ANNEXE I

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

Ce médicament n'est plus autorisé

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Clopidogrel Qualimed 75 mg, comprimé pelliculé

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

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

Excipients : chaque comprimé pelliculé contient 13 mg d'huile de ricin hydrogénée.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé pelliculé.

Comprimés pelliculés de couleur rose, ronds, légèrement biconvexes.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Prévention des événements athérombotiques

Le clopidogrel est indiqué :

- Chez les patients adultes souffrant d'un infarctus du myocarde (datant de quelques jours à moins de 35 jours), d'un accident vasculaire cérébral ischémique (datant de plus de 7 jours et de moins de 6 mois) ou d'une artériopathie oblitérante des membres inférieurs établie.

Pour toutes informations complémentaires, se référer à la rubrique 5.1.

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

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

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

Le clopidogrel ne doit pas être utilisé chez les enfants en raison de problèmes d'efficacité (voir rubrique 5.1).

- Chez l'insuffisant rénal

L'expérience de ce traitement est limitée chez les patients présentant une insuffisance rénale (voir rubrique 4.4).

- Chez l'insuffisant hépatique

L'expérience de ce traitement est limitée chez les patients présentant une insuffisance hépatique modérée susceptible d'entraîner une diathèse hémorragique (voir rubrique 4.4).

Mode d'administration

Voie orale.

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

4.3 Contre-indications

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

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Saignements et troubles hématologiques

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

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

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

Purpura thrombopénique thrombotique (PTT)

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

Accident vasculaire cérébral ischémique récent

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

Cytochrome P450 2C19 (CYP2C19)

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

Le clopidogrel étant transformé en métabolite actif en partie par le CYP2C19, l'utilisation de médicaments inhibant l'activité de cette enzyme serait susceptible d'entraîner une diminution du taux de métabolite actif du clopidogrel. La pertinence clinique de cette interaction est incertaine. Par

mesure de précaution, l'association d'inhibiteurs puissants ou modérés du CYP2C19 doit être déconseillée (voir rubrique 4.5 pour la liste des inhibiteurs du CYP2C19 ; voir aussi rubrique 5.2).

Insuffisance rénale

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

Insuffisance hépatique

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

Excipients

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

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

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

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

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

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

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

AINS : une étude clinique réalisée chez des volontaires sains a montré que l'administration concomitante de clopidogrel et de naproxène a augmenté la fréquence des hémorragies digestives occultes. Cependant, en raison du manque d'études d'interactions avec d'autres AINS, il n'est pas actuellement clairement établi si le risque d'augmentation de saignements gastro-intestinaux existe

avec tous les AINS. Par conséquent, l'association clopidogrel/AINS y compris les inhibiteurs de la Cox-2 impose la prudence (voir rubrique 4.4).

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

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

Inhibiteurs de la pompe à protons (IPP) :

L'administration de 80 mg d'oméprazole en une prise par jour, soit en même temps que le clopidogrel, soit à 12 heures d'intervalle, a diminué l'exposition au métabolite actif de 45% (à la dose de charge) et de 40% (à la dose d'entretien). L'inhibition de l'agrégation plaquettaire a également diminué, de 39% (à la dose de charge) et de 21% (à la dose d'entretien). Une interaction similaire est attendue avec l'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 (à l'exception de la cimétidine qui est un inhibiteur du CYP2C19) ou les antiacides interfèrent avec l'activité antiplaquettaire du clopidogrel.

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

En dehors des interactions médicamenteuses spécifiques décrites ci-dessus, aucune autre étude d'interaction entre le clopidogrel et certains médicaments couramment utilisés chez les patients ayant une maladie athérotrombotique n'a été réalisée. Cependant, les patients inclus dans les études cliniques du clopidogrel ont reçu de nombreux médicaments associés incluant des diurétiques, bêtabloquants, IEC, inhibiteurs calciques, hypocholestérolémiants, vasodilatateurs coronariens,

antidiabétiques (dont l'insuline), antiépileptiques et anti GPIIb-IIIa, sans manifestation notable d'interaction médicamenteuse cliniquement significative.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

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

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

Allaitement

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

Fécondité

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

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

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

4.8 Effets indésirables

La tolérance du clopidogrel a été étudiée chez plus de 42 000 patients ayant participé aux études cliniques dont plus de 9 000 ont été traités pendant un an ou plus. Les effets indésirables notables au plan clinique qui ont été enregistrés au cours des études CAPRIE, CURE, CLARITY et COMMIT sont présentés ci-dessous. Dans le cadre de l'étude CAPRIE, la tolérance du clopidogrel 75 mg/jour s'est montré globalement comparable à celle de l'AAS 325 mg/jour, indépendamment de l'âge, du sexe 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 de saignements a été de 9,3%. La fréquence des épisodes sévères était similaire pour le clopidogrel et pour l'AAS.

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

Dans CLARITY : une augmentation globale des saignements a été constatée dans le groupe clopidogrel + AAS vs le groupe placebo + AAS. La fréquence des saignements majeurs était similaire entre les 2 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

Les effets indésirables survenus soit pendant les études cliniques, soit spontanément rapportés, sont présentés dans le tableau ci-dessous. Leur fréquence est définie en utilisant la convention suivante : fréquent ($\geq 1/100$ à $< 1/10$; peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$ à $< 1/100$) ; rare ($\geq 1/10\ 000$ à $< 1/1\ 000$) ; très rare ($< 1/10\ 000$).

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
Affections hématologiques et du système lymphatique		Thrombocytopénie, leucopénie, éosinophilie	Neutropénie, y compris neutropénie sévère	Purpura thrombopénique thrombotique (PTT) (voir rubrique 4.4), aplasie médullaire, pancytopénie, agranulocytose, thrombocytopénie sévère, granulocytopénie, anémie
Affections du système immunitaire				Maladie sérique, réactions anaphylactoïdes
Affections psychiatriques				Hallucinations, confusion
Affections du système nerveux		Hémorragie intracrânienne (quelques cas dont l'issue a été fatale ont été rapportés), céphalée, paresthésie, étourdissement		Troubles du goût
Affections oculaires		Saignement oculaire (conjonctival, intra-oculaire, rétinien)		
Affections de l'oreille et du labyrinthe			Vertige	
Affections vasculaires	Hématome			Hémorragie grave, hémorragie d'une plaie opératoire, vascularite, hypotension
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	Epistaxis			Saignement des voies respiratoires (hémoptysie, hémorragie pulmonaire), bronchospasme, pneumopathie

				interstitielle
Affections gastrointestinales	Hémorragie gastrointestinale, diarrhée, douleur abdominale, dyspepsie	Ulcère gastrique et ulcère duodénal, gastrite, vomissement, nausée, constipation, flatulence	Hémorragie rétropéritonéale	Hémorragie gastrointestinale et rétropéritonéale à issue fatale, pancréatite, colite (dont colite ulcéreuse et colite lymphocytaire), stomatite
Affections hépatobiliaires				Insuffisance hépatique aiguë, hépatite, anomalie des tests de la fonction hépatique
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Contusion	Rash, prurit, saignement cutané (purpura)		Eruption bulleuse (syndrome de Lyell, Syndrome de Stevens-Johnson, érythème polymorphe), angioedème, rash érythémateux, urticaire, eczéma, lichen plan
Affections musculo-squelettiques, systémiques et osseuses				Saignement musculoarticulaire (hémarthrose), arthrite, arthralgie, myalgie
Affections du rein et des voies urinaires		Hématurie		Glomérulonéphrite, élévation de la créatininémie
Troubles généraux et anomalies liées à l'administration	Saignement au point d'injection			Fièvre
Investigations (examens biologiques)		Allongement du temps de saignement, diminution du nombre de neutrophiles, diminution du nombre des plaquettes		

4.9 Surdosage

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

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

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

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.

L'administration répétée de 75 mg par jour s'est traduite par une inhibition importante de l'agrégation plaquettaire induite par l'ADP à partir du 1er jour de traitement; cette inhibition augmente progressivement pour atteindre un plateau d'équilibre entre le 3^{ème} et le 7^{ème} 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.

La tolérance et l'efficacité du clopidogrel ont été évaluées au cours de 4 études menées en double-aveugle chez plus de 80 000 patients : l'étude CAPRIE qui a comparé le clopidogrel à l'AAS et les études CURE, CLARITY et COMMIT qui ont comparé le clopidogrel à un placebo, les 2 médicaments étant administrés en association à l'AAS et à d'autres traitements conventionnels.

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

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

Le clopidogrel a réduit de façon significative la fréquence de survenue de nouveaux accidents ischémiques (critère d'évaluation combinant l'infarctus du myocarde, l'accident vasculaire cérébral ischémique et le décès d'origine vasculaire) par rapport à l'AAS. Dans l'analyse en intention de traiter, 939 événements ont été observés dans le groupe sous clopidogrel et 1 020 événements dans le groupe sous AAS (réduction du risque relatif (RRR) 8,7%, [95% IC : 0,2 à 16,4; p=0,045). Ceci permet, par rapport à l'AAS, d'éviter chez 10 patients supplémentaires (IC : 0 à 20), sur 1 000 traités pendant 2 ans, la survenue d'un nouvel événement ischémique. L'analyse de la mortalité totale (critère secondaire) ne montre aucune différence significative entre le clopidogrel (5,8%) et l'AAS (6,0%). Dans une analyse en sous-groupe par événement qualifiant (infarctus du myocarde, accident vasculaire cérébral ischémique, artériopathie oblitérante des membres inférieurs), le bénéfice est apparu plus important (atteignant une significativité statistique de p=0,003) chez les malades inclus pour une artériopathie oblitérante des membres inférieurs (plus particulièrement chez ceux qui avaient aussi un antécédent d'infarctus du myocarde) (RRR=23,7%; IC : 8,9 à 36,2) et plus faible (non significativement différent de l'AAS) chez les malades inclus pour accident vasculaire cérébral

(RRR=7,3% ; IC : -5,7 à 18,7 [p=0,258]). Chez les malades qui ont été inclus dans l'étude avec comme seul critère un infarctus du myocarde récent, le résultat sous clopidogrel était numériquement inférieur, mais non statistiquement différent de celui sous AAS (RRR=-4,0%; IC : -22,5 à 11,7 [p=0,639]). De plus, une analyse en sous-groupe par âge a suggéré que le bénéfice du clopidogrel chez les malades de plus de 75 ans était inférieur à celui observé chez les malades âgés de 75 ans ou moins. Puisque l'étude CAPRIE n'a pas été conçue pour avoir la puissance statistique nécessaire pour évaluer l'efficacité dans chacun des sous-groupes, il n'est pas évident que les différences observées dans la réduction du risque relatif en fonction de l'événement qualifiant soient réelles ou le résultat du hasard.

Population pédiatrique

Une étude de titration de posologie du clopidogrel (Etude PICOLO) a été réalisée chez 86 nouveau-nés ou nourrissons âgés au maximum de 24 mois présentant un risque de thrombose ; aux doses consécutives de 0,01, 0,1 et 0,2 mg/kg chez les nouveau-nés et les nourrissons, et de 0,15 mg/kg chez les nouveau-nés uniquement.

La dose de 0,2 mg/kg a permis d'atteindre un pourcentage moyen d'inhibition de 49,3 % (agrégation plaquettaire induite par l'ADP de 5 µM), résultat comparable à celui observé chez des adultes traités par 75 mg par jour de Plavix.

Dans une étude randomisée (Etude CLARINET), en double aveugle, en groupes parallèles réalisée chez 906 nouveau-nés et nourrissons atteints d'une cardiopathie congénitale cyanogène corrigée par anastomose artérielle aorto-pulmonaire ont été randomisés pour recevoir soit le clopidogrel 0,2 mg/kg (n=467) soit le placebo (n=439) en combinaison avec un traitement de fond concomitant jusqu'à la deuxième étape chirurgicale.

La durée moyenne entre l'anastomose artérielle aorto-pulmonaire et la première administration du médicament à l'étude était de 20 jours.

Environ 88 % des patients ont reçu de l'acide acétylsalicylique (ASA) en association à la dose de 1 à 23 mg/kg/jour).

Aucune différence significative entre les groupes de traitement n'a été observée sur le critère d'évaluation composite associant décès, thrombose de l'anastomose ou intervention attribuable à une maladie cardiaque avant un délai de 120 jours après un événement de nature thrombotique, soit respectivement (89 [19,1 %] dans le groupe clopidogrel et 90 [20,5 %] dans le groupe placebo) (voir rubrique 4.2).

Le saignement a été l'effet indésirable le plus fréquemment signalé dans les deux groupes (clopidogrel et placebo).

Cependant, aucune différence significative des taux de saignement n'a été observée entre les deux groupes.

Lors du suivi de la tolérance à long terme de cette étude, 26 patients dont l'anastomose était toujours en place à un an ont reçu le clopidogrel jusqu'à 18 mois.

Aucun événement nouveau relatif à la tolérance n'a été observé pendant le suivi à long terme de cette étude.

Les études CLARINET et PICOLO ont été réalisées en utilisant une solution reconstituée de clopidogrel.

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

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

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

Distribution

In vitro, le clopidogrel et son principal métabolite circulant (inactif) se 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.

Métabolisme

Le clopidogrel subit une biotransformation importante au niveau hépatique.

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

Élimination

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

Pharmacogénétique

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

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

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

reçu la posologie à 300 mg/75 mg. De plus, l'IAP était de 32% (à 24 heures) et de 61% (à J5), soit supérieure à l'IAP chez les métaboliseurs lents ayant reçu la posologie 300 mg/75 mg, et était similaire à l'IAP des autres groupes de métaboliseurs du CYP2C19 ayant reçu la posologie 300 mg/75 mg. La posologie optimale pour cette population n'a pas été établie dans des essais cliniques.

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

L'influence du génotype du CYP2C19 sur les événements cliniques chez les patients traités par clopidogrel n'a pas été évaluée dans des essais prospectifs, randomisés, contrôlés. Cependant, plusieurs analyses rétrospectives ont évalué les effets chez les patients traités par clopidogrel en fonction du génotype : CURE (n=2721), CHARISMA (n=2428), CLARITY-TIMI 28 (n=227), TRITON-TIMI 38 (n=1477), 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, et dans 1 des études de cohorte (Trenk), aucune augmentation du taux d'événements n'a été observée en fonction du type de métabolisation.

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

Populations particulières

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

Chez l'insuffisant rénal

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

Chez l'insuffisant hépatique

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

Race

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

5.3 Données de sécurité préclinique

Les effets les plus fréquemment observés lors des essais non cliniques réalisés chez le rat et le babouin ont été des modifications hépatiques. Celles-ci se sont produites à des doses représentant une exposition au moins 25 fois supérieure à celle observée chez l'homme recevant une dose thérapeutique de 75 mg/jour et ont été la conséquence de l'effet sur les enzymes du métabolisme hépatique. Aucun effet sur les enzymes du métabolisme hépatique n'a été observé chez l'homme recevant du clopidogrel à la dose thérapeutique.

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

Aucun effet 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.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Noyau:

Cellulose microcristalline
Silice colloïdale anhydre
Crospovidone (type A)
Macrogol 6000
Huile de ricin hydrogénée

Pelliculage:

Hydroxypropylcellulose (E463)
Dioxyde de titane (E171)
Oxyde de fer rouge (E172)
Talc
Propylène glycol

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

2 ans.

6.4 Précautions particulières de conservation

A conserver dans l'emballage d'origine à l'abri de l'humidité et de la lumière.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

7, 14, 28, 30, 50, 56, 84, 90 et 100 comprimés pelliculés sous plaquettes thermoformées (OPA/Aluminium/PVC-Aluminium).

7, 14, 28, 56, 84 comprimés pelliculés sous plaquettes thermoformées (OPA/Aluminium/PVC-Aluminium) – semainier

30x1 et 50x1 comprimés pelliculés sous plaquettes thermoformées (OPA/Aluminium/PVC-Aluminium) pour délivrance à l'unité

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination

Pas d'exigences particulières.

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

Qualimed, 117 allée des Parcs, 69 800 Saint Priest, France

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

EU/1/09/559/001-016

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

Date de première autorisation : 21 septembre 2009

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

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

ANNEXE II

**A. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE FABRICATION
RESPONSABLE DE LA LIBERATION DES LOTS**

**B. CONDITIONS RELATIVES A L'AUTORISATION DE
MISE SUR LE MARCHE**

Ce médicament n'est plus autorisé

A. TITULAIRES DE L'AUTORISATION DE FABRICATION RESPONSABLES DE LA LIBERATION DES LOTS

Nom et adresse des fabricants responsables de la libération des lots

KRKA, d.d., Novo mesto
Šmarješka cesta 6
8501 Novo mesto
Slovenie

TAD Pharma GmbH
Heinz-Lohmann-Straße 5
27472 Cuxhaven
Allemagne

La notice imprimée du médicament doit comporter le nom et l'adresse du fabricant responsable de la libération du lot concerné.

B. CONDITIONS RELATIVES A L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

• CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DELIVRANCE ET D'UTILISATION IMPOSEES AU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

Médicament soumis à prescription médicale.

• CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SURE ET EFFICACE DU MEDICAMENT

Sans objet

• AUTRES CONDITIONS

Systeme de Pharmacovigilance

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché doit s'assurer que le système de pharmacovigilance présentée dans le module 1.8.1. de l'autorisation de mise sur le marché t mis en place et est opérationnel avant et pendant la commercialisation du médicament.

Plan de gestion du risque

Aucun plan de gestion du risque n'a été soumis. Cette demande est basée sur une spécialité de référence pour laquelle il n'a pas été identifié de données de sécurité qui justifierait des activités complémentaires de minimisation des risques.

PSURs

Le schéma de soumission des PSUR's de Clopidogrel Qualimed comprimés pelliculés doit suivre le schéma de soumission du médicament de référence.

ANNEXE III
ETIQUETAGE ET NOTICE

Ce médicament n'est plus autorisé

Ce médicament n'est plus autorisé

A. ETIQUETAGE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR

EMBALLAGE EXTERIEUR

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Clopidogrel Qualimed 75 mg, comprimé pelliculé

Clopidogrel

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

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

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Il contient également : huile de ricin hydrogénée.

Voir la notice pour plus d'informations.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

7 comprimés pelliculés

7 comprimés pelliculés- semainier

14 comprimés pelliculés

14 comprimés pelliculés - semainier

28 comprimés pelliculés

28 comprimés pelliculés - semainier

30 comprimés pelliculés

30x1 comprimés pelliculés

50 comprimés pelliculés

30x1 comprimés pelliculés

56 comprimés pelliculés

56 comprimés pelliculés - semainier

84 comprimés pelliculé

84 comprimés pelliculés - semainier

90 comprimés pelliculés

100 comprimés pelliculés

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.

Voie orale

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

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

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

8. DATE DE PEREMPTION

EXP

9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION

A conserver dans l'emballage d'origine à l'abri de l'humidité et de la lumière.

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

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

Qualimed, 117 allée des Parcs, 69 800 Saint Priest, France

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

7 comprimés pelliculés: EU/1/09/559/001
14 comprimés pelliculés: EU/1/09/559/002
28 comprimés pelliculés: EU/1/09/559/003
30 comprimés pelliculés: EU/1/09/559/004
50 comprimés pelliculés: EU/1/09/559/005
56 comprimés pelliculés: EU/1/09/559/006
84 comprimés pelliculés: EU/1/09/559/007
90 comprimés pelliculés: EU/1/09/559/008
100 comprimés pelliculés: EU/1/09/559/009
30x1 comprimés pelliculés: EU/1/09/559/010
50x1 comprimés pelliculés: EU/1/09/559/011
7 comprimés pelliculés – semainier: EU/1/09/559/012
14 comprimés pelliculés – semainier: EU/1/09/559/013
28 comprimés pelliculés – semainier: EU/1/09/559/014
56 comprimés pelliculés – semainier : EU/1/09/559/015
84 comprimés pelliculés – semainier: EU/1/09/559/016

13. NUMERO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Médicament soumis à prescription médicale.

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Clopidogrel Qualimed 75 mg

Ce médicament n'est plus autorisé

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES
THERMOFORMEES OU LES FILMS THERMOSOUEDES
PLAQUETTES THERMOFORMEES OPA/Alu/PVC-Alu (boîtes de 7, 14, 28, 30, 30x1, 50, 50x1,
56, 84, 90 et 100)**

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Clopidogrel Qualimed 75 mg, comprimé pelliculé

Clopidogrel

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

Qualimed

3. DATE DE PEREMPTION

EXP

4. NUMERO DU LOT

Lot

5. AUTRES

Ce médicament n'est plus autorisé

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

SEMAINIER (boîtes de 7, 14, 28, 56 et 84)

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Clopidogrel Qualimed 75 mg, comprimé pelliculé

Clopidogrel

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

Qualimed

3. DATE DE PEREMPTION

EXP

4. NUMERO DU LOT

Lot

5. AUTRES

Semainier

Lu

Ma

Mer

Je

Ven

Sam

Dim

Semaine 1

Semaine 2 (pour boîtes de 14, 28, 56, 84)

Semaine 3 (pour boîtes de 28, 56, 84)

Semaine 4 (pour boîtes de 28, 56, 84)

Ce médicament n'est plus autorisé

B. NOTICE

NOTICE : INFORMATION DE L'UTILISATEUR

Clopidogrel Qualimed 75 mg, comprimé pelliculé Clopidogrel

Veillez lire attentivement l'intégralité de cette notice avant de prendre ce médicament.

- Gardez cette notice, vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, si vous avez un doute, demandez plus d'informations à votre médecin ou votre pharmacien.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez jamais à quelqu'un d'autre, même en cas de symptômes identiques, cela pourrait lui être nocif.
- Si l'un des effets indésirables devient grave ou si vous remarquez un effet indésirable non mentionné dans cette notice, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien.

Dans cette notice:

1. Qu'est-ce que Clopidogrel Qualimed et dans quel cas est-il utilisé?
2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre Clopidogrel Qualimed?
3. Comment prendre Clopidogrel Qualimed?
4. Quels sont les effets indésirables éventuels?
5. Comment conserver Clopidogrel Qualimed?
6. Informations supplémentaires.

1. QU'EST-CE QUE CLOPIDOGREL QUALIMED ET DANS QUEL CAS EST-IL UTILISÉ

Clopidogrel Qualimed 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, les antiagrégants plaquettaires réduisent le risque de formation de caillots sanguins (phénomène appelé thrombose).

Clopidogrel Qualimed est utilisé pour éviter la formation de caillots sanguins (thrombus) dans les vaisseaux sanguins (artères) devenus rigides. Cette maladie également appelée athérombose peut conduire à la survenue d'événements athérombotiques (tels que l'accident vasculaire cérébral, la crise cardiaque, ou le décès).

On vous a prescrit Clopidogrel Qualimed pour empêcher la formation de caillots sanguins et réduire le risque de survenue de tels événements graves car :

- Vous avez des artères qui se sont rigidifiées (aussi connu sous le nom d'athérosclérose), et
- Vous avez déjà eu une crise cardiaque, un accident vasculaire cérébral ou vous avez une artériopathie des membres inférieurs,

2. QUELLES SONT LES INFORMATIONS A CONNAITRE AVANT DE PRENDRE CLOPIDOGREL QUALIMED

Ne prenez jamais Clopidogrel Qualimed :

- Si vous êtes allergique (hypersensible) au clopidogrel ou à l'un des autres composants contenus dans Clopidogrel Qualimed;
- 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'insuffisance hépatique sévère.

Si vous pensez être dans l'un de ces cas ou en cas de doute, consultez votre médecin avant de prendre Clopidogrel Qualimed

Faites attention avec Clopidogrel Qualimed

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

- 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 prenez d'autres médicaments (voir "Prise d'autres médicaments")
- Si vous présentez une maladie du foie ou des reins.

Pendant la prise de Clopidogrel Qualimed:

- Vous devez avertir votre médecin si une intervention chirurgicale est programmée (y compris dentaire).
- Vous devez aussi avertir votre médecin immédiatement si vous présentez une maladie (appelée purpura thrombopénique thrombotique ou PTT) incluant fièvre et bleus sous la peau, pouvant apparaître comme des petites têtes d'épingles rouges, accompagné ou non de fatigue extrême inexpliquée, confusion, jaunissement de la peau ou des yeux (jaunisse) (voir paragraphe 4 "QUELS SONT LES EFFETS INDESIRABLES EVENTUELS").
- 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 paragraphe 4 "QUELS SONT LES EFFETS INDESIRABLES EVENTUELS").
- Votre médecin pourra vous demander de pratiquer des examens sanguins.

Clopidogrel Qualimed n'est pas destiné aux enfants ou aux adolescents.

Prise d'autres médicaments

Veillez indiquer à votre médecin ou à votre pharmacien si vous prenez ou avez pris récemment un autre médicament, même s'il s'agit d'un médicament obtenu sans ordonnance.

Certains médicaments peuvent exercer une influence sur l'utilisation de Clopidogrel Qualimed ou vice-versa.

Vous devez informer avec précision votre médecin si vous prenez :

- des anticoagulants oraux (médicaments utilisés pour diminuer la coagulation du sang),
- un 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 l'oméprazole, de l'ésoméprazole ou de la cimétidine pour des maux d'estomac,
- du fluconazole, du voriconazole, de la ciprofloxacine ou du chloramphénicol, qui sont des médicaments utilisés dans le traitement d'infections bactériennes ou fongiques,
- de la fluoxétine, de la fluvoxamine ou du moclobémide pour le traitement de la dépression,
- de la carbamazépine ou de l'oxcarbazépine pour le traitement de certaines formes d'épilepsies,
- de la ticlopidine, un autre antiagrégant plaquettaire.

Une utilisation occasionnelle d'acide acétylsalicylique, substance présente dans de nombreux médicaments utilisés pour soulager la douleur et faire baisser la fièvre (pas plus de 1000 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.

Aliments et boissons

Clopidogrel Qualimed peut être pris avec ou sans aliment.

Grossesse et allaitement

Il est préférable de ne pas prendre ce médicament pendant 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 Qualimed. Si vous débutez une grossesse pendant un traitement par Clopidogrel Qualimed, consultez immédiatement votre médecin traitant. Il est recommandé de ne pas prendre de clopidogrel lorsque vous êtes enceinte.

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

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

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

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Clopidogrel Qualimed ne devrait pas modifier votre aptitude à conduire un véhicule ou à utiliser des machines.

Informations importantes concernant certains composants de Clopidogrel Qualimed

Clopidogrel Qualimed contient de l'huile de ricin hydrogénée qui est susceptible d'entraîner des maux d'estomac et une diarrhée.

3. COMMENT PRENDRE CLOPIDOGREL QUALIMED

Respectez toujours la posologie indiquée par votre médecin. En cas de doute, consultez votre médecin ou votre pharmacien.

La dose habituelle est de un comprimé de Clopidogrel Qualimed 75 mg par jour, à prendre par voie orale pendant ou en dehors des repas et chaque jour au même moment de la journée.

Vous devez prendre Clopidogrel Qualimed aussi longtemps que votre médecin vous le prescrit.

Si vous avez pris plus de Clopidogrel Qualimed que vous n'auriez dû

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

Si vous oubliez de prendre Clopidogrel Qualimed

Si vous oubliez de prendre un comprimé de Clopidogrel Qualimed, 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 double dose pour compenser la dose que vous auriez oublié de prendre.

Pour les boîtes de 7, 14, 28, 56 et 84 comprimés (semainier), vous pouvez vérifier sur votre plaquette le jour de votre dernière prise de Clopidogrel Qualimed en regardant le calendrier imprimé sur les plaquettes.

Si vous arrêtez de prendre Clopidogrel Qualimed

N'interrompez pas le traitement sauf indication contraire de votre médecin. Contactez votre médecin ou votre pharmacien avant d'arrêter 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 INDESIRABLES EVENTUELS

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

La fréquence des effets indésirables possibles est listée ci-dessous, selon la convention suivante :

- très fréquent (touchant plus de 1 utilisateur sur 10)
- fréquent (touchant de 1 à 10 utilisateurs sur 100)
- peu fréquent (touchant de 1 à 10 utilisateurs sur 1000)
- rare (touchant de 1 à 10 utilisateurs sur 10 000)
- très rare (touchant moins de 1 utilisateur sur 10 000)
- fréquence indéterminée (fréquence ne pouvant pas être estimée, sur la base des données disponibles)

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 paragraphe 2 "Faites attention avec Clopidogrel Qualimed").
- 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 rapportés avec sont les saignements.

Ces saignements peuvent survenir sous forme de saignement gastrique ou intestinale, ecchymose, hématome (saignement inhabituel ou contusion sous la peau), saignement de nez, sang dans les urines. Dans de rares cas, des saignements oculaires, cérébraux, pulmonaires ou articulaires ont également été rapportés.

En cas de survenue d'un saignement prolongé sous Clopidogrel Qualimed

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 paragraphe 2 "Faites attention avec Clopidogrel Qualimed").

Les autres effets indésirables rapportés sont :

Effets indésirables fréquents: Diarrhée, douleur abdominale, digestion difficile ou brûlure d'estomac.

Effets indésirables peu fréquents: 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.

Effets indésirables rares : Vertige.

Effets indésirables très rares: jaunisse, douleur abdominale sévère avec ou sans douleur dans le dos; fièvre, difficultés respiratoires, parfois associées à de la toux ; réactions allergiques généralisées; 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; troubles du goût.

De plus, votre médecin identifiera peut-être des modifications dans vos examens sanguins ou urinaires.

Si vous ressentez un des effets mentionnés comme grave ou si vous présentez des effets indésirables non mentionnés dans cette notice, veuillez en informer votre médecin ou votre pharmacien.

5. COMMENT CONSERVER CLOPIDOGREL QUALIMED

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

Ne pas utiliser Clopidogrel Qualimed après la date de péremption mentionnée sur la boîte et la plaquette thermoformée après EXP.

La date d'expiration fait référence au dernier jour du mois.

A conserver dans l'emballage d'origine à l'abri de l'humidité et de la lumière.

Les médicaments ne doivent pas être jetés au tout à l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien ce qu'il faut faire des médicaments inutilisés. Ces mesures permettront de protéger l'environnement.

6. INFORMATIONS SUPPLEMENTAIRES

Que contient Clopidogrel Qualimed

La substance active est clopidogrel. Chaque comprimé pelliculé contient 75 mg de clopidogrel (sous forme de chlorhydrate).

Les autres composants sont :

- noyau du comprimé : cellulose microcristalline, silice colloïdale anhydre, crospovidone, macrogol 6000, huile de ricin hydrogénée

- pelliculage : hydroxypropylcellulose (E463), dioxyde de titane (E171), oxyde de fer rouge (E172), talc et propylène glycol

Qu'est-ce que Clopidogrel Qualimed et contenu de l'emballage extérieur

Les comprimés sont roses, ronds et légèrement biconvexes.

Des boîtes de 7, 14, 28, 30, 50, 56, 84, 90 et 100 comprimés pelliculés en plaquette thermoformée sont disponibles.

Des boîtes de 7, 14, 28, 56, 84 comprimés pelliculés sous plaquettes thermoformées (semainier) sont disponibles.

Des boîtes de 30x1 et 50x1 comprimés pelliculés sous plaquettes thermoformées pour délivrance à l'unité sont disponibles.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché

Qualimed, 117 allée des Parcs, 69 800 Saint Priest, France

Fabricant

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovénie

TAD Pharma GmbH, Heinz-Lohmann-Straße 5, 27472 Cuxhaven, Allemagne

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: + 0032 2 658 61 00

Luxembourg/Luxemburg

Mylan bvba/sprl
Tél/Tel: + 0032 2 658 61 00 (Belgium)

Bulgaria

Mylan SAS
Tel: +33 4 37 25 75 00 (France)

Hungary

Mylan Kft
Tel: 36 1 8026993

Ceská republika

MylanPharmaceuticals s.r.o.
Tel: +420 274 770 201

Malta

George Borg Barthet Ltd
Tel: +356 21244205

Danmark

Mylan ApS
Tlf: + 45 3694 4568

Nederland

Mylan B.V
Tel: + 31 (0)33 2997080

Deutschland

Mylan dura GmbH
Tel: + 49-(0) 6151 9512 0

Norge

Mylan AB
Tlf: + 46 8-555 227 50 (Sverige)

Eesti

Mylan SAS
Tel: +33 4 37 25 75 00 (France)

Österreich

Arcana Arzneimittel GmbH
Tel: +43 1 416 24 18

Greece

Generics Pharma Hellas EIE
Τηλ: +30 210 9936410

Polska

Mylan Sp.z.o.o
Tel: +48 22 5466400

España

Mylan Pharmaceuticals, S.L
tel: + 34 93 3786400

Portugal

Mylan, Lda.
Phone: + 00351 21 412 7200

France

Qualimed
Tel: +33 4 37 25 75 00

România

Mylan SAS
Tel: +33 4 37 25 75 00 (France)

Ireland

Mc Dermott Laboratories Ltd
Tel: + 1800 272 272
Allphar +353 1 4041600

Slovenija

Mylan SAS
Tel: +33 4 37 25 75 00 (France)

Ísland

Actavis Group PTC ehf
Sími: + 354 5503300

Slovenská republika

Mylan sr.o
Tel: +421 2 32 604 901

Italia

Mylan S.p.A
Tel: + +39/02-61246921

Suomi/Finland

Mylan OY
Puh/Tel: + 358 9-46 60 03

Cyprus

Pharmaceutical Trading Co Ltd
Τηλ: +35 7 24656165

Sverige

Mylan AB
Tel: + 46 8-555 227 50

Latvija

Mylan SAS

Tel: +33 4 37 25 75 00 (France)

United Kingdom

Generics [UK] Ltd trading as Mylan

Tel: +44 1707 853000

Lietuva

Mylan SAS

Tel: +33 4 37 25 75 00 (France)

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

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

Ce médicament n'est plus autorisé