Tel: +371 67 323 666

**Luxembourg/Luxemburg**

ratiopharm GmbH  
Allemagne/Deutschland  
Tél/Tel: +49 731 402 02

**Magyarország**

Teva Gyógyszergyár Zrt  
Tel.: +36 1 288 64 00

**Malta**

L-Irlanda  
Teva Pharmaceuticals Ireland  
Tel: +353 51 321740

**Nederland**

Teva Nederland B.V.  
Tel: +31 (0) 800 0228400

**Norge**

Teva Norway AS  
Tlf: +47 66 77 55 90

**Österreich**

ratiopharm Arzneimittel Vertriebs-GmbH  
Tel: +43/1/97007-0

**Polska**

Teva Pharmaceuticals Polska Sp. z o.o.  
Tel.: +(48) 22 345 93 00

**Portugal**

Teva Pharma - Produtos Farmacêuticos Lda  
Tel: (351) 21 476 75 50

**România**

Teva Pharmaceuticals S.R.L.  
Tel: +4021 230 65 24

**Slovenija**

Pliva Ljubljana d.o.o.  
Tel: +386 1 58 90 390

**Slovenská republika**

Teva Pharmaceuticals Slovakia s.r.o.  
Tel: +(421) 2 5726 7911

**Suomi/Finland**

ratiopharm Oy

Tel: +(39) 0289179805.

Puh/Tel: +358 20 180 5900

**Κύπρος**

Teva Ελλάς A.E.

Ελλάδα

Τηλ: +30 210 72 79 099

**Sverige**

Teva Sweden AB

Tel: +(46) 42 12 11 00

**Latvija**

UAB Sicor Biotech filiāle Latvijā

Tel: +371 67 784 980

**United Kingdom**

Teva UK Limited

Tel: +44(0) 1977 628500

**La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est <mois AAAA>.**

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

Ce médicament n'est plus autorisé