

ANNEXE I

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

Ce médicament n'est plus autorisé

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Clopidogrel ratiopharm GmbH 75 mg comprimés pelliculés

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

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

Excipients à effet notoire :

Chaque comprimé contient 3,80 mg d'huile de ricin hydrogénée.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé pelliculé.

Comprimés pelliculés blancs à blanc cassé, marbrés, ronds et biconvexes.

4. DONNÉES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Le clopidogrel est indiqué chez l'adulte dans la prévention secondaire des événements liés à l'athérombose :

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

Pour plus d'information voir rubrique 5.1.

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

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

Chez les patients souffrant d'un syndrome coronaire aigu :

- Syndrome coronaire aigu sans sus-décalage du segment ST (angor instable ou infarctus du myocarde sans onde Q) : le traitement par clopidogrel doit être initié par une dose de charge unique de 300 mg et doit ensuite être poursuivi par une prise quotidienne de 1 comprimé de clopidogrel à 75 mg (en association à l'acide acétylsalicylique (AAS) à la dose quotidienne de 75 mg à 325 mg). Les doses les plus élevées d'AAS ayant été associées à un risque plus élevé de saignement, il est recommandé de ne pas dépasser une dose d'AAS de 100 mg/j. La durée optimale du traitement n'a pas été formellement établie. Les données de l'essai clinique

supportent son utilisation jusqu'à 12 mois et le bénéfice maximum a été constaté à 3 mois (voir rubrique 5.1).

- Infarctus du myocarde aigu avec sus-décalage du segment ST : le traitement par clopidogrel doit être initié par une dose de charge de 300 mg, associé ou non à un traitement thrombolytique, et poursuivi par une prise quotidienne d'un comprimé à 75 mg en association à l'AAS. Chez les patients de plus de 75 ans le traitement par clopidogrel doit être initié sans dose de charge. L'association médicamenteuse doit être débutée le plus tôt possible après le début des symptômes et poursuivie pendant au moins 4 semaines. Le bénéfice de l'association clopidogrel et AAS au-delà de 4 semaines n'a pas été étudié dans ce contexte (voir rubrique 5.1).

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

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Saignements et troubles hématologiques

En raison du risque de saignement et d'effets indésirables hématologiques, une Numération-Formule Sanguine et/ou tout autre examen approprié doivent être rapidement envisagés chaque fois que des signes cliniques évocateurs de saignement surviennent pendant le traitement (voir rubrique 4.8). Comme les autres antiagrégants plaquettaires, le clopidogrel doit être utilisé avec prudence chez les patients présentant une augmentation du risque de saignement liée à un traumatisme, à une intervention chirurgicale ou à toute autre cause et chez les patients traités par AAS, héparine, anti GPIIb-IIIa, Anti-Inflammatoire Non Stéroïdien (AINS) y compris les inhibiteurs de la Cox-2 ou par inhibiteur sélectif de la recapture de la sérotonine (ISRS), ou par un autre médicament associé à un risque de saignement tel que la 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 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.

Hémophilie acquise

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

Accident vasculaire cérébral ischémique récent

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

Cytochrome P450 2C19 (CYP2C19)

Pharmacogénétique : chez les patients qui sont métaboliseurs lents du CYP2C19, le clopidogrel administré aux doses recommandées entraîne moins de formation de métabolite actif du clopidogrel et a un effet antiagréant 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).

Substrats du CYP2C8

La prudence est nécessaire chez les patients recevant un traitement concomitant par clopidogrel et un médicament substrat du CYP2C8.

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.

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).

Excipient(s)

Huile de ricin

Clopidogrel ratiopharm GmbH contient de l'huile de ricin hydrogénée susceptible de causer des troubles gastriques ou une diarrhée.

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

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

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

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

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

AINS : une étude clinique réalisée chez des volontaires sains a montré que l'administration concomitante de clopidogrel et de naproxène a augmenté la fréquence des hémorragies digestives occultes. Cependant, en raison du manque d'études d'interactions avec d'autres AINS, il n'est pas

actuellement clairement établi si le risque d'augmentation de saignements gastro-intestinaux existe avec tous les AINS. Par conséquent, l'association clopidogrel/AINS y compris les inhibiteurs de la Cox-2 impose la prudence (voir rubrique 4.4).

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

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

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

Une exposition significativement plus faible au métabolite actif du clopidogrel et une réduction de l'inhibition plaquettaire ont été démontrées chez des patients infectés par le VIH traités par des thérapies antirétrovirales (TAR) boostées par du ritonavir ou du cobicistat. Bien que la pertinence clinique de ces résultats soit incertaine, des notifications spontanées ont signalé des patients infectés par le VIH traités par une TAR boostée, qui ont subi des réocclusions après une désobstruction ou qui ont présenté des événements thrombotiques dans le cadre d'un schéma thérapeutique incluant une dose de charge de clopidogrel. L'exposition au clopidogrel et l'inhibition plaquettaire moyenne peuvent être diminuées par une utilisation concomitante de ritonavir. Par conséquent, l'utilisation concomitante de clopidogrel et de TAR boostées doit être déconseillée.

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.

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

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

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

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).

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 athérothrombotique n'a été réalisée. Cependant, les patients inclus dans les études cliniques du clopidogrel ont reçu de nombreux médicaments associés incluant des diurétiques, bêta-bloquants, IEC, inhibiteurs calciques, hypocholestérolémiants, vasodilatateurs coronariens, antidiabétiques (dont l'insuline), antiépileptiques et anti GPIIb-IIIa, sans manifestation notable d'interaction médicamenteuse cliniquement significative.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

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

Les études effectuées chez l'animal n'ont pas mis en évidence 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).

Allaitement

Dans l'espèce humaine, on ne sait pas si le clopidogrel est excrété 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 le clopidogrel.

Fertilité

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

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

Le clopidogrel n'a aucun effet ou 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 9 000 ont été traités pendant un an ou plus. Dans le cadre de l'étude CAPRIE, la tolérance du clopidogrel 75 mg/jour s'est montré globalement comparable à celle de l'AAS 325 mg/jour, indépendamment de l'âge, du sexe et de l'ethnie. Les effets indésirables notables au plan clinique qui ont été enregistrés au cours des études CAPRIE, CURE, CLARITY et COMMIT sont

présentés ci-dessous. 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 chirurgie. Chez les malades qui sont restés sous traitement au cours de ces 5 jours, cette fréquence a été de 9,6 % pour le groupe clopidogrel + 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 (1,3 % versus 1,1 % respectivement dans les groupes clopidogrel + AAS et placebo + AAS). 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 pendant les études cliniques soit spontanément rapportés, sont présentés dans le tableau ci-dessous. Leur fréquence est définie en utilisant la convention suivante : fréquent ($>1/100$ à $<1/10$) ; peu fréquent ($>1/1\,000$ à $<1/100$) ; rare ($>1/10\,000$ 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), aplasie médullaire, pancytopénie, agranulocytose, thrombocytopénie sévère, hémophilie A acquise, granulocytopénie, anémie

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 due au clopidogrel*
Affections du système immunitaire				Maladie sérique, réactions anaphylactoïdes, réactions allergiques croisées entre thiénopyridines (telles que ticlopidine, prasugrel) (voir rubrique 4.4)*, syndrome hypoglycémique auto-immun, pouvant conduire à des hypoglycémies sévères, particulièrement chez les patients avec un sous-type HLA DRA4 (plus fréquent chez la population japonaise)*
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, agueusie
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

Système classe-organe	Fréquent	Peu fréquent	Rare	Très rare, fréquence indéterminée*
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	Epistaxis			Saignement des voies respiratoires (hémoptysie, hémorragie pulmonaire), bronchospasme, pneumopathie interstitielle, pneumopathie à éosinophiles
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), 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
Affections des organes de reproduction et du sein			Gynécomastie	
Affections musculosquelettiques, systémiques et osseuses				Saignement musculoarticulaire (hémarthrose), arthrite, arthralgie, myalgie
Affections du rein et des voies urinaires		Hématurie		Glomérulonéphrite, élévation de la créatininémie

Système classe-organe	Fréquent	Peu fréquent	Rare	Très rare, fréquence indéterminée*
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		

* 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

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. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique: inhibiteurs de l'agrégation plaquettaire à l'exclusion de l'héparine, code ATC: B01AC04.

Mécanisme d'action

Le clopidogrel est une pro-droge 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 par jour s'est traduite par une inhibition importante de l'agrégation plaquettaire induite par l'ADP à partir du 1^{er} 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.

Efficacité et sécurité clinique

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'athéromatose 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 sousgroupe par âge a suggéré que le bénéfice du clopidogrel chez les malades de plus de 75 ans était inférieur à celui observé chez les malades âgés de 75 ans ou moins.

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

Syndrome coronaire aigu

L'étude CURE a inclus 12 562 patients ayant un syndrome coronaire aigu sans sus-décalage du segment ST (angor instable ou infarctus du myocarde sans onde Q) et se présentant dans les 24 heures suivant le début du plus récent épisode d'angor ou de symptômes en rapport avec une ischémie. Les

patients devaient avoir des modifications ECG compatibles avec un nouvel épisode ischémique ou des enzymes cardiaques élevées ou des troponines I ou T supérieures à au moins deux fois la limite supérieure de la normale. Les malades ont reçu de façon aléatoire du clopidogrel (dose de charge de 300 mg suivie par 75 mg par jour, N=6 259) ou du placebo (N=6 303), les deux groupes recevant en association de l'AAS (75 à 325 mg par jour) et d'autres traitements standards. Les patients ont été traités pendant une durée allant jusqu'à 1 an. Dans CURE, 823 patients (6,6 %) ont été traités de façon concomitante par des anti GPIIb-IIIa. Un traitement par héparine a été administré chez plus de 90 % des patients et le risque relatif de saignement entre le clopidogrel et le placebo n'a pas été significativement influencé par le traitement concomitant par héparine.

Le nombre de patients présentant un des composants du critère du jugement principal [décès cardiovasculaire (CV), infarctus du myocarde (IDM) ou accident vasculaire cérébral] a été de 582 (9,3 %) dans le groupe traité par clopidogrel et de 719 (11,4 %) dans le groupe traité par le placebo, correspondant à une réduction du risque relatif (RRR) de 20 % (IC à 95 % : 10 % - 28 %, $p=0,00009$) en faveur du groupe traité par le clopidogrel (RRR de 17 % chez les patients traités de façon conservatrice, de 29 % lorsqu'ils bénéficiaient d'une angioplastie coronaire avec ou sans pose de stent et de 10 % lorsqu'ils bénéficiaient d'un pontage coronarien). De nouveaux événements cardiovasculaires (critère principal) ont été évités avec une réduction du risque relatif de 22 % (IC : 8,6 - 33,4), 32 % (IC : 12,8 - 46,4), 4 % (IC : -26,9 - 26,7), 6 % (IC : -33,5 - 34,3) et 14 % (IC : -31,6 - 44,2) durant les intervalles respectifs suivants : 0 - 1 mois, 1 - 3 mois, 3 - 6 mois, 6 - 9 mois et 9 - 12 mois. Ainsi, au-delà de 3 mois de traitement, le bénéfice observé dans le groupe clopidogrel + AAS n'a pas augmenté alors que le risque hémorragique persistait (voir rubrique 4.4). L'utilisation du clopidogrel dans CURE a été associée à une diminution du recours au traitement thrombolytique (RRR=43,3 %; IC : 24,3 % - 57,5 %) et aux anti GPIIb-IIIa (RRR=18,2 % ; IC : 6,5 % - 28,3 %).

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

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

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

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

L'étude CLARITY a inclus 3 491 patients se présentant dans les 12 premières heures d'un IDM avec susdécalage du segment ST et pour lesquels un traitement thrombolytique était programmé. Les patients ont reçu du clopidogrel (dose de charge de 300 mg puis 75 mg/jour, n=1 752) ou un placebo (n=1 739), en association pour les 2 groupes à l'AAS (150 à 325 mg en dose de charge puis 75 à 162 mg/jour), à un agent fibrinolytique et, si indiqué, une héparine. Les patients ont été suivis pendant 30 jours. Le critère principal d'évaluation était défini par la survenue du critère combiné associant l'occlusion de l'artère responsable de l'infarctus vue à la coronarographie réalisée avant la sortie de l'hôpital, le décès ou la récurrence d'un IDM avant la coronarographie. Pour les patients n'ayant pas eu de coronarographie, le critère principal d'évaluation était le décès ou une récurrence d'IDM avant le 8^{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 et 21,7 % du groupe placebo ont présenté un événement du critère principal ce qui représente une réduction du risque absolu de 6,7 % et une réduction des odds de 36 % en faveur du clopidogrel (IC 95 % : 24 - 47 %; p<0,001), essentiellement due à une diminution du taux d'occlusion de l'artère responsable de l'infarctus. Ce bénéfice était homogène dans les sous-groupes pré-spécifiés incluant l'âge et le sexe des patients, la localisation de l'infarctus et le type de fibrinolytique ou d'héparine utilisé.

L'étude COMMIT a été menée selon un plan factoriel 2x2 et a inclus 45 852 patients présentant une suspicion d'IDM, dans les 24 heures après le début des symptômes associés à des anomalies à l'ECG (sus-décalage du segment ST, sous-décalage du segment ST ou bloc de branche gauche). Les patients ont reçu du clopidogrel (75 mg/jour, n=22 961) ou un placebo (n=22 891) en association à l'AAS (162 mg/jour) pendant 28 jours ou jusqu'à la sortie de l'hôpital. Les 2 critères principaux d'évaluation étaient les décès de toutes causes et la 1^{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.

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

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 10 mg/j (Jours 0-14) (n = 1 309), soit prasugrel 5 ou 10 mg/j (Jours 0-7) puis une désescalade vers le clopidogrel 75 mg/j (Jours 8-14) (n = 1 309) 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 événement. La désescalade guidée n'a pas conduit à une augmentation du risque combiné d'événements 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 événements hémorragique (score BARC de 1 à 5) était de 9 % (114 événements) dans le groupe de désescalade guidée versus 11 % (137 événements) dans le groupe contrôle ($p = 0,14$).

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 μ M), résultat comparable à celui observé chez des adultes traités par 75 mg par jour de clopidogrel.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

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

Distribution

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

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 $5\mu\text{M}$ 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 supérieure 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 $5\mu\text{M}$ 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 1 des études de cohorte (Trenk), aucune augmentation du taux d'événements n'a été observée en fonction du type de métabolisation.

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

Populations particulières

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

Chez l'insuffisant rénal

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

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. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Noyau du comprimé:

Macrogol 6000

Cellulose microcristalline (E460)

Crospovidone type A

Huile de ricin hydrogénée

Enrobage:

Macrogol 6000

Éthylcellulose (E462)

Dioxyde de titane (E171)

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

3 ans

6.4 Précautions particulières de conservation

A conserver à une température ne dépassant pas 30°C.

Conserver dans l'emballage d'origine, à l'abri de l'humidité.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Plaquettes thermoformées en aluminium/aluminium contenant 7, 14, 28, 30, 50, 84, 90 et 100 comprimés pelliculés, emballées dans des boîtes en carton.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination <et manipulation>

Pas d'exigences particulières

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

Archie Samuel s.r.o.
Slunná 16
61700 Brno
République Tchéque

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

EU/1/09/541/001 – Boîte de 14 comprimés pelliculés sous plaquettes thermoformées
Aluminium/Aluminium
EU/1/09/541/002 - Boîte de 28 comprimés pelliculés sous plaquettes thermoformées
Aluminium/Aluminium
EU/1/09/541/003 - Boîte de 30 comprimés pelliculés sous plaquettes thermoformées
Aluminium/Aluminium
EU/1/09/541/004 - Boîte de 50x1 comprimés pelliculés sous plaquettes thermoformées
Aluminium/Aluminium
EU/1/09/541/005 - Boîte de 84 comprimés pelliculés sous plaquettes thermoformées
Aluminium/Aluminium
EU/1/09/541/006 - Boîte de 90 comprimés pelliculés sous plaquettes thermoformées
Aluminium/Aluminium
EU/1/09/541/007 - Boîte de 100 comprimés pelliculés sous plaquettes thermoformées
Aluminium/Aluminium
EU/1/09/541/008 - Boîte de 7 comprimés pelliculés sous plaquettes thermoformées
Aluminium/Aluminium

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

Date de première autorisation: 28 juillet 2009
Date du dernier renouvellement: 22 mai 2014

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

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

ANNEXE II

- A. FABRICANT RESPONSABLE 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 RESPONSABLE DE LA LIBÉRATION DES LOTS

Nom et adresse du fabricant responsable de la libération des lots

Merckle GmbH
Ludwig-Merckle-Strasse 3
89143 Blaubeuren
Allemagne

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

Système 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, est mis en place et est opérationnel avant et pendant la commercialisation du médicament.

Rapports périodiques actualisés de sécurité (PSUR)

Au moment de l'octroi de l'autorisation de mise sur le marché, la soumission de rapports périodiques actualisés de sécurité n'est pas requise pour ce médicament. Cependant, le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché devra soumettre des rapports périodiques actualisés de sécurité concernant ce médicament si celui-ci figure dans la liste des dates de référence pour l'Union (liste EURD) prévue à l'article 107 quater, paragraphe 7, de la directive 2001/83/CE et publiée sur le portail web européen des médicaments.

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

Plan de gestion des risques (PGR)

Sans objet.

La demande est basée sur un médicament de référence pour lequel aucun problème de sécurité nécessitant des activités additionnelles de minimisation du risque n'a été identifié.

Ce médicament n'est plus autorisé

ANNEXE III
ÉTIQUETAGE ET NOTICE

Ce médicament n'est plus autorisé

A. ÉTIQUETAGE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR**EMBALLAGE EXTÉRIEUR****1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Clopidogrel ratiopharm GmbH 75 mg comprimés pelliculés
clopidogrel

2. COMPOSITION EN PRINCIPE(S) ACTIF(S)

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

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Contient de l'huile de ricin hydrogénée. Voir la notice pour plus d'informations.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

7 comprimés pelliculés
14 comprimés pelliculés
28 comprimés pelliculés
30 comprimés pelliculés
50 comprimés pelliculés
84 comprimés pelliculés
90 comprimés pelliculés
100 comprimés pelliculés

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation

voie orale.

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

A conserver à une température ne dépassant pas 30°C.

Conserver dans l'emballage d'origine, à l'abri de l'humidité.

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

Archie Samuel s.r.o.
Slunná 16
61700 Brno
République Tchèque

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

EU/1/09/541/001	14 comprimés pelliculés
EU/1/09/541/002	28 comprimés pelliculés
EU/1/09/541/003	30 comprimés pelliculés
EU/1/09/541/004	50 comprimés pelliculés
EU/1/09/541/005	84 comprimés pelliculés
EU/1/09/541/006	90 comprimés pelliculés
EU/1/09/541/007	100 comprimés pelliculés
EU/1/09/541/008	7 comprimés pelliculés

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

Médicament soumis à prescription médicale.

15. INDICATIONS D'UTILISATION**16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

Clopidogrel ratiopharm GmbH 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 :

Ce médicament n'est plus autorisé

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

PLAQUETTES THERMOFORMEES

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Clpidogrel ratiopharm GmbH 75 mg comprimés pelliculés
clpidogrel

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

Archie Samuel s.r.o.

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP

4. NUMÉRO DU LOT

Lot

5. AUTRES

Ce médicament n'est plus autorisé

Ce médicament n'est plus autorisé

B. NOTICE

Notice : Information de l'utilisateur

Clopidogrel ratiopharm GmbH 75 mg comprimés pelliculés clopidogrel

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

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

Que contient cette notice ?

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

1. Qu'est-ce que Clopidogrel ratiopharm GmbH et dans quel cas est-il utilisé ?

Le Clopidogrel ratiopharm GmbH contient un composant actif appelé clopidogrel, lequel appartient à une classe de médicaments appelés antiagrégants plaquettaires. Les plaquettes (aussi appelées thrombocytes) sont de très petits éléments, qui s'agrègent lors de la coagulation du sang. En empêchant cette aggrégation, les antiagrégants plaquettaires réduisent le risque de formation de caillots sanguins (phénomène appelé thrombose).

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

On vous a prescrit Clopidogrel ratiopharm GmbH 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 (trouble de la circulation sanguine dans les bras ou les jambes dû à des occlusions vasculaires), ou
- Vous avez eu une douleur thoracique grave connue sous le nom "d'angor instable" ou "d'infarctus du myocarde" (crise cardiaque). Pour cela, vous avez pu bénéficier d'une pose de stent dans l'artère bouchée ou rétrécie afin de rétablir une circulation sanguine efficace. Votre médecin doit également vous prescrire de l'acide acétylsalicylique (substance présente dans de nombreux médicaments utilisée pour soulager la douleur et faire baisser la fièvre, mais aussi pour prévenir la formation de caillots sanguins).

2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre Clopidogrel ratiopharm GmbH ?

Ne prenez jamais Clopidogrel ratiopharm GmbH

- Si vous êtes allergique au clopidogrel ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament (mentionnés dans la rubrique 6) ;
- 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 ratiopharm GmbH.

Avertissements et précautions

Adressez-vous à votre médecin ou pharmacien avant de prendre Clopidogrel ratiopharm GmbH :

- 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 du foie ou des reins
- Si vous avez des antécédents d'allergie ou de réactions allergiques à tout médicament utilisé pour traiter votre maladie.

Pendant la prise de Clopidogrel ratiopharm GmbH :

- 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 rubrique 4 « Quels sont les effets indésirables éventuels »).
- Si vous vous coupez ou si vous vous blessez, l'arrêt du saignement peut demander plus de temps que d'habitude. Ceci est lié au mode d'action de votre médicament qui empêche la formation de caillots sanguins. Dans le cas de coupures ou blessures superficielles (par exemple au cours du rasage), vous ne devriez généralement rien constater d'anormal. Cependant, si ce saignement vous préoccupe, vous devez en avertir immédiatement votre médecin (voir rubrique 4 « Quels sont les effets indésirables éventuels »).
- Votre médecin pourra vous demander de pratiquer des examens sanguins.

Enfants et adolescents

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

Autres médicaments et Clopidogrel ratiopharm GmbH

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

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

Vous devez informer avec précision votre médecin si vous prenez :

- des médicaments qui peuvent augmenter votre risque de saignement tels que :

- o des anticoagulants oraux (médicaments utilisés pour diminuer la coagulation du sang),
- o un anti-inflammatoire non-stéroïdien, médicament utilisé habituellement pour traiter la douleur et/ou les maladies inflammatoires des muscles ou des articulations,
- o de l'héparine ou tout autre médicament injectable utilisé pour diminuer la coagulation du sang,
- o de la ticlopidine, un autre antiagrégant plaquettaire,
- o 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,
- de l'oméprazole ou de l'ésoméprazole pour des maux d'estomac,
- du fluconazole ou du voriconazole, qui sont des médicaments utilisés dans le traitement d'infections fongiques,
- de l'éfavirenz, un médicament utilisé pour traiter les infections au VIH (virus de l'immunodéficience humaine),
- des médicaments antirétroviraux (médicaments pour le traitement des infections par le VIH),
- de la carbamazépine pour le traitement de certaines formes d'épilepsies,
- du moclobémide, pour le traitement de la dépression,
- du répaglinide, médicament utilisé pour traiter le diabète,
- du paclitaxel, médicament utilisé pour traiter un cancer.

Si vous avez eu une douleur thoracique grave (angor instable ou crise cardiaque), Clopidogrel ratiopharm GmbH peut vous être prescrit en association avec de l'acide acétylsalicylique, substance présente dans de nombreux médicaments utilisés pour soulager la douleur et faire baisser la fièvre. Une utilisation occasionnelle d'acide acétylsalicylique (pas plus de 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.

Clopidogrel ratiopharm GmbH avec des aliments et boissons

Clopidogrel ratiopharm GmbH 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 ratiopharm GmbH. Si vous débutez une grossesse pendant un traitement par Clopidogrel ratiopharm GmbH, 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 ratiopharm GmbH ne devrait pas modifier votre aptitude à conduire un véhicule ou à utiliser des machines.

Clopidogrel ratiopharm GmbH contient de l'huile de ricin hydrogénée

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

3. Comment prendre Clopidogrel ratiopharm GmbH ?

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.

Si vous avez été victime d'une douleur thoracique grave (angor instable ou crise cardiaque), votre médecin pourra vous prescrire 300 mg de Clopidogrel ratiopharm GmbH (4 comprimés de 75 mg en une seule fois) pour débiter le traitement. Puis, la dose recommandée est d'un comprimé de Clopidogrel ratiopharm GmbH 75 mg par jour, à prendre par voie orale pendant ou en dehors des repas et tous les jours au même moment de la journée.

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

Si vous avez pris plus de Clopidogrel ratiopharm GmbH 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 ratiopharm GmbH

Si vous oubliez de prendre un comprimé de Clopidogrel ratiopharm GmbH, 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 le comprimé que vous avez oublié de prendre.

Si vous arrêtez de prendre Clopidogrel ratiopharm GmbH

N'interrompez pas le traitement sans l'accord 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 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 rapportés avec le clopidogrel 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, pulmonaires ou articulaires ont également été rapportés.

En cas de survenue d'un saignement prolongé sous Clopidogrel ratiopharm GmbH. 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 sont :

- 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.
- Effets indésirables rares (pouvant affecter jusqu'à 1 personne sur 1 000) :
Vertige, augmentation du volume des seins chez l'homme.
- Effets indésirables très rares (pouvant affecter jusqu'à 1 personne sur 10 000) :
Jaunisse, 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.
- Effets indésirables dont la fréquence est indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles) :
Réactions d'hypersensibilité avec douleur thoracique ou abdominale, symptômes persistants d'hypoglycémie (taux faible de sucre dans le sang).

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

Déclaration des effets secondaires

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

5. Comment conserver Clopidogrel ratiopharm GmbH

A conserver à une température ne dépassant pas 30°C.

Conserver dans l'emballage d'origine, à l'abri de l'humidité.

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

N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur la boîte et la plaquette thermoformée après EXP. La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.

N'utilisez pas ce médicament si vous remarquez des signes visibles de détérioration sur la plaquette thermoformée ou les comprimés pelliculés.

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 ratiopharm GmbH

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

Les autres composants sont (voir rubrique 2 « Clopidogrel ratiopharm GmbH contient de l'huile de ricin hydrogénée ») :

Noyau du comprimé :

Macrogol 6000
Cellulose microcristalline (E460)
Crospovidone type A
Huile de ricin hydrogénée

Enrobage du comprimé :

Macrogol 6000
Éthylcellulose (E462)
Dioxyde de titane (E171)

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

Les comprimés pelliculés de Clopidogrel ratiopharm GmbH sont blancs à blanc cassé, marbrés, ronds et biconvexes. Ils sont présentés dans une boîte en carton contenant 7, 14, 28, 30, 50, 84, 90 et 100 comprimés sous plaquettes thermoformées en aluminium. Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché

Archie Samuel s.r.o.
Slunná 16
61700 Brno
République Tchèque

Fabricant

Merckle GmbH
Ludwig-Merckle-Strasse 3
89143 Blaubeuren
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

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

Lietuva

UAB "Sicor Biotech"
Tel: +370 5 266 02 03

България

Активис ЕАД
Тел: +359 24899585

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Deutschland

ratiopharm GmbH
Tel: +49 731 402 02

Eesti

Teva Eesti esindus
UAB Sicor Biotech Eesti filiaal
Tel: +372 661 0801

Ελλάδα

Teva Ελλάς A.E.
Τηλ: +30 211 880 5000

España

ratiopharm España, S.A.
Tél: +34 91 567 29 70

France

Teva Santé
Tél: +33 1 55 91 78 00

Hrvatska

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

Ireland

Teva Pharmaceuticals Ireland
Tel: +353 1963 0330

Ísland

ratiopharm Oy
Finnland
Sími: +358 20 180 5900

Italia

Teva Italia S.r.l.
Tel: +39 02 89 17 98 1

Κύπρος

Teva Ελλάς A.E., Ελλάδα
Τηλ: +30 211 880 5000

Latvija

UAB Sicor Biotech filiāle Latvijā
Tel: +371 67 323 666

Malta

Teva Pharmaceuticals Ireland
L-Irlanda
Tel: +353 1963 0330

Nederland

Teva Nederland B.V.
Tel: +31 800 0228 400

Norge

Teva Norway AS
Tlf: +47 66 77 55 90

Österreich

ratiopharm Arzneimittel Vertriebs-GmbH
Tel: +43 1 97 007 0

Polska

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

Portugal

Teva Pharma - Produtos Farmacêuticos, Lda
Tel: +351 21 476 75 50

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

TEVA Pharmaceuticals Slovakia s.r.o.
Tel: +421 2 57 26 79 11

Suomi/Finland

ratiopharm Oy
Puh/Tel: +358 20 180 5900

Sverige

Teva Sweden AB
Tel: +46 42 12 11 00

United Kingdom

Teva UK Limited
Tel: +44 1977 628500

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

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