

ANNEXE I

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Clopidogrel/Acide acétylsalicylique Mylan 75 mg/75 mg comprimés pelliculés
Clopidogrel/Acide acétylsalicylique Mylan 75 mg/100 mg comprimés pelliculés

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Clopidogrel/Acide acétylsalicylique Mylan 75 mg/75 mg comprimés pelliculés

Chaque comprimé pelliculé contient 75 mg de clopidogrel (sous forme d'hydrogène sulfate) et 75 mg d'acide acétylsalicylique (AAS).

Excipients à effet notoire

Chaque comprimé pelliculé contient 48 mg de lactose

Clopidogrel/Acide acétylsalicylique Mylan 75 mg/100 mg comprimés pelliculés

Chaque comprimé pelliculé contient 75 mg de clopidogrel (sous forme d'hydrogène sulfate) et 100 mg d'acide acétylsalicylique (AAS).

Excipients à effet notoire

Chaque comprimé pelliculé contient 48 mg de lactose 0,81 mg de rouge Allura AC.

Pour la liste complète des excipients, voir la rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé pelliculé (comprimé)

Clopidogrel/Acide acétylsalicylique Mylan 75 mg/75 mg comprimés pelliculés

Comprimés pelliculés biconvexes, jaunes et de forme ovale, d'environ 14,5 mm × 7,4 mm, portant l'inscription « CA2 » sur un côté du comprimé et « M » de l'autre côté.

Clopidogrel/Acide acétylsalicylique Mylan 75 mg/100 mg comprimés pelliculés

Comprimés pelliculés biconvexes, roses et de forme ovale, d'environ 14,8 mm × 7,8 mm, portant l'inscription « CA3 » sur un côté du comprimé et « M » de l'autre côté.

4. INFORMATIONS CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Clopidogrel/Acide acétylsalicylique Mylan est indiqué en prévention secondaire des événements liés à l'athérombose chez l'adulte déjà traité par le clopidogrel et l'acide acétylsalicylique (AAS).

Clopidogrel/Acide acétylsalicylique Mylan est une association fixe pour la poursuite du traitement d'un :

- syndrome coronaire aigu sans sus-décalage du segment ST (angor instable ou infarctus du myocarde sans onde Q), y compris chez les patients bénéficiant d'une angioplastie coronaire avec pose de stent
- infarctus du myocarde aigu avec sus-décalage du segment ST chez les patients traités médicalement et éligibles à un traitement thrombolytique

Pour plus d'information voir rubrique 5.1.

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

Chez l'adulte et chez le sujet âgé

Clopidogrel/Acide acétylsalicylique Mylan 75 mg/75 mg comprimés pelliculés

Clopidogrel/Acide acétylsalicylique Mylan doit être administré en une prise quotidienne d'un comprimé à 75 mg/75 mg.

Clopidogrel/Acide acétylsalicylique Mylan 75 mg/100 mg comprimés pelliculés

Clopidogrel/Acide acétylsalicylique Mylan doit être administré en une prise quotidienne d'un comprimé à 75 mg/100 mg.

L'association fixe Clopidogrel/Acide acétylsalicylique Mylan est utilisée après un traitement initial par clopidogrel et AAS administrés séparément, et remplace la prise individuelle de clopidogrel et d'AAS.

- *Chez les patients présentant un syndrome coronaire aigu sans sus-décalage du segment ST (angor instable ou infarctus du myocarde sans onde Q) : 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). En cas d'interruption de Clopidogrel/Acide acétylsalicylique Mylan, les patients peuvent bénéficier de la poursuite d'un antiagrégant plaquettaire.*
- *Chez les patients présentant un infarctus du myocarde aigu avec sus-décalage du segment ST : le traitement doit être initié le plus tôt possible après le début des symptômes et poursuivi 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). En cas d'interruption de Clopidogrel/Acide acétylsalicylique Mylan, les patients peuvent bénéficier de la poursuite d'un antiagrégant plaquettaire.*

En cas d'oubli d'une prise :

- si le patient s'en aperçoit moins de 12 heures après l'horaire prévu de la prise : le patient doit prendre cette dose immédiatement, puis prendre la dose suivante à l'horaire habituel.
- si le patient s'en aperçoit plus de 12 heures après l'horaire prévu : le patient doit prendre la dose suivante à l'horaire habituel, sans doubler la dose.

Population pédiatrique

La tolérance et l'efficacité de clopidogrel/acide acétylsalicylique chez l'enfant et l'adolescent de moins de 18 ans n'ont pas été établies. Clopidogrel/Acide acétylsalicylique Mylan n'est pas recommandé dans cette population.

Chez l'insuffisant rénal

Clopidogrel/Acide acétylsalicylique Mylan ne doit pas être utilisé chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère (voir rubrique 4.3). L'expérience de ce traitement est limitée chez les patients présentant une insuffisance rénale légère à modérée (voir rubrique 4.4). Par conséquent, Clopidogrel/Acide acétylsalicylique Mylan doit être utilisé avec prudence chez ces patients.

Chez l'insuffisant hépatique

Clopidogrel/Acide acétylsalicylique Mylan ne doit pas être utilisé chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère (voir rubrique 4.3). 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). Par conséquent, Clopidogrel/Acide acétylsalicylique Mylan doit être utilisé avec prudence chez ces patients.

Mode d'administration

Voie orale.

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

4.3 Contre-indications

En raison de la présence des deux composants dans le médicament, Clopidogrel/Acide acétylsalicylique Mylan est contre-indiqué en cas de :

- Hypersensibilité aux substances actives ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.
- Insuffisance hépatique sévère.
- Lésion hémorragique évolutive telle qu'un ulcère gastroduodéal ou une hémorragie intracrânienne.

De plus, en raison de la présence de l'AAS, son utilisation est également contre-indiquée en cas de :

- Hypersensibilité aux anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) et syndrome associant asthme, rhinite et polypes nasaux. Patients atteints d'une mastocytose, chez lesquels l'utilisation de l'acide acétylsalicylique peut entraîner des réactions d'hypersensibilité sévères (y compris les chocs circulatoires avec bouffées vasomotrices, hypotension, tachycardie et des vomissements).
- Insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine < 30 ml/min).
- Troisième trimestre de la grossesse (voir rubrique 4.6).

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). Clopidogrel/Acide acétylsalicylique Mylan étant une association de deux antiagrégants plaquettaire, il 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 une autre pathologie et chez les patients traités par d'autres AINS, y compris les inhibiteurs de la Cox-2, héparine, anti GPIIb-IIIa, inhibiteur sélectif de la recapture de la sérotonine (ISRS) ou avec des inducteurs puissants du CYP2C19, thrombolytiques, ou par un autre médicament associé à un risque de saignement tel que pentoxifylline (voir rubrique 4.5). 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/Acide acétylsalicylique Mylan et d'anticoagulants oraux n'est pas recommandée, ces associations pouvant augmenter l'intensité des saignements (voir rubrique 4.5).

Les malades doivent informer leurs médecins et dentistes du traitement par Clopidogrel/Acide acétylsalicylique Mylan avant un geste chirurgical programmé et avant la prescription d'un nouveau médicament. Dans le cas d'une intervention chirurgicale programmée, la nécessité d'une bithérapie antiagrégante doit être réévaluée et le traitement par un seul antiagrégant plaquettaire doit être envisagé. Si le traitement doit être temporairement arrêté, il convient d'interrompre le traitement par Clopidogrel/Acide acétylsalicylique Mylan 7 jours avant l'intervention.

Clopidogrel/Acide acétylsalicylique Mylan 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 Clopidogrel/Acide acétylsalicylique Mylan 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 PTT est une affection d'évolution potentiellement fatale, qui 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 ischémique transitoire récent ou accident vasculaire cérébral récent

Chez les patients ayant fait récemment un accident ischémique transitoire ou un accident vasculaire cérébral, lesquels sont à haut risque de récurrences d'événements ischémiques, l'association de l'AAS et du clopidogrel a montré une augmentation des saignements majeurs. Aussi, une telle association doit être envisagée avec prudence en dehors des situations cliniques où celle-ci a montré un bénéfice.

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).

L'utilisation de médicaments induisant l'activité du CYP2C19 serait susceptible d'entraîner une augmentation des taux du métabolite actif du clopidogrel et pourrait potentialiser le risque de saignement. Par mesure de précaution, l'association d'inducteurs puissants du CYP2C19 doit être déconseillée (voir rubrique 4.5).

Substrats du CYP2C8

La prudence est nécessaire chez les patients recevant un traitement concomitant par clopidogrel et un médicament substrat du CYP2C8 (voir rubrique 4.5).

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 thiényridine (telle que clopidogrel, ticlopidine, prasugrel) (voir rubrique 4.8). Les thiényridines 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 thiényridine ont un risque accru de présenter la même ou une autre réaction à une autre thiényridine. Il est recommandé de surveiller la survenue des signes d'hypersensibilité chez les patients ayant un antécédent d'allergie à une thiényridine.

En raison de la présence d'AAS, la prudence est requise :

- Chez les patients présentant un antécédent d'asthme ou de réactions allergiques, ces patients présentant un risque accru d'hypersensibilité.
- Chez les patients présentant une goutte, les concentrations d'acide urique étant augmentées par de faibles doses d'AAS.
- Chez l'enfant de moins de 18 ans, en raison d'un lien possible avec le Syndrome de Reye qui est une maladie très rare à l'issue parfois fatale.
- Chez les patients présentant un déficit en glucose-6-phosphate déshydrogénase (G6PD), en raison du risque d'hémolyse (voir rubrique 4.8). Ce médicament doit être administré sous contrôle médical strict chez ces patients.

- L'alcool peut augmenter le risque de lésions gastro-intestinales lorsqu'il est pris avec l'AAS. Les patients doivent être informés du risque de lésions gastro-intestinales et de saignement en cas de prise d'alcool lors du traitement par clopidogrel + AAS, en particulier si la consommation d'alcool est chronique ou importante (voir rubrique 4.5).

Troubles gastro-intestinaux(GI)

Clopidogrel/Acide acétylsalicylique Mylan doit être utilisé avec prudence chez les patients ayant des antécédents d'ulcère gastrique ou d'hémorragie gastro-duodénale ou des symptômes mineurs digestifs hauts, car ceux-ci peuvent être dus à une ulcération gastrique pouvant entraîner une hémorragie gastrique. Des effets indésirables gastro-intestinaux incluant des douleurs gastriques, brûlures d'estomac, nausées, vomissements et saignements gastro-intestinaux peuvent survenir. Des symptômes gastro-intestinaux, tels que la dyspepsie, sont fréquents et peuvent apparaître à tout moment pendant le traitement. Les médecins doivent rester vigilants face à des signes d'ulcération et de saignement gastro-intestinaux, et ce même en l'absence d'antécédents de troubles gastro-intestinaux. Les patients doivent être informés des signes et symptômes des effets indésirables gastro-intestinaux potentiels et de la conduite à tenir (voir rubrique 4.8).

Chez les patients recevant de manière concomitante du nicorandil et des AINS, y compris AAS et ASL, il existe un risque accru de complications graves telles que ulcération gastro-intestinale, perforation et hémorragie (voir rubrique 4.5).

Excipients

Clopidogrel/Acide acétylsalicylique Mylan contient du lactose. Les patients présentant une intolérance au galactose, un déficit total en lactase ou un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose (maladies héréditaires rares) ne doivent pas prendre ce médicament.

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

Clopidogrel/Acide acétylsalicylique Mylan 75 mg/100 mg comprimés pelliculés contiennent du Rouge Allura AC, ce qui peut provoquer des réactions allergiques.

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

Médicaments associés à un risque de saignement :

Il existe un risque accru de saignement en raison de l'effet additif potentiel. L'administration concomitante de médicaments associés à un risque de saignement doit être réalisée avec prudence (voir rubrique 4.4).

Anticoagulants oraux

L'administration simultanée de Clopidogrel/Acide acétylsalicylique Mylan 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/jour 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

Clopidogrel/Acide acétylsalicylique Mylan doit être utilisé avec prudence chez les patients traités par anti GPIIb-IIIa (voir rubrique 4.4).

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 Clopidogrel/Acide acétylsalicylique Mylan 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). La tolérance de l'administration simultanée du clopidogrel/acide acétylsalicylique et d'autres thrombolytiques n'ayant pas été formellement établie, cette association devra être entreprise avec prudence (voir rubrique 4.4).

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. Par conséquent, l'utilisation concomitante d'AINS y compris les inhibiteurs de la Cox-2 n'est pas recommandée (voir rubrique 4.4).

Des données expérimentales suggèrent que l'ibuprofène pourrait inhiber l'effet sur l'agrégation plaquettaire de faibles doses d'aspirine. Cependant, les limites de ces données et les incertitudes sur l'extrapolation de données *ex vivo* à des situations cliniques ne permettent pas de conclure de façon formelle sur une utilisation régulière d'ibuprofène, et aucun effet notable au plan clinique n'est considéré comme plausible en cas d'utilisation occasionnelle d'ibuprofène (voir rubrique 5.1).

Métamizole

Le métamizole peut réduire les effets de l'AAS sur l'agrégation plaquettaire lorsqu'il est pris de façon concomitante. Par conséquent, cette association doit être utilisée avec prudence chez les patients prenant de l'AAS à faible dose pour la cardioprotection.

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 entre le clopidogrel et d'autres médicaments

Inducteurs du CYP2C19

Le clopidogrel étant transformé en son métabolite actif en partie par le CYP2C19, l'utilisation de médicaments induisant l'activité de cette enzyme serait susceptible d'entraîner une augmentation du taux du métabolite actif du clopidogrel.

La rifampicine induit fortement le CYP2C19, entraînant à la fois une augmentation du taux de métabolite actif du clopidogrel et une inhibition de l'activité des plaquettes, ce qui pourrait en particulier potentialiser le risque de saignement. Par mesure de précaution, l'association d'inducteurs puissants du CYP2C19 doit être déconseillée (voir rubrique 4.4).

Inhibiteurs du CYP2C19

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 rubriques 4.4 et 5.2).

Les médicaments suivants sont des exemples d'inhibiteurs puissants ou modérés du CYP2C19 : oméprazole et ésoméprazole, fluvoxamine, fluoxétine, moclobémide, voriconazole, fluconazole, ticlopidine, carbamazépine et éfavirenz.

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'ésoméprazole.

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'ésoméprazole 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 ou les antiacides, interfèrent avec l'activité antiplaquettaire du clopidogrel.

Thérapie antirétrovirale (TAR) boostée : Les patients infectés par le VIH et traités par des thérapies antirétrovirales boostées (TAR) présentent un risque élevé d'événements vasculaires.

Une réduction significative de l'inhibition plaquettaire a été démontrée chez des patients infectés par le VIH et traités par TAR boostée par ritonavir ou cobicistat. Bien que la pertinence clinique de ces résultats soit incertaine, des cas spontanés tels que des événements de réocclusion après une désobstruction ou des événements thrombotiques après administration d'une dose de charge de clopidogrel, ont été rapportés chez des patients infectés par le VIH et traités au moyen d'un TAR boosté par ritonavir. L'inhibition plaquettaire moyenne peut être diminuée en cas d'administration concomitante de clopidogrel et de ritonavir. Par conséquent, l'utilisation du clopidogrel en association avec les thérapies antirétrovirales boostées n'est pas recommandée.

Autres médicaments

Plusieurs autres études cliniques ont été réalisées en vue de déterminer les éventuelles interactions pharmacodynamiques et pharmacocinétiques (PK) 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'œstrogènes.

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.

Substrats du CYP2C8 : Il a été montré que le clopidogrel augmentait l'exposition au répaglinide chez des volontaires sains. Des études *in vitro* ont montré que l'augmentation de l'exposition au répaglinide est due à l'inhibition du CYP2C8 par le métabolite glucuronide du clopidogrel. En raison du risque d'augmentation des concentrations plasmatiques, l'administration concomitante de clopidogrel et de médicaments principalement éliminés par métabolisation par le CYP2C8 (par exemple, le répaglinide, le paclitaxel) doit être réalisée avec prudence (voir rubrique 4.4).

Rosuvastatine : il a été démontré que le clopidogrel augmentait l'exposition à la rosuvastatine chez les patients à savoir une multiplication par 1,4 de l'ASC sans effet sur la Cmax, après une administration répétée d'une dose de 75 mg de clopidogrel.

Interactions entre l'AAS et d'autres médicaments

Les interactions avec les médicaments suivants ont été rapportées avec l'AAS :

Uricosuriques (benzbromarone, probénécide, sulfinpyrazone)

La prudence est recommandée en raison de la possibilité d'inhibition par l'AAS de l'effet des uricosuriques par élimination compétitive de l'acide urique.

Méthotrexate

En raison de la présence d'AAS, le méthotrexate à des doses supérieures à 20 mg/semaine doit être utilisé avec prudence avec Clopidogrel/Acide acétylsalicylique Mylan, car l'AAS peut inhiber l'élimination rénale du méthotrexate, pouvant entraîner une toxicité médullaire.

Ténofovir

L'administration concomitante de fumarate de ténofovir disoproxil et d'AINS peut augmenter le risque d'insuffisance rénale.

Acide valproïque

L'administration concomitante de salicylés et d'acide valproïque peut entraîner une diminution de la liaison aux protéines et l'inhibition du métabolisme de l'acide valproïque entraînant une augmentation des taux sériques d'acide valproïque total et libre.

Vaccin contre la varicelle

Il est recommandé que les patients ne reçoivent pas de salicylés pendant une durée de six semaines après avoir été vaccinés contre la varicelle. Des cas de syndrome de Reye sont survenus après l'utilisation de salicylés lors d'infections de varicelle (voir rubrique 4.4).

Acétazolamide

La prudence est recommandée en cas d'association d'acétazolamide et de salicylés en raison d'un risque augmenté d'acidose métabolique.

Nicorandil

Chez les patients recevant de manière concomitante du nicorandil et des AINS, y compris AAS et ASL, il existe un risque accru de complications graves telles que ulcération gastro-intestinale, perforation et hémorragie (voir rubrique 4.4).

Autres interactions avec l'AAS

Des interactions ont également été rapportées à des doses plus élevées d'AAS (doses anti-inflammatoires) avec les médicaments suivants : inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IEC), phénytoïne, bêtabloquants, diurétiques et antidiabétiques oraux.

Alcool

L'alcool peut augmenter le risque de lésions gastro-intestinales lorsqu'il est pris avec l'AAS. Les patients doivent être informés du risque de lésions gastro-intestinales et de saignement en cas de prise d'alcool lors du traitement par clopidogrel + AAS, en particulier si la consommation d'alcool est chronique ou importante (voir rubrique 4.4).

Autres interactions avec le clopidogrel et l'AAS

Plus de 30 000 patients inclus dans des essais cliniques avec du clopidogrel et de l'AAS à des doses inférieures ou égales à 325 mg par jour ont reçu de nombreux médicaments associés incluant des diurétiques, bêtabloquants, IEC, inhibiteurs calciques, hypocholestérolémiants, vasodilatateurs coronariens, antidiabétiques (dont l'insuline), antiépileptiques et anti GPIIb-IIIa, sans manifestation notable d'interaction médicamenteuse cliniquement significative.

En dehors des interactions médicamenteuses spécifiques décrites ci-dessus, aucune autre étude d'interaction entre Clopidogrel/Acide acétylsalicylique Mylan et certains médicaments couramment utilisés chez les patients présentant une maladie athérombotique n'a été réalisée.

Comme avec les autres traitements oraux inhibiteurs de P2Y12, la co-administration des agonistes opioïdes peut retarder et réduire l'absorption du clopidogrel, vraisemblablement en raison d'un ralentissement de la vidange gastrique. La pertinence clinique n'est pas connue. Envisager l'utilisation d'un médicament antiplaquettaire par voie parentérale chez les patients présentant un syndrome coronaire aigu nécessitant la co-administration de morphine ou d'autres agonistes opioïdes.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Il n'existe pas de données cliniques sur l'utilisation du clopidogrel/acide acétylsalicylique pendant la grossesse. Clopidogrel/Acide acétylsalicylique Mylan ne doit pas être utilisé pendant les deux premiers trimestres de la grossesse, sauf si l'état clinique de la patiente nécessite un traitement par clopidogrel et AAS.

En raison de la présence d'AAS, Clopidogrel/Acide acétylsalicylique Mylan est contre-indiqué pendant le troisième trimestre de la grossesse.

Clopidogrel :

Dans la mesure où il n'existe pas de données cliniques sur l'utilisation de clopidogrel pendant la grossesse, 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 fœtal, l'accouchement ou le développement post-natal (voir rubrique 5.3).

AAS :

Faibles doses (jusqu'à 100 mg/jour) :

Des études cliniques montrent que l'administration de doses allant jusqu'à 100 mg/jour dans des utilisations obstétricales restreintes et sous surveillance spécialisée, s'est révélée sûre.

Doses comprises entre 100 et 500 mg/jour :

Dans la mesure où il n'existe pas de données cliniques suffisantes sur l'utilisation d'AAS à des doses comprises entre 100 et 500 mg/jour, les mêmes recommandations que pour les doses supérieures ou égales à 500 mg s'appliquent pour cette posologie (voir ci-après).

Doses de 500 mg/jour et plus :

L'inhibition de la synthèse de la prostaglandine est susceptible d'entraîner des effets nocifs sur le déroulement de la grossesse et/ou le développement de l'embryon /du fœtus. Des études épidémiologiques sur l'utilisation d'inhibiteurs de la synthèse de la prostaglandine en début de grossesse montrent une augmentation du risque de fausses couches, de malformations cardiaques et de gastroschisis. Le risque absolu de malformations cardiovasculaires a augmenté de moins de 1% à environ 1,5%. Ce risque semble augmenter avec la dose et la durée du traitement. Chez l'animal, l'administration d'inhibiteurs de la synthèse de la prostaglandine a mis en évidence une toxicité sur la reproduction (voir rubrique 5.3). Jusqu'à la 24^{ème} semaine d'aménorrhée (5^{ème} mois de grossesse), l'acide acétylsalicylique ne doit pas être administré, sauf si cela s'avère clairement nécessaire. L'administration d'AAS chez la femme souhaitant concevoir ou jusqu'à la 24^{ème} semaine d'aménorrhée (5^{ème} mois de grossesse) devra être réalisée à la dose la plus faible et la durée du traitement la plus courte possible.

A partir du début du 6^{ème} mois de grossesse, tous les inhibiteurs de la synthèse de la prostaglandine peuvent exposer :

- le fœtus à :
 - une toxicité cardiopulmonaire (avec une fermeture prématurée du canal artériel et une hypertension pulmonaire) ;
 - un dysfonctionnement rénal pouvant entraîner une insuffisance rénale avec oligo-hydramnios ;
- la mère et le nouveau-né, à la fin de la grossesse, à :
 - un allongement du temps de saignement, un effet antiagrégant pouvant survenir même à très faibles doses ;
 - une diminution des contractions utérines entraînant un travail retardé ou prolongé.

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. L'AAS est excrété dans le lait maternel en quantité limitée. L'allaitement devra donc être arrêté pendant le traitement par Clopidogrel/Acide acétylsalicylique Mylan.

Fertilité

Il n'y a pas de données de fertilité en cas de traitement par clopidogrel/acide acétylsalicylique. Les études effectuées chez l'animal n'ont pas montré d'altération de la fertilité avec le clopidogrel. On ne sait pas si l'AAS aux doses contenues dans Clopidogrel/Acide acétylsalicylique Mylan peut altérer la fertilité.

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

Clopidogrel/Acide acétylsalicylique Mylan n'a aucun effet ou qu'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 42 000 patients ayant participé aux études cliniques dont plus de 30 000 ont été traités par clopidogrel et AAS, et plus de 9 000 traités pendant un an ou plus. Les effets indésirables notables au plan clinique qui ont été enregistrés au cours de 4 grandes études, l'étude CAPRIE (étude comparant le clopidogrel seul à l'AAS) et les études CURE, CLARITY et COMMIT (études comparant le clopidogrel associé avec l'AAS à l'AAS seul) sont présentés ci-après. Dans CAPRIE, la tolérance du clopidogrel 75 mg/jour s'est révélée comparable à celle de l'AAS 325 mg/jour, indépendamment de l'âge, du sexe et de la race. 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 des 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 + 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 l'association clopidogrel + AAS et de 6,3% pour l'AAS.

Dans CLARITY, une augmentation globale des saignements a été constatée dans le groupe clopidogrel + AAS vs le groupe AAS seul. 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.

Tableau des effets indésirables

Les effets indésirables survenus soit avec le clopidogrel seul, soit avec l'AAS seul, soit avec l'association clopidogrel + AAS, pendant les études cliniques ou 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.

Système classe- organe	Fréquent	Peu fréquent	Rare	Très rare, fréquence indéterminée
Affections hématologiques et du système lymphatique		Thrombocytopénie, leucopénie, éosinophilie	Neutropénie, y compris neutropénie sévère	Purpura thrombopénique thrombotique (PTT) (voir rubrique 4.4), insuffisance médullaire*, aplasie médullaire, pancytopénie, bicytopenie*, agranulocytose, thrombocytopenie sévère, hémophilie A acquise, granulocytopenie, anémie, anémie hémolytique chez les patients ayant un déficit en glucose-6-phosphate déshydrogénase (G6PD)* (voir rubrique 4.4)

Système classe- organe	Fréquent	Peu fréquent	Rare	Très rare, fréquence indéterminée
Affections cardiaques				Syndrome de Kounis (Angine vasospastique d'origine allergique / Infarctus du myocarde d'origine allergique) dans le contexte d'une réaction d'hypersensibilité à l'acide acétylsalicylique* ou au clopidogrel**
Affections du système immunitaire				Choc anaphylactique*, maladie sérique, réactions anaphylactoïdes, réactions allergiques croisées entre thiénopyridines (telles que ticlopidine, prasugrel) (voir rubrique 4.4)**, syndrome hypoglycémique auto-immune, pouvant conduire à des hypoglycémies sévères, particulièrement chez les patients avec un sous-type HLA DRA4 (plus fréquent chez la population japonaise)**, aggravation des symptômes d'allergie alimentaire*
Troubles du métabolisme et de la nutrition				Hypoglycémie*, goutte* (voir rubrique 4.4)
Affections psychiatriques				Hallucinations, confusion

Système classe- organe	Fréquent	Peu fréquent	Rare	Très rare, fréquence indéterminée
Affections du système nerveux		Hémorragie intracrânienne (quelques cas dont l'issue a été fatale ont été rapportés en particulier chez le sujet âgé), céphalée, paresthésie, étourdissement		Troubles du goût, agueusie
Affections oculaires		Saignement oculaire (conjonctival, intra-oculaire, rétinien)		
Affections de l'oreille et du labyrinthe			Vertige	Perte de l'audition* ou acouphènes*
Affections vasculaires	Hématome			Hémorragie grave, hémorragie d'une plaie opératoire, vascularite (incluant le purpura rhumatoïde de Henoch-Schönlein*), hypotension
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	Epistaxis			Saignement des voies respiratoires (hémoptysie, hémorragie pulmonaire), bronchospasme, pneumopathie interstitielle, pneumopathie à éosinophiles, œdème pulmonaire non cardiogénique en cas d'utilisation au long cours et dans le contexte d'une réaction d'hypersensibilité liée à l'acide acétylsalicylique*

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. Troubles du tube digestif haut (œsophagite, ulcération œsophagienne, perforation, gastrite érosive, duodénite érosive ; ulcères/perforations gastro-duodénaux)* ; Troubles du tube digestif bas (ulcères de l'intestin grêle [jéjunum, iléon] et du gros intestin [colon, rectum], colite et perforation intestinale)* ; symptômes digestifs hauts tels que gastralgie* (voir rubrique 4.4) ; ces réactions gastro-intestinales liées à l'AAS peuvent ou non être associées à une hémorragie et peuvent se produire quelle que soit la dose d'AAS et chez les patients avec ou sans signes d'alerte ou d'antécédents gastro-intestinaux graves*. Colite (dont colite ulcéreuse et colite lymphocytaire), stomatite, pancréatite aiguë dans le contexte d'une réaction d'hypersensibilité à l'acide acétylsalicylique*

Système classe- organe	Fréquent	Peu fréquent	Rare	Très rare, fréquence indéterminée
Affections hépatobiliaires				Insuffisance hépatique aiguë, atteinte hépatique, principalement hépatocellulaire*, hépatite, élévation des enzymes hépatiques*, anomalie des tests de la fonction hépatique, hépatite chronique*
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Contusion	Rash, prurit, saignement cutané (purpura)		Éruption bulleuse (syndrome de Lyell, Syndrome de Stevens-Johnson, érythème polymorphe), pustulose exanthématique aiguë généralisée (PEAG), angioedème, syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse, syndrome de DRESS (rash cutané avec éosinophilie et symptômes systémiques), rash érythémateux, exfoliation cutanée, urticaire, eczéma, lichen plan, érythème pigmenté fixe*
Affections des organes de reproduction et du sein			Gynécomastie	
Affections musculo- squelettiques et systémiques				Saignement musculo-articulaire (hémarthrose), arthrite, arthralgie, myalgie

Système classe- organe	Fréquent	Peu fréquent	Rare	Très rare, fréquence indéterminée
Affections du rein et des voies urinaires		Hématurie		Insuffisance rénale*, insuffisance rénale aiguë (particulièrement chez les patients souffrant déjà d'une insuffisance rénale, d'une décompensation cardiaque, d'un syndrome néphrétique, ou traités avec des diurétiques)*, glomérulonéphrite, augmentation de la créatinine sanguine
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Saignement au point d'injection			Fièvre, œdème*
Investigations		Allongement du temps de saignement, diminution du nombre de neutrophiles, diminution du nombre des plaquettes		

* Information provenant de données publiées pour l'AAS avec fréquence « indéterminée ».

** 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 (voir [Annexe V](#)).

4.9 Surdosage

Clopidogrel

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.

AAS

Les symptômes suivants sont associés à une intoxication modérée : étourdissement, céphalée, acouphènes, confusion et symptômes gastro-intestinaux (nausée, vomissement et douleurs gastriques).

Les intoxications sévères entraînent de graves perturbations de l'équilibre acido-basique. Le premier effet est une hyperventilation menant à une alcalose respiratoire. Une acidose respiratoire intervient

dans un second temps en raison d'une dépression du centre respiratoire. Une acidose métabolique survient également en raison de la présence de salicylates. Etant donné que les enfants, les nourrissons et les tout-petits sont souvent vus à un stade tardif de l'intoxication, ils ont généralement déjà atteint le stade de l'acidose.

Les symptômes suivants sont aussi susceptibles de survenir : hyperthermie avec transpiration conduisant à une déshydratation, une agitation, des convulsions, des hallucinations et une hypoglycémie. La dépression du système nerveux central peut conduire au coma, au collapsus cardiovasculaire et à l'arrêt respiratoire. La dose létale d'acide acétylsalicylique est de 25 à 30 g. Des concentrations plasmatiques en salicylate supérieures à 300 mg/L (1,67 mmol/L) suggèrent une intoxication.

Le surdosage en association fixe d'AAS et clopidogrel peut être associé à une augmentation des saignements ainsi qu'à des complications de saignements existants en raison de l'activité pharmacologique du clopidogrel et de l'AAS.

Un œdème pulmonaire non cardiogénique peut survenir en cas de surdosage aigu et chronique avec l'acide acétylsalicylique (voir rubrique 4.8).

En cas d'ingestion d'une dose toxique, l'hospitalisation est impérative. S'il s'agit d'une intoxication modérée, une tentative de vomissement forcé peut être pratiquée ; en cas d'échec, un lavage gastrique est indiqué. Du charbon actif (adsorbant) et du sulfate de sodium (laxatif) sont alors administrés. Une alcalinisation de l'urine (250 mmol de bicarbonate de sodium pendant 3 heures) associée à une surveillance du pH urinaire est indiquée. L'hémodialyse reste le traitement de choix pour les intoxications sévères. Le traitement des autres signes d'intoxication est un traitement symptomatique.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : inhibiteurs de l'agrégation plaquettaire à l'exclusion de l'héparine, code ATC : B01AC30.

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 P2Y₁₂, 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 de clopidogrel par jour s'est traduite par une inhibition importante de l'agrégation plaquettaire induite par l'ADP à partir du 1er jour de traitement ; cette inhibition augmente progressivement pour atteindre un plateau d'équilibre entre le 3ème et le 7ème 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.

L'acide acétylsalicylique inhibe l'agrégation plaquettaire par inhibition irréversible de la prostaglandine cyclo-oxygénase, diminuant ainsi la synthèse du thromboxane A₂ qui est un inducteur de l'agrégation plaquettaire et de la vasoconstriction. Cet effet dure toute la durée de vie de la plaquette.

Des données expérimentales suggèrent que l'ibuprofène pourrait inhiber l'effet sur l'agrégation plaquettaire de faibles doses d'aspirine. Dans une étude dans laquelle une dose unique de 400 mg d'ibuprofène était administrée dans un intervalle de 8 heures avant et 30 minutes après l'administration de 81 mg d'aspirine à libération immédiate, une réduction de l'effet de l'AAS sur la synthèse du thromboxane ou sur l'inhibition de l'agrégation plaquettaire a été observée. Cependant, les limites de ces données et les incertitudes sur l'extrapolation de données *ex vivo* à des situations cliniques ne permettent pas de conclure de façon formelle sur une utilisation régulière d'ibuprofène, et aucun effet notable au plan clinique n'est considéré comme plausible en cas d'utilisation occasionnelle d'ibuprofène.

Efficacité et sécurité clinique

La tolérance et l'efficacité du clopidogrel en association l'AAS ont été évaluées au cours de 3 études menées en double-aveugle chez plus de 61 900 patients : les études CURE, CLARITY et COMMIT qui ont comparé le clopidogrel + l'AAS à l'AAS seul, d'autres traitements conventionnels étant associés dans les 2 groupes.

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) + de l'AAS (75 – 325 mg en une prise par jour) ou de l'AAS seul (75 – 325 mg en une prise par jour ; N = 6 303), les deux groupes recevant 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 les groupes clopidogrel + AAS et AAS seul 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 + AAS et de 719 (11,4%) dans le groupe traité par AAS seul, correspondant à une réduction du risque relatif (RRR) de 20% (IC à 95% : 10% – 28%, p = 0,00009) en faveur du groupe traité par clopidogrel + AAS (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 d'évaluation) 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), 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 clopidogrel + AAS et de 1 187 (18,8%) dans le groupe traité par AAS seul, correspondant à une réduction du risque relatif de 14% (IC à 95% : 6% – 21%, $p = 0,0005$) en faveur du groupe traité par clopidogrel + AAS. 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 clopidogrel + AAS et 363 (5,8%) dans le groupe AAS seul]. 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.

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 sus-décalage 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, $n = 1 752$) + de l'AAS ou de l'AAS seul ($n = 1 739$) (150 à 325 mg en dose de charge puis 75 à 162 mg/jour), en association pour les 2 groupes 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^{ème} 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 + AAS et 21,7 % du groupe AAS seul 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 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, $n = 22 961$) + de l'AAS (162 mg/jour) ou de l'AAS seul (162 mg/jour) ($n = 22 891$) 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^{ère} 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.

L'association clopidogrel + AAS 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.

Désescalade des agents inhibiteurs des P2Y₁₂ dans le SCA

Le changement de traitement (switch) à partir d'un plus puissant inhibiteur des récepteurs P2Y₁₂ vers le clopidogrel en association à l'aspirine, après la phase aiguë d'un SCA a été évalué dans deux études randomisées : TOPIC et TROPICAL-ACS. Il s'agit de deux études indépendantes réalisées par un tiers et portant sur des événements cliniques.

Le bénéfice clinique apporté par les plus puissants inhibiteurs des P2Y₁₂, ticagrelor et prasugrel, dans leurs études pivotales est lié à une réduction significative des récurrences d'événements ischémiques (incluant la Thrombose de Stent [TS] aiguë et sub-aiguë, l'Infarctus du myocarde [IDM] et la revascularisation en urgence). Bien que le bénéfice ischémique ait été constant au cours de la première année, une réduction plus importante de la récurrence ischémique post SCA a été observée dans les premiers jours suivants l'initiation du traitement. En revanche, des analyses *post-hoc* ont démontré une augmentation statistiquement significative du risque de saignement avec les plus puissants inhibiteurs des P2Y₁₂, survenant principalement durant la phase d'entretien, au-delà du premier mois après un SCA. TOPIC et TROPICAL-ACS ont été conçues pour étudier comment limiter les événements hémorragiques tout en maintenant l'efficacité.

TOPIC (*Timing Of Platelet Inhibition after acute Coronary syndrome*)

Cet essai randomisé, en ouvert, a inclus des patients avec SCA nécessitant une Intervention Coronarienne Percutanée (ICP). Les patients sous traitement par aspirine associée à un plus puissant inhibiteur des P2Y₁₂ et ne présentant pas d'effets indésirables à un mois, changeaient de traitement pour une association fixe de clopidogrel plus aspirine (désescalade de la double antiagrégation plaquettaire [DAPT]) ou continuaient le même traitement (DAPT inchangée).

Au total, 645 sur 646 patients avec syndrome coronarien aigu avec sus-décalage du segment ST (STEMI), ou sans sus décalage du segment ST (NSTEMI) ou angor instable ont été analysés. (DAPT Désescalade ($n = 322$) ; DAPT inchangée ($n = 323$)). 316 patients (98,1%) dans le groupe DAPT désescalade et 318 patients (98,5%) dans le groupe DAPT inchangée ont été suivis pendant un an. La durée médiane de suivi pour les deux groupes était de 359 jours. Les caractéristiques de la cohorte étudiée étaient similaires dans les deux groupes.

Le critère composite principal, comportant les décès cardiovasculaires, accidents vasculaires cérébraux, revascularisation en urgence, saignements avec un score hémorragique BARC (Bleeding Academic Research Consortium) ≥ 2 , a été mesuré un an après un SCA. Ce critère composite est survenu chez 43 patients (13,4 %) dans le groupe DAPT désescalade et chez 85 patients (26,3 %) dans le groupe DAPT inchangée ($p < 0,01$). Cette différence statistiquement significative était principalement soutenue par des événements hémorragiques moins fréquents, sans différence constatée dans les événements ischémiques ($p = 0,36$), alors que les saignements avec un score BARC ≥ 2 sont apparus moins fréquemment dans le groupe DAPT désescalade (4,0%) contre (14,9%) dans le groupe DAPT inchangée ($p < 0,01$). Les événements hémorragiques définis comme tous types de saignements BARC sont survenus chez 30 patients (9,3%) dans le groupe DAPT désescalade et chez 76 patients (23,5%) dans le groupe DAPT inchangée ($p < 0,01$).

TROPICAL-ACS (*Testing Responsiveness to Platelet Inhibition on Chronic Antiplatelet Treatment for Acute Coronary Syndromes*)

Cet essai randomisé, en ouvert, a inclus 2 610 patients avec des biomarqueurs de SCA positifs après une ICP réussie. Les patients étaient randomisés pour recevoir soit prasugrel 5 ou 10mg/j (Jours 0 – 14) ($n = 1 306$), soit prasugrel 5 ou 10mg/j (Jours 0 – 7) puis une désescalade vers le clopidogrel 75mg/j (Jours 8 – 14) ($n = 1 306$) en association avec l'aspirine (< 100 mg/j). Au jour 14, un test de

fonction plaquettaire était effectué. Les patients uniquement sous prasugrel seul poursuivaient leur traitement pendant 11,5 mois.

Les patients en désescalade étaient soumis à un test de Haute Réactivité Plaquettaire (HRP). Si ce test montrait un HRP ≥ 46 unités, les patients étaient re-escaladés vers prasugrel 5 ou 10 mg/j pour 11,5 mois ; si ce test montrait un HRP < 46 unités, les patients poursuivaient leur traitement sous clopidogrel 75 mg/j pendant 11,5 mois. En conséquence, le groupe désescalade guidée par le test de fonction plaquettaire comportait des patients sous prasugrel (40%) et sous clopidogrel (60%). Tous les patients poursuivaient leur traitement par aspirine et étaient suivis pendant un an.

Le critère principal (incidence combinée de décès cardio-vasculaires, infarctus du myocarde, accidents vasculaires cérébraux et saignements avec un score BARC ≥ 2 à 12 mois) a été atteint, montrant une non-infériorité. Quatre-vingt-quinze patients (7 %) dans le groupe de la désescalade guidée et 118 patients (9 %) dans le groupe contrôle (p non-infériorité = 0,0004) ont présenté un évènement. La désescalade guidée n'a pas conduit à une augmentation du risque combiné d'évènements ischémiques (2,5 % dans le groupe désescalade vs 3,2 % dans le groupe contrôle ; p non-infériorité = 0,0115), ni sur le principal critère secondaire comportant les saignements avec un score BARC ≥ 2 ([5 %] dans le groupe désescalade contre 6 % dans le groupe contrôle [p = 0,23]). L'incidence cumulée de tous les évènements hémorragique (score BARC de 1 à 5) était de 9% (114 évènements) dans le groupe de désescalade guidée versus 11% (137 évènements) dans le groupe contrôle (p = 0,14).

Population pédiatrique

L'Agence européenne des médicaments a accordé une dérogation à l'obligation de soumettre des résultats d'études réalisées avec le médicament de référence contenant du clopidogrel/acide acétylsalicylique dans tous les sous-groupes de population pédiatrique dans le traitement de l'athérosclérose coronaire (voir rubrique 4.2 pour les informations concernant l'usage pédiatrique).

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Clopidogrel :

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 lient 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. Le métabolite actif est formé principalement par le CYP2C19 avec des contributions de plusieurs autres enzymes CYP, notamment les CYP1A2, CYP2B6 et CYP3A4. 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 μ 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 μ M 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 = 2721), CHARISMA (n = 2428), CLARITY-TIMI 28 (n = 227), TRITON-TIMI 38 (n = 1477) 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 une 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 réitérée 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 patients.

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.

Acide acétylsalicylique (AAS) :

Absorption

Suite à l'absorption, l'AAS contenu dans Clopidogrel/Acide acétylsalicylique Mylan est hydrolysé en acide salicylique avec un pic plasmatique atteint 1 heure après l'administration. L'AAS est quasiment indétectable dans le plasma au bout de 1,5 à 3 heures après administration.

Distribution

L'AAS est faiblement lié aux protéines plasmatiques et son volume de distribution apparent est faible (10 l). Son métabolite, l'acide salicylique, est en grande partie lié aux protéines plasmatiques, mais cette liaison est dépendante de la concentration (non linéaire). A de faibles concentrations (< 100 microgrammes/ml), environ 90% de l'acide salicylique est lié à l'albumine. L'acide salicylique est largement distribué dans tous les tissus et les liquides de l'organisme, incluant le système nerveux central, le lait maternel, et le tissu fœtal.

Biotransformation et élimination

L'ASS dans Clopidogrel/Acide acétylsalicylique Mylan est rapidement hydrolysé, en acide salicylique dans le plasma, avec une demi-vie de 0,3 à 0,4 heure pour des doses d'AAS de 75 à 100 mg. L'acide salicylique est d'abord conjugué dans le foie pour former de l'acide salicylurique, du glucuronide phénolique, un acyl glucuronide, et un certain nombre de métabolites mineurs.

L'acide salicylique dans Clopidogrel/Acide acétylsalicylique Mylan a une demi-vie plasmatique d'environ 2 heures. Le métabolisme des salicylates est saturable, ainsi, la clairance corporelle totale diminue à de fortes concentrations dans le sérum en raison de la capacité limitée du foie à former l'acide salicylurique et le glucuronide phénolique. Après administration de doses toxiques (10 – 20 g), la demi-vie plasmatique peut augmenter jusqu'à plus de 20 heures. A de fortes doses d'AAS, l'élimination de l'acide salicylique suit une réaction cinétique d'ordre 0 (cad, la vitesse d'élimination est constante indépendamment de la concentration plasmatique), avec une demi-vie apparente de 6 heures ou plus. L'excrétion rénale de la substance active inchangée est dépendante du pH urinaire. Quand ce dernier dépasse 6,5, la clairance rénale de l'acide salicylique libre augmente de moins de 5% à plus de 80%. Environ 10 % de l'AAS administré sont excrétés dans l'urine sous forme d'acide salicylique, 75 % sous forme d'acide salicylurique et respectivement 10 et 5 % sous forme de glucuronide phénolique et d'acyl glucuronide.

Du fait des caractéristiques pharmacocinétiques et métaboliques des 2 molécules, une interaction d'ordre pharmacocinétique cliniquement significative est peu probable.

5.3 Données de sécurité préclinique

Clopidogrel

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 cancérogène 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.

Acide acétylsalicylique

Les études de dose unique ont montré que la toxicité de l'AAS par voie orale est faible. Les études de doses répétées ont montré que des posologies allant jusqu'à 200 mg/kg/jour sont bien tolérées chez le rat ; en revanche les chiens semblent plus sensibles, probablement en raison de leur plus grande sensibilité aux effets ulcérogènes des AINS. Il n'a été retrouvé aucun effet génotoxique ni clastogène avec l'AAS. Bien qu'aucune étude de carcinogénicité n'ait été réalisée, l'AAS est connu comme n'induisant pas de tumeur.

Les données de toxicité sur la reproduction montrent que l'AAS est tératogène chez plusieurs espèces animales.

Chez l'animal, l'administration d'inhibiteurs de la synthèse de la prostaglandine a mis en évidence une augmentation des pertes pré et post-implantation et de la létalité embryo-fœtale. De plus, une augmentation des fréquences de diverses malformations, dont des malformations cardiovasculaires, ont été rapporté chez des animaux traités par des inhibiteurs de la synthèse de la prostaglandine pendant l'organogénèse.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Noyau du comprimé

Cellulose microcristalline
Lactose
Croscarmellose sodique
Hydroxypropylcellulose
Silice colloïdale anhydre
Talc
Huile de ricin hydrogénée
Amidon prégélatinisé
Acide stéarique
Oxyde de fer jaune (E172)

Enrobage

Clopidogrel/Acide acétylsalicylique Mylan 75 mg/75 mg comprimés pelliculés

Hypromellose
Triacétine
Talc
Poly(alcool de vinyle) (partiellement hydrolysé)
Dioxyde de titane (E171)
Oxyde de fer jaune (E172)
Glycérol monocaprylocaprate (E422)
Laurylsulfate de sodium

Clopidogrel/Acide acétylsalicylique Mylan 75 mg/100 mg comprimés pelliculés

Hypromellose
Triacétine
Talc
Poly(alcool de vinyle) (partiellement hydrolysé)
Dioxyde de titane (E171)
Rouge Allura AC (E129)
Glycérol monocaprylocaprate (E422)
Laurylsulfate de sodium

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

Plaquettes: 2 ans
Flacons: 15 mois

6.4 Précautions particulières de conservation

À conserver à une température ne dépassant pas 25 °C.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Plaquettes en aluminium avec une couche de dessicant contenant 28 ou 30 comprimés pelliculés.

Plaquettes en aluminium prédécoupées en dose unitaire avec une couche de dessicant contenant 28 ou 30 comprimés pelliculés.

Flacons PEHD fermés par un bouchon à vis en polypropylène opaque blanc avec dessicant et doublure scellée par induction en aluminium contenant 100 comprimés pelliculés.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination et de manipulation

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

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

Mylan Pharmaceuticals Limited
Damastown Industrial Park,
Mulhuddart, Dublin 15,
DUBLIN
Irlande

8. NUMÉROS D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Clopidogrel/Acide acétylsalicylique Mylan 75 mg/75 mg comprimés pelliculés

EU/1/19/1395/001 – Boîtes de 28 comprimés pelliculés sous plaquettes en aluminium

EU/1/19/1395/002 – Boîtes de 30 comprimés pelliculés sous plaquettes en aluminium

EU/1/19/1395/003 – Boîtes de 28 × 1 (dose unitaire) comprimés pelliculés sous plaquettes en aluminium

EU/1/19/1395/004 – Boîtes de 30 × 1 (dose unitaire) comprimés pelliculés sous plaquettes en aluminium

EU/1/19/1395/005 – Boîtes de 100 comprimés pelliculés en flacons en PEHD

Clopidogrel/Acide acétylsalicylique Mylan 75 mg/100 mg comprimés pelliculés

EU/1/19/1395/006 – Boîtes de 28 comprimés pelliculés sous plaquettes en aluminium

EU/1/19/1395/007 – Boîtes de 30 comprimés pelliculés sous plaquettes en aluminium

EU/1/19/1395/008 – Boîtes de 28 × 1 (dose unitaire) comprimés pelliculés sous plaquettes en aluminium

EU/1/19/1395/009 – Boîtes de 30 × 1 (dose unitaire) comprimés pelliculés sous plaquettes en aluminium

EU/1/19/1395/010 – Boîtes de 100 comprimés pelliculés en flacons en PEHD

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

Date de la première autorisation : 09 Janvier 2020

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

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

ANNEXE II

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

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

Nom et adresse du fabricant responsable de la libération des lots

McDermott Laboratories Limited trading as Gerard Laboratories trading as Mylan Dublin,
35/36 Baldoyle Industrial Estate, Grange Road, Dublin 13, Irlande.

Mylan Hungary Kft, Mylan utca 1, Komárom, H-2900, Hongrie.

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

B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION

Médicament soumis à prescription médicale.

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

- **Rapports périodiques actualisés de sécurité (PSURs)**

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché soumettra des PSURs pour ce produit conformément aux exigences définies dans la liste des dates de référence pour l'Union (liste EURD) prévue à l'article 107c, 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)**

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

De plus, un PGR actualisé doit être soumis :

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

ANNEXE III
ÉTIQUETAGE ET NOTICE

A. ÉTIQUETAGE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR

CARTON

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Clopidogrel/Acide acétylsalicylique Mylan 75 mg/75 mg comprimés pelliculés
Clopidogrel/Acide acétylsalicylique

2. COMPOSITION EN PRINCIPES ACTIFS

Chaque comprimé pelliculé contient 75 mg de clopidogrel (sous forme d'hydrogène de sulfate) et 75 mg d'acide acétylsalicylique.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Contient du lactose.
Voir la notice pour plus d'informations.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Comprimé pelliculé

Plaquettes

28 comprimés pelliculés

30 comprimés pelliculés

Plaquettes en dose unitaire

28 × 1 comprimés pelliculés

30 × 1 comprimés pelliculés

Flacons

100 comprimés pelliculés

5. MODE ET VOIE D'ADMINISTRATION

Voie orale
Ne pas avaler le dessicant.
Lire la notice avant utilisation.

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

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

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

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

À conserver à une température ne dépassant pas 25 °C.

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

Mylan Pharmaceuticals Limited
Damastown Industrial Park,
Mulhuddart, Dublin 15,
DUBLIN
Irlande

12. NUMÉROS D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/19/1395/001 – 28 comprimés pelliculés sous plaquettes en aluminium
EU/1/19/1395/002 – 30 comprimés pelliculés sous plaquettes en aluminium
EU/1/19/1395/003 – 28 × 1 (dose unitaire) comprimés pelliculés sous plaquettes en aluminium
EU/1/19/1395/004 – 30 × 1 (dose unitaire) comprimés pelliculés sous plaquettes en aluminium
EU/1/19/1395/005 – 100 comprimés pelliculés en flacons en PEHD

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

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

Clopidogrel/Acide acétylsalicylique Mylan 75 mg/75 mg

17. IDENTIFIANT UNIQUE – CODE-BARRES 2D

Code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus

18. IDENTIFIANT UNIQUE – DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC
SN
NN

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR LE CONDITIONNEMENT PRIMAIRE

ÉTIQUETTE DU FLACON

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Clopidogrel/Acide acétylsalicylique Mylan 75 mg/75 mg comprimés pelliculés
Clopidogrel/Acide acétylsalicylique

2. COMPOSITION EN PRINCIPES ACTIFS

Chaque comprimé pelliculé contient 75 mg de clopidogrel (sous forme d'hydrogène de sulfate) et 75 mg d'acide acétylsalicylique.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Contient du lactose.
Voir la notice pour plus d'informations.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

100 comprimés pelliculés

5. MODE ET VOIE D'ADMINISTRATION

Voie orale
Ne pas avaler le dessicant.
Lire la notice avant utilisation.

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

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

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

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

À conserver à une température ne dépassant pas 25 °C.

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

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

Mylan Pharmaceuticals Limited
Damastown Industrial Park,
Mulhuddart, Dublin 15,
DUBLIN
Irlande

12. NUMÉROS D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/19/1395/005

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

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

PLAQUETTE

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Clopidogrel/Acide acétylsalicylique Mylan 75 mg/75 mg comprimés

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

Mylan Pharmaceuticals Limited

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP

4. NUMÉRO DU LOT

Lot

5. AUTRES

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR

CARTON

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Clopidogrel/Acide acétylsalicylique Mylan 75 mg/100 mg comprimés pelliculés
Clopidogrel/Acide acétylsalicylique

2. COMPOSITION EN PRINCIPES ACTIFS

Chaque comprimé pelliculé contient 75 mg de clopidogrel (sous forme d'hydrogène de sulfate) et 100 mg d'acide acétylsalicylique.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Contient du lactose, et du rouge Allura AC.
Voir la notice pour plus d'informations.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Comprimé pelliculé

Plaquettes

28 comprimés pelliculés

30 comprimés pelliculés

Plaquettes en dose unitaire

28 × 1 comprimés pelliculés

30 × 1 comprimés pelliculés

Flacons

100 comprimés pelliculés

5. MODE ET VOIE D'ADMINISTRATION

Voie orale
Ne pas avaler le dessicant.
Lire la notice avant utilisation.

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

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

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

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

À conserver à une température ne dépassant pas 25 °C.

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

Mylan Pharmaceuticals Limited
Damastown Industrial Park,
Mulhuddart, Dublin 15,
DUBLIN
Irlande

12. NUMÉROS D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/19/1395/006 – 28 comprimés pelliculés sous plaquettes en aluminium
EU/1/19/1395/007 – 30 comprimés pelliculés sous plaquettes en aluminium
EU/1/19/1395/008 – 28 × 1 (dose unitaire) comprimés pelliculés sous plaquettes en aluminium
EU/1/19/1395/009 – 30 × 1 (dose unitaire) comprimés pelliculés sous plaquettes en aluminium
EU/1/19/1395/010 – 100 comprimés pelliculés en flacons en PEHD

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

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

Clopidogrel/Acide acétylsalicylique Mylan 75 mg/100 mg

17. IDENTIFIANT UNIQUE – CODE-BARRES 2D

Code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus

18. IDENTIFIANT UNIQUE – DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC
SN
NN

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR LE CONDITIONNEMENT PRIMAIRE**ÉTIQUETTE DU FLACON****1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Clopidogrel/Acide acétylsalicylique Mylan 75 mg/100 mg comprimés pelliculés
Clopidogrel/Acide acétylsalicylique

2. COMPOSITION EN PRINCIPES ACTIFS

Chaque comprimé pelliculé contient 75 mg de clopidogrel (sous forme d'hydrogène de sulfate) et 100 mg d'acide acétylsalicylique.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Contient du lactose et du rouge Allura AC.
Voir la notice pour plus d'informations.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

100 comprimés pelliculés

5. MODE ET VOIE D'ADMINISTRATION

Voie orale
Ne pas avaler le dessicant.
Lire la notice avant utilisation.

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

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

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

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

À conserver à une température ne dépassant pas 25 °C.

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

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

Mylan Pharmaceuticals Limited
Damastown Industrial Park,
Mulhuddart, Dublin 15,
DUBLIN
Irlande

12. NUMÉROS D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/19/1395/010

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

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

PLAQUETTE

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Clopidogrel/Acide acétylsalicylique Mylan 75 mg/100 mg comprimés

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

Mylan Pharmaceuticals Limited

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP

4. NUMÉRO DU LOT

Lot

5. AUTRES

B. NOTICE

Notice : Information du patient

Clopidogrel/Acide acétylsalicylique Mylan 75 mg/75 mg comprimés pelliculés Clopidogrel/Acide acétylsalicylique Mylan 75 mg/100 mg comprimés pelliculés Clopidogrel/Acide acétylsalicylique

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 à votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir la rubrique 4.

Que contient cette notice ?

1. Qu'est-ce que Clopidogrel/Acide acétylsalicylique Mylan et dans quel cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre Clopidogrel/Acide acétylsalicylique Mylan
3. Comment prendre Clopidogrel/Acide acétylsalicylique Mylan
4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?
5. Comment conserver Clopidogrel/Acide acétylsalicylique Mylan
6. Contenu de l'emballage et autres informations

1. Qu'est-ce que Clopidogrel/Acide acétylsalicylique Mylan et dans quel cas est-il utilisé

Clopidogrel/Acide acétylsalicylique Mylan contient du clopidogrel et de l'acide acétylsalicylique (AAS) et appartient à une classe de médicaments appelés antiagrégants plaquettaires. Les plaquettes sont de très petits éléments circulant dans le sang et qui s'agrègent lors de la coagulation du sang. En empêchant cette agrégation dans certains vaisseaux sanguins (appelés artères), les antiagrégants plaquettaires réduisent le risque de formation de caillots sanguins (phénomène appelé athérombose).

Clopidogrel/Acide acétylsalicylique Mylan est utilisé chez l'adulte pour éviter la formation de caillots sanguins dans les artères devenues rigides pouvant conduire à la survenue d'évènements athérombotiques (tels que l'accident vasculaire cérébral, la crise cardiaque ou le décès).

On vous a prescrit Clopidogrel/Acide acétylsalicylique Mylan à la place de deux médicaments, le clopidogrel et l'acide acétylsalicylique, pour empêcher la formation de caillots sanguins parce que vous avez eu une douleur thoracique grave connue sous le nom « d'angor instable » ou de crise cardiaque (infarctus du myocarde). Pour cela, vous avez pu bénéficier d'une pose de stent dans l'artère bouchée ou rétrécie afin de rétablir une circulation sanguine efficace.

2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre Clopidogrel/Acide acétylsalicylique Mylan

Ne prenez jamais Clopidogrel/Acide acétylsalicylique Mylan :

- si vous êtes allergique au clopidogrel, à l'acide acétylsalicylique (AAS) ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament mentionnés dans la rubrique 6 ;
- si vous êtes allergique à d'autres médicaments appelés anti-inflammatoires non stéroïdiens généralement utilisés pour traiter la douleur et/ou les maladies inflammatoires des muscles ou des articulations ;
- si vous avez une maladie associant asthme, écoulement nasal et polypes nasaux ;

- si vous avez une maladie actuellement responsable d'un saignement tel qu'un ulcère de l'estomac ou un saignement dans le cerveau ;
- si vous souffrez d'une maladie grave du foie ;
- si vous souffrez d'une maladie grave des reins ;
- si vous êtes dans le 3ème trimestre de grossesse.

Avertissements et précautions

Si l'une des situations mentionnées ci-dessous s'applique à votre cas, vous devez en avvertir votre médecin avant de prendre Clopidogrel/Acide acétylsalicylique Mylan :

- si vous avez un risque hémorragique tel que :
 - une maladie qui peut provoquer un saignement interne (comme un ulcère de l'estomac),
 - des troubles de la coagulation favorisant des hémorragies internes (saignement au sein d'un tissu, d'un organe ou d'une articulation),
 - une blessure grave récente,
 - une intervention chirurgicale récente (y compris dentaire),
 - une intervention chirurgicale (y compris dentaire) prévue dans les 7 jours à venir ;
- si vous avez eu un caillot dans une artère de votre cerveau (accident vasculaire cérébral ischémique) survenu dans les sept derniers jours ;
- si vous présentez une maladie des reins ou du foie ;
- si vous avez des antécédents d'asthme ou de réactions allergiques, y compris les allergies à tout médicament utilisé pour traiter votre maladie ;
- si vous avez de la goutte ;
- si vous buvez de l'alcool, en raison du risque accru de saignement ou de lésions gastro-intestinales ;
- si vous avez une maladie appelée déficit en glucose-6-phosphate déshydrogénase (G6PD), en raison du risque de développer une forme particulière d'anémie (globules rouges dans le sang en faible quantité).

Pendant la prise de Clopidogrel/Acide acétylsalicylique Mylan :

- Vous devez avvertir votre médecin :
 - si une intervention chirurgicale est programmée (y compris dentaire),
 - si vous souffrez de douleurs à l'estomac ou de douleurs abdominales, ou si vous avez des saignements dans l'estomac ou dans l'intestin (selles rouges ou noires).
- Vous devez aussi avvertir votre médecin immédiatement si vous présentez une maladie (appelée purpura thrombopénique thrombotique ou PTT) incluant fièvre et bleus sous la peau, pouvant apparaître comme des petites têtes d'épingles rouges, accompagné ou non de fatigue extrême inexplicquée, confusion, jaunissement de la peau ou des yeux (jaunisse) (voir rubrique 4).
- 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 avvertir immédiatement votre médecin (voir rubrique 4 « Effets indésirables éventuels »).
- Votre médecin pourra vous demander de pratiquer des examens sanguins.

Enfants et adolescents

Clopidogrel/Acide acétylsalicylique Mylan n'est pas destiné à l'enfant ou à l'adolescent de moins de 18 ans. Il y a un possible lien entre l'acide acétylsalicylique et la survenue d'un syndrome de Reye quand des médicaments contenant de l'acide acétylsalicylique sont administrés chez les enfants ou les adolescents présentant une infection virale. Le syndrome de Reye est une maladie très rare pouvant mettre en jeu le pronostic vital.

Autres médicaments et Clopidogrel/Acide acétylsalicylique Mylan

Informez votre médecin ou votre pharmacien si vous prenez, avez récemment pris ou pourriez prendre tout autre médicament.

Certains médicaments peuvent exercer une influence sur l'utilisation de Clopidogrel/Acide acétylsalicylique Mylan ou vice versa.

Vous devez informer avec précision votre médecin si vous prenez :

- des médicaments qui peuvent augmenter votre risque de saignement tels que :
 - des anticoagulants oraux (médicaments utilisés pour diminuer la coagulation du sang),
 - de l'acide acétylsalicylique ou un autre anti-inflammatoire non stéroïdien, médicament utilisé habituellement pour traiter la douleur et/ou les maladies inflammatoires des muscles ou des articulations,
 - de l'héparine ou tout autre médicament injectable utilisé pour diminuer la coagulation du sang,
 - 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,
 - la rifampicine (utilisée pour traiter les infections graves) ;
- de l'oméprazole ou de l'ésoméprazole pour des maux d'estomac ;
- du méthotrexate, un médicament utilisé dans le traitement d'une maladie grave des articulations (polyarthrite rhumatoïde) ou une maladie de la peau (psoriasis) ;
- de l'acétazolamide, médicament utilisé pour traiter le glaucome (tension oculaire augmentée), l'épilepsie ou pour augmenter le débit urinaire ;
- du probénécide, de la benzbromarone ou de la sulfapyrazone, qui sont des médicaments utilisés dans le traitement de la goutte ;
- du fluconazole ou du voriconazole, qui sont des médicaments utilisés dans le traitement d'infections fongiques ;
- de l'éfavirenz ou du ténofovir, ou d'autres médicaments antirétroviraux (médicaments utilisés pour traiter les infections au VIH) ;
- de l'acide valproïque, du valproate ou de la carbamazépine, médicaments pour le traitement de certaines formes d'épilepsie ;
- le vaccin contre la varicelle, médicament utilisé pour prévenir la varicelle ou le zona, dans les 6 semaines précédant la prise de Clopidogrel/Acide acétylsalicylique Mylan, ou si vous avez la varicelle ou un zona actif (voir la section 2 « Enfants et adolescents ») ;
- du moclobémide, pour le traitement de la dépression ;
- du répaglinide, médicament utilisé pour traiter le diabète ;
- du paclitaxel, médicament utilisé pour traiter un cancer ;
- du nicorandil, médicament utilisé pour traiter la douleur thoracique cardiaque ;
- des opioïdes, si vous êtes traités par du clopidogrel, informez votre médecin avant qu'un traitement par opioïdes ne vous soit prescrit (utilisé pour traiter la douleur intense) ;
- rosuvastatine (utilisée pour faire baisser votre taux de cholestérol).

Vous devez arrêter tout autre traitement à base de clopidogrel pendant la prise de Clopidogrel/Acide acétylsalicylique Mylan.

Une utilisation occasionnelle d'acide acétylsalicylique (pas plus de 1 000 mg sur une période de 24 heures) ne devrait généralement pas poser de problèmes, mais une utilisation prolongée dans d'autres circonstances doit être discutée avec votre médecin ou votre pharmacien.

Le métamizole (substance qui diminue la douleur et la fièvre) peut réduire l'effet de l'acide acétylsalicylique sur l'agrégation plaquettaire (adhérence des cellules sanguines entre elles et formation d'un caillot sanguin), lorsqu'il est pris en même temps. Par conséquent, cette association doit être utilisée avec prudence chez les patients prenant de l'aspirine à faible dose pour la cardioprotection.

Grossesse et allaitement

Ne prenez pas Clopidogrel/Acide acétylsalicylique Mylan pendant le troisième trimestre de la grossesse.

Il est préférable de ne pas prendre ce médicament pendant les 1^{er} et 2^{ème} trimestres de la grossesse.

Si vous êtes enceinte ou si vous pensez que vous êtes enceinte, vous devez en avertir votre médecin ou votre pharmacien avant de prendre Clopidogrel/Acide acétylsalicylique Mylan. Si vous débutez une

grossesse pendant un traitement par Clopidogrel/Acide acétylsalicylique Mylan, consultez immédiatement votre médecin traitant. Il est recommandé de ne pas prendre Clopidogrel/Acide acétylsalicylique Mylan 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/Acide acétylsalicylique Mylan ne devrait pas modifier votre aptitude à conduire un véhicule ou à utiliser des machines.

Clopidogrel/Acide acétylsalicylique Mylan contient du lactose

Si votre médecin vous a informé(e) d'une intolérance à certains sucres, contactez-le avant de prendre ce médicament.

Clopidogrel/Acide acétylsalicylique Mylan contient du sodium

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

Clopidogrel/Acide acétylsalicylique Mylan 75 mg/100 mg comprimés pelliculés contiennent du rouge Allura AC

Le rouge Allura AC peut provoquer des réactions allergiques.

3. Comment prendre Clopidogrel/Acide acétylsalicylique Mylan

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 de 1 comprimé de Clopidogrel/Acide acétylsalicylique Mylan par jour, à prendre par voie orale avec un verre d'eau, pendant ou en dehors des repas.

Vous devez prendre ce médicament chaque jour au même moment de la journée.

Selon votre maladie, votre médecin déterminera la durée de votre traitement par Clopidogrel/Acide acétylsalicylique Mylan. Si vous avez eu une crise cardiaque, votre médecin vous prescrira ce médicament pendant une durée d'au moins 4 semaines. Dans tous les cas, vous devez le prendre aussi longtemps que votre médecin vous le prescrit.

Si vous avez pris plus de Clopidogrel/Acide acétylsalicylique Mylan que vous n'auriez dû

Contactez votre médecin ou le service d'urgences de l'hôpital le plus proche en raison du risque de saignement.

Si vous oubliez de prendre Clopidogrel/Acide acétylsalicylique Mylan

Si vous oubliez de prendre un comprimé de Clopidogrel/Acide acétylsalicylique Mylan mais si vous vous en apercevez dans les 12 heures suivantes, prenez votre comprimé immédiatement et prenez le suivant à l'heure habituelle.

Si vous vous en apercevez au-delà des 12 heures suivantes, prenez simplement le comprimé suivant à l'heure habituelle. Ne prenez pas de dose double pour compenser le comprimé que vous avez oublié de prendre.

Si vous arrêtez de prendre Clopidogrel/Acide acétylsalicylique Mylan N'interrompez pas le traitement sans l'accord de votre médecin. Contactez votre médecin avant d'arrêter ou de recommencer votre traitement.

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.

Prenez contact immédiatement avec votre médecin en cas de survenue de :

- fièvre, signes d'infection ou fatigue importante qui pourraient être en rapport avec de rares diminutions de certaines cellules sanguines ;
- 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.

Les effets indésirables les plus fréquemment observés avec Clopidogrel/Acide acétylsalicylique Mylan sont les saignements. Ces saignements peuvent survenir sous forme de saignement gastrique ou intestinal, ecchymose, hématome (saignement inhabituel ou contusion sous la peau), saignement de nez, sang dans les urines. Dans de rares cas, des saignements oculaires, cérébraux (en particulier chez le sujet âgé), pulmonaires ou articulaires ont également été rapportés.

En cas de survenue d'un saignement prolongé sous Clopidogrel/Acide acétylsalicylique Mylan

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 2 « Avertissements et précautions »).

Les autres effets indésirables comprennent :

Effets indésirables fréquents (pouvant affecter jusqu'à 1 personne sur 10)

Diarrhée, douleur abdominale, digestion difficile ou brûlure d'estomac.

Effets indésirables peu fréquents (pouvant affecter jusqu'à 1 personne sur 100)

Céphalée, ulcère de l'estomac, vomissement, nausée, constipation, excès de gaz dans l'estomac ou l'intestin, éruptions, démangeaison cutanée, étourdissement, sensation de fourmillement et d'engourdissement.

Effet indésirable rare (pouvant affecter jusqu'à 1 personne sur 1000)

Vertige, augmentation du volume des seins chez l'homme.

Effets indésirables très rares (pouvant affecter jusqu'à 1 personne sur 10 000)

Jaunisse (coloration jaune de la peau et/ou des yeux) ; brûlures d'estomac et/ou de l'œsophage ; douleur abdominale sévère avec ou sans douleur dans le dos ; fièvre, difficultés respiratoires, parfois associées à de la toux ; réactions allergiques généralisées (par exemple, sensation de chaleur généralisée avec inconfort survenant de façon soudaine et pouvant conduire à un évanouissement) ; gonflement de la bouche ; décollement de la peau ; allergie cutanée ; inflammation de la muqueuse buccale (stomatite) ; baisse de tension ; confusion ; hallucinations ; douleurs articulaires ; douleurs musculaires ; changements dans le goût ou perte du goût des aliments ; inflammation des petits vaisseaux.

Effets indésirables de fréquence indéterminée (fréquence ne pouvant être estimée sur la base des données disponibles)

Perforation d'ulcère digestif ; bourdonnements d'oreille ; perte de l'audition ; réactions allergiques ou d'hypersensibilité d'apparition soudaine pouvant mettre en danger la vie du patient ; avec des douleurs abdominales ou des douleurs dans la poitrine ; maladie du rein ; diminution de la quantité de sucre dans le sang ; goutte (maladie des articulations qui sont devenues douloureuses et enflées à cause de cristaux d'acide urique) ; et aggravation d'allergies alimentaires, une forme particulière d'anémie (globules rouges dans le sang en faible quantité) (voir rubrique 2 « Avertissements et précautions ») ; gonflement.

De plus, votre médecin identifiera peut-être des modifications dans vos examens 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](#) (voir [Annexe V](#)). En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

5. Comment conserver Clopidogrel/Acide acétylsalicylique Mylan

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, la plaquette et le flacon après la mention « EXP ». La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.

A conserver à une température ne dépassant pas 25°C.

N'utilisez pas ce médicament si vous remarquez des signes visibles de détérioration.

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/Acide acétylsalicylique Mylan

Clopidogrel/Acide acétylsalicylique Mylan 75 mg/75 mg comprimé pelliculé

Les substances actives sont le clopidogrel et l'acide acétylsalicylique. Chaque comprimé contient 75 mg de clopidogrel (sous forme d'hydrogène sulfate) et 75 mg d'acide acétylsalicylique.

Les autres composants sont :

- Noyau du comprimé : cellulose microcristalline, lactose (voir rubrique 2 « Clopidogrel/Acide acétylsalicylique Mylan contient du lactose »), croscarmellose sodique, hydroxypropylcellulose, silice colloïdale anhydre, talc, huile de ricin hydrogénée, amidon pré-gélatinisé, acide stéarique, oxyde de fer jaune (E172).
- Pelliculage du comprimé : hypromellose, triacétine, talc, poly(alcool de vinyle) (partiellement hydrolysé), dioxyde de titane (E171), glycérol monocaprylocaprate (E422), laurylsulfate de sodium, oxyde de fer jaune (E172).

Clopidogrel/Acide acétylsalicylique Mylan 75 mg/100 mg comprimé pelliculé

Les substances actives sont le clopidogrel et l'acide acétylsalicylique. Chaque comprimé contient 75 mg de clopidogrel (sous forme d'hydrogène sulfate) et 100 mg d'acide acétylsalicylique.

Les autres composants sont :

- **Noyau du comprimé** : cellulose microcristalline, lactose (voir rubrique 2 « Clopidogrel/Acide acétylsalicylique Mylan contient du lactose »), croscarmellose sodique, hydroxypropylcellulose, silice colloïdale anhydre, talc, huile de ricin hydrogénée, amidon prégélatinisé, acide stéarique, oxyde de fer jaune (E172).
- **Pelliculage du comprimé** : hypromellose, triacétine, talc, poly(alcool de vinyle) (partiellement hydrolysé), dioxyde de titane (E171), glycérol monocaprylocaprate (E422), laurylsulfate de sodium, rouge Allura AC (E129) (voir rubrique 2 « Clopidogrel/Acide acétylsalicylique Mylan contient du rouge Allura AC »).

Comment se présente Clopidogrel/Acide acétylsalicylique Mylan et contenu de l'emballage extérieur

Les comprimés pelliculés Clopidogrel/Acide acétylsalicylique Mylan 75 mg/75 mg sont biconvexes, jaunes, de forme ovale et portent l'inscription « CA2 » sur un côté et « M » de l'autre côté.

Les comprimés pelliculés Clopidogrel/Acide acétylsalicylique Mylan 75 mg/100 mg sont biconvexes, roses, de forme ovale et portent l'inscription « CA3 » sur un côté et « M » de l'autre côté.

Les comprimés sont fournis en plaquettes de 28 ou 30 comprimés, en plaquettes prédécoupées en dose unitaire de 28 ou 30 comprimés ou en flacons en plastique de 100 comprimés. Les flacons contiennent un dessicant. Le dessicant ne doit pas être ingéré.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché

Mylan Pharmaceuticals Limited
Damastown Industrial Park,
Mulhuddart, Dublin 15,
DUBLIN
Irlande

Fabricants

McDermott Laboratories Limited fonctionnant sous le nom de Gerard Laboratories fonctionnant sous le nom de Mylan Dublin, 35/36, Baldoye Industrial Estate, Grange Road, Dublin 13, Irlande.

Mylan Hungary Kft, Komárom, H-2900, Mylan utca 1, Hongrie

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

België/Belgique/Belgien

Mylan bvba/sprl
Tél/Tel: + 32 (0)2 658 61 00

Lietuva

Mylan Healthcare UAB
Tel: +370 5 205 1288

България

Майлан ЕООД
Тел: +359 2 44 55 400

Luxembourg/Luxemburg

Mylan bvba/sprl
Tel: + 32 (0)2 658 61 00
(Belgique/Belgien)

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

Danmark
Viatrix ApS
Tlf: +45 28 11 69 32

Deutschland
Viatrix Healthcare GmbH
Tel: + 49 800 0700 800

Eesti
BGP Products Switzerland GmbH Eesti filiaal
Tel: + 372 6363 052

Ελλάδα
Generics Pharma Hellas EΠE
Τηλ: +30 210 993 6410

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

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

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

Ireland
Mylan Ireland Limited
Tel: +353 1 8711600

Ísland
Icepharma hf
Sími: +354 540 8000

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

Κύπρος
Varnavas Hadjipanayis Ltd.
Τηλ: + 357 2220 7700

Latvija
Mylan Healthcare SIA
Tel: +371 676 055 80

Magyarország
Mylan EPD Kft
Tel: + 36 1 465 2100

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

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

Norge
Viatrix AS
Tlf: + 47 66 75 33 00

Österreich
Arcana Arzneimittel GmbH
Tel: +43 1 416 2418

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

Portugal
Mylan, Lda.
Tel: + 351 21 412 72 56

România
BGP Products SRL
Tel: +40 372 579 000

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

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

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

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

United Kingdom (Northern Ireland)
Mylan IRE Healthcare Limited
Tel: +353 18711600

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

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