

ANNEXE I

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

Ce médicament n'est plus autorisé

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Clopidogrel Sandoz 75 mg comprimés pelliculés

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

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

Excipients: 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. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

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

- Chez les patients 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 plus d'information voir rubrique 5.1.

4.2 Posologie et mode d'administration

- Chez l'adulte et chez le sujet âgé
1 comprimé de clopidogrel à 75 mg en une prise quotidienne, administré au cours ou en dehors des repas.
- Pharmacogénétique
Une faible métabolisation par le CYP2C19 est associée à une diminution de la réponse au clopidogrel. La posologie optimale chez les métaboliseurs lents reste encore à être déterminée (voir rubrique 5.2)
- Chez l'enfant
La tolérance et l'efficacité du clopidogrel chez l'enfant et l'adolescent n'ont pas encore été établies.
- 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).

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 gastroduodénal ou une hémorragie intracrânienne.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Saignements et troubles hématologiques

En raison du risque de saignement et d'effets indésirables hématologiques, une Numération-Formule Sanguine et/ou tout autre examen approprié doivent être rapidement envisagés chaque fois que des signes cliniques évocateurs de saignement surviennent pendant le traitement (voir rubrique 4.8). Comme les autres antiagrégants plaquettaires, le clopidogrel doit être utilisé avec prudence chez les patients présentant une augmentation du risque de saignement liée à un traumatisme, à une intervention chirurgicale ou à toute autre cause et chez les patients traités par AAS, héparine, anti GPIIb-IIIa ou Anti-Inflammatoires Non Stéroïdiens (AINS) y compris les inhibiteurs de la Cox-2. 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 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 : sur la base des données de la littérature, les patients avec une réduction d'origine génétique de la fonction du CYP2C19 ont une exposition plus faible au métabolite actif du clopidogrel, ont des réponses antiplaquettaires diminuées et sont généralement exposés à un taux supérieur d'événements cardiovasculaires après un infarctus du myocarde par rapport aux patients avec une fonction du CYP2C19 normale (voir rubrique 5.2).

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 de médicaments inhibant le 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

Clopidogrel Sandoz 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

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).

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).

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 de médicaments inhibant le CYP2C19 doit être déconseillée (voir rubriques 4.4 et 5.2).

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

Inhibiteurs de la pompe à protons (IPP) : dans une étude clinique en cross-over, le clopidogrel (dose de charge de 300 mg suivie de 75 mg par jour) a été administré seul ou en association avec l'oméprazole (80 mg en prise simultanée avec le clopidogrel) pendant 5 jours. Lors de l'administration concomitante de clopidogrel et d'oméprazole, l'exposition au métabolite actif du clopidogrel a diminué de 45% à J1 et de 40% à J5 et l'inhibition moyenne de l'agrégation plaquettaire avec 5 μ M d'ADP a diminué de 39% à J1 et de 21% à J5. Une autre étude a montré que la prise de clopidogrel et d'oméprazole à 12 heures d'intervalle n'évite pas cette interaction qui est probablement liée à l'effet inhibiteur de l'oméprazole sur le CYP2C19. Une interaction similaire est attendue avec l'esoméprazole.

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

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

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

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

Des études *in vitro* utilisant des microsomes de foie humain ont montré que le métabolite acide carboxylique du clopidogrel peut inhiber l'activité enzymatique du Cytochrome P450 2C9. Cette inhibition peut éventuellement conduire à l'augmentation des taux plasmatiques de produits tels que le tolbutamide, la phénytoïne et les AINS qui sont métabolisés par le Cytochrome P450 2C9. Les données de l'étude CAPRIE montrent que l'association du clopidogrel avec le tolbutamide et la phénytoïne 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 Fécondité, grossesse et allaitement

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 fœtal, l'accouchement ou le développement post-natal (voir rubrique 5.3).

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 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

Expérience issue des études cliniques :

La tolérance du clopidogrel a été étudiée pendant un an ou plus. Les effets indésirables notables au plan clinique qui ont été enregistrés au cours de l'étude CAPRIE 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 et de l'ethnie. 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.

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 de 1,4 % sous clopidogrel et 1,6 % pour l'AAS. 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). 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

Système classe-organe	Fréquent	Peu fréquent	Rare	Très rare
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 duodéal, 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 musculosquelettiques, systémiques et osseuses				Saignement musculoarticulaire (hémarthrose), arthrite, arthralgie, myalgie

Système classe-organe	Fréquent	Peu fréquent	Rare	Très rare
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 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.

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 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.

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 plaquettaires, inhibant ainsi l'agrégation plaquettaire.

Élimination

Après l'administration par voie orale d'une dose de clopidogrel marqué au ¹⁴C 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

Plusieurs enzymes polymorphes du cytochrome P450 activent le clopidogrel. 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 correspondent à un métabolisme réduit. Les allèles CYP2C19*2 et CYP2C19*3 représentent 85% des allèles à fonction réduite chez les sujets de race blanche et 99% chez les sujets asiatiques. Les autres allèles associés à un métabolisme réduit sont notamment les CYP2C19*4, *5, *6, *7 et *8, mais ils sont moins fréquents dans la population générale. Les fréquences publiées des principaux phénotypes et génotypes du CYP2C19 sont présentées dans le tableau ci-dessous.

Fréquence des phénotypes et génotypes du CYP2C19

	Fréquence (%)		
	Sujets de race blanche (n=1356)	Sujets de race noire (n=966)	Sujets chinois (n=573)
Métabolisme important : CYP2C19*1/*1	74	66	38
Métabolisme intermédiaire : CYP2C19*1/*2 ou *1/*3	26	29	50
Métabolisme faible : CYP2C19*2/*2, *2/*3 ou *3/*3	2	4	14

A ce jour, l'impact du génotype du CYP2C19 sur les propriétés pharmacocinétiques du métabolite actif du clopidogrel a été évalué chez 227 sujets dans 7 études. Une réduction du métabolisme du CYP2C19 chez les métaboliseurs intermédiaires et lents a entraîné une diminution de la C_{max} et de l'aire sous la courbe du métabolite actif de 30 à 50%, après une dose de charge de 300 ou de 600 mg et des doses de maintenance de 75 mg. Cette plus faible exposition au métabolite actif entraîne une plus faible inhibition de l'agrégation plaquettaire ou une augmentation de la réactivité plaquettaire résiduelle. A ce jour, une réduction des réponses antiplaquettaires induites par le clopidogrel a été décrite chez les métaboliseurs intermédiaires et lents dans 21 études incluant 4 520 sujets. La différence relative dans la réponse antiplaquettaire entre les groupes de génotypes varie en fonction des études, selon la méthode utilisée pour évaluer la réponse, mais est généralement supérieure à 30%. Les résultats de l'association entre le génotype du CYP2C19 et le traitement par clopidogrel ont été évalués dans 2 analyses post-hoc d'essais cliniques (sous-études de CLARITY [n=465] et de TRITON-TIMI 38 [n=1 477]) et dans 5 études de cohorte (total n=6 489). Dans CLARITY et dans une des études de cohorte (n=765 ; Trenk), le taux d'événements cardiovasculaires n'a pas différé selon le génotype. Dans l'étude TRITON-TIMI 38 et dans 3 des études de cohorte (n=3 516 ; Collet, Sibbing, Giusti), les patients avec une métabolisation réduite (métaboliseurs intermédiaires ou lents) ont eu un

taux d'événements cardiovasculaires supérieur (décès, infarctus du myocarde ou accident vasculaire cérébral) ou de thrombose de stent, par rapport aux métaboliseurs rapides. Dans la 5^{ème} étude de cohorte (n=2 208 ; Simon), l'augmentation du taux d'événements n'a été observée que chez les métaboliseurs lents.

Un test pharmacogénétique peut permettre de déterminer les génotypes associés à une variabilité de l'activité du CYP2C19.

Des variantes génétiques d'autres enzymes du cytochrome P450 pourraient avoir des effets sur la biotransformation du clopidogrel en métabolite actif.

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. DONNEES 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

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 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 MARCHE

Acino Pharma GmbH

Am Windfeld 35

83714 Miesbach

Allemagne

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

EU/1/09/547/001-007

9. DATE DE LA PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUELEMENT DE L'AUTORISATION

21/09/2009

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

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

Ce médicament n'est plus autorisé

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

Nom et adresse du fabricant responsable de la libération des lots

Acino AG
Am Windfeld 35
83714 Miesbach
Allemagne

Salutas Pharma GmbH
Otto-von-Guericke-Allee 1
39179 Barleben
Allemagne

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

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**

Système de pharmacovigilance

Le titulaire de l'AMM doit s'assurer que le système de pharmacovigilance, tel que décrit dans la version 3.0, présentée dans le Module 1.8.1. de la demande d'autorisation de mise sur le marché, est en place et opérationnel avant et pendant la commercialisation du produit.

Plan de gestion des risques

Sans objet.

Cette demande d'autorisation concerne un médicament de référence pour lequel aucun problème de sécurité nécessitant des activités supplémentaires de minimisation des risques n'a été identifié.

PSURs (rapports périodiques de pharmacovigilance)

Le calendrier de soumission des rapports PSUR doit suivre le calendrier PSUR du produit de référence.

ANNEXE III
ETIQUETAGE ET NOTICE

Ce médicament n'est plus autorisé

A. ETIQUETAGE

Ce médicament n'est plus autorisé

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR

EMBALLAGE EXTERIEUR

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Clopidogrel Sandoz 75 mg comprimés pelliculés
Clopidogrel

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

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

3. LISTE DES EXCIPIENTS

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

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

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 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

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

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

Acino Pharma GmbH
Am Windfeld 35
83714 Miesbach
Allemagne

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

EU/1/09/547/001-007

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 Sandoz 75 mg

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

PLAQUETTES THERMOFORMÉES

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Clopidogrel Sandoz 75 mg comprimés pelliculés
Clopidogrel

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

Acino Pharma GmbH

3. DATE DE PEREMPTION

EXP

4. NUMERO DU LOT

Lot

5. AUTRES

Ce médicament n'est plus autorisé

B. NOTICE

Ce médicament n'est plus autorisé

NOTICE : INFORMATION DE L'UTILISATEUR

Clopidogrel Sandoz 75 mg comprimés pelliculés 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 Sandoz et dans quel cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre Clopidogrel Sandoz
3. Comment prendre Clopidogrel Sandoz
4. Quels sont les effets indésirables éventuels
5. Comment conserver Clopidogrel Sandoz
6. Informations supplémentaires

1. QU'EST-CE QUE CLOPIDOGREL SANDOZ ET DANS QUEL CAS EST-IL UTILISE

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

Clopidogrel Sandoz 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 Sandoz 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)

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

Ne prenez jamais Clopidogrel Sandoz

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

Faites attention avec Clopidogrel Sandoz

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

- 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.

Pendant la prise de Clopidogrel Sandoz :

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

Enfants et adolescents

Clopidogrel Sandoz 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 Sandoz 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 utilisé pour diminuer la coagulation du sang,
- un inhibiteur de la pompe à protons (par ex. : oméprazole) 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 cimétidine, médicament utilisé pour des maux d'estomac,
- 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.

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.

Aliments et boissons

Clopidogrel Sandoz peut être pris avec ou sans aliment.

Grossesse et allaitement

Il est préférable de ne pas utiliser ce médicament pendant la grossesse ou pendant l'allaitement.

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

Pendant le traitement par Clopidogrel Sandoz, consultez votre médecin concernant l'allaitement de votre enfant.

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

Conduite de véhicules et utilisation de machines

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

Informations importantes concernant certains composants de Clopidogrel Sandoz :

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

3. COMMENT PRENDRE CLOPIDOGREL SANDOZ

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 Sandoz 75 mg par jour, à prendre par voie orale pendant ou en dehors des repas et tous chaque jour au même moment de la journée.

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

Si vous avez pris plus de Clopidogrel Sandoz 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 Sandoz

Si vous oubliez de prendre un comprimé de Clopidogrel Sandoz, 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.

Si vous arrêtez de prendre Clopidogrel Sandoz

N'interrompez pas le traitement. 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 Sandoz 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 paragraphe 2 "Faites attention avec Clopidogrel Sandoz").
- 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 (touchant de 1 à 10 patients sur 100) 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 Sandoz. 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 2 "Faites attention avec Clopidogrel Sandoz").

La fréquence de survenue des effets indésirables est définie de la façon suivante :

- Très fréquent : touche plus de 1 utilisateur sur 10
- Fréquent : touche 1 à 10 utilisateurs sur 100
- Peu fréquent : touche 1 à 10 utilisateurs sur 1 000
- Rare : touche 1 à 10 utilisateurs sur 10 000
- Très rare : touche moins de 1 utilisateur sur 10 000
- Fréquence indéterminée : ne peut être estimée sur la base des données disponibles

Les autres effets indésirables rapportés avec le clopidogrel 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 SANDOZ

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

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

Ne pas utiliser Clopidogrel Sandoz après la date de péremption mentionnée sur la boîte et le blister après EXP. La date d'expiration fait référence au dernier jour du mois.

Ne pas utiliser Clopidogrel Sandoz si vous remarquez des signes visibles de détérioration sur la plaquette thermoformée ou les comprimés pelliculés.

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 Sandoz

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

Les autres composants sont :

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 Sandoz et contenu de l'emballage extérieur

Les comprimés pelliculés de Clopidogrel Sandoz sont blancs à blanc cassé, marbrés, ronds et biconvexes. Ils sont présentés dans une boîte en carton contenant 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

Acino Pharma GmbH
Am Windfeld 35
83714 Miesbach
Allemagne

Fabricant

Acino AG
Am Windfeld 35
83714 Miesbach
Allemagne

Salutas Pharma GmbH
Otto-von-Guericke-Allee 1
39179 Barleben
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

Sandoz N.V.
Telecom Gardens
Medialaan 40
B-1800 Vilvoorde
Tél/Tel: +32 (0)2 722 97 97

Luxembourg/Luxemburg

Sandoz Pharmaceuticals GmbH
Raiffeisenstraße 11
D-83607 Holzkirchen
Deutschland
Tél/Tel: +49 8024 902 4000
info@sandoz.de

България

Representative office Sandoz d.d.
Business Park Sofia, buil. 8B, fl. 6
BG-1766 Sofia
Тел.: + 359 2 970 47 47

Magyarország

Sandoz Hungária Kft.
Tímár u. 20.
H-1034 Budapest
Tel: +36 1 430 2890
info.hungary@sandoz.com

Česká republika

Sandoz s.r.o.
Jeseniova 30
CZ-13000 Praha 3
Tel: +420 221 421 611
office.cz@sandoz.com,

Malta

V.J.Salomone Pharma Limited
79, Simpson Street
MT-Marsa HMR 14
Tel: + 356 21220174
info@vjsalomone.com

Danmark

Sandoz A/S
Edvard Thomsens Vej 14
DK-2300 København S
info.sandoz-dk@sandoz.com

Nederland

Sandoz B.V.
Veluwezoom 22
NL-1327 AH Almere
Tel: +31 36 5241600
info.sandoz-nl@sandoz.com

Deutschland

Sandoz Pharmaceuticals GmbH
Raiffeisenstraße 11
D-83607 Holzkirchen
Tel: +49 8024 902 4000
info@sandoz.de

Eesti

Sandoz d.d. Eesti filiaal,
Pärnu mnt 105,
EE-11312 Tallinn,
Tel: +372 6652400

Ελλάδα

Sambrook Med SA
Καρτσιβάνη 6
Π.Φάληρο
GR-175 64 Πειραιας
Τηλ: + 30 210 8194 322
ldimomeleti@gerolymatos.gr

España

Sandoz Farmacéutica, SA
Avda. Osa Mayor, 4
E-28023 Aravaca (Madrid)
Tel. +34 917401280
sandoz.responde@sandoz.com

France

Sandoz SAS
49, avenue Georges Pompidou
F-92593 Levallois-Perret Cedex
Tél: +33 1 4964 4800

Ireland

Sandoz Pharmaceuticals GmbH
Raiffeisenstraße 11
D-83607 Holzkirchen
Germany
Tel: +49 8024 902 4000
info@sandoz.de

Ísland

Sandoz A/S
Edvard Thomsens Vej 14
DK-2300 København S
Danmörk
info.sandoz-dk@sandoz.com

Italia

Sandoz S.p.A.
Largo Umberto Boccioni, 1
I-21040 Origgio / VA
Tel: +39 02 96541

Norge

Sandoz A/S
Edvard Thomsens Vej 14
DK-2300 København S
Danmark
info.sandoz-dk@sandoz.com

Österreich

Sandoz GmbH
Biochemiestrasse 10
A-6250 Kundl
Tel: +43 (0)53382000

Polska

Lek Polska Sp.z o.o.
ul. Domaniewska 50 C
PL - 02-672 Warszawa
Tel: +48 22 549 15 00

Portugal

Sandoz Farmacêutica Lda.
Alameda da Beloura
Edifício 1, 2º andar - Escritório 15
P-2710-693 Sintra
Tel: +351 21 0008781

România

Sandoz Pharma Services S.R.L.
Victoria Business Park
Soseaua Bucuresti-Ploiesti 73-81
Corp 2, etaj 2, Sector 1-RO
Tel: +40 21 4075183

Slovenija

Lek Pharmaceuticals d.d.
Verovškova 57
SI-1526 Ljubljana
Tel: +386 1 5802111
info.lek@sandoz.com

Slovenská republika

Sandoz d.d. - organizačná zložka
Galvaniho 15/C
SK-821 04 Bratislava
Tel: +421 2 48 200 600

Suomi/Finland

Sandoz A/S
Edvard Thomsens Vej 14
DK-2300 København S
Tanska/Danmark
info.sandoz-dk@sandoz.com

Κύπρος

Panicos Hadjigeorgiou
για P. T. Hadjigeorgiou Co Ltd
Ταχυδρομική Διεύθυνση: Τ.Κ. 53158 CY-3301
Λεμεσός
Διεύθυνση γραφείου: Γιλτίζ 31 CY-3042
Λεμεσός
Τηλ: 00357 25372425
hapanicos@cytanet.com.cy

Sverige

Sandoz A/S
Edvard Thomsens Vej 14
DK-2300 København S
Danmark
info.sandoz-dk@sandoz.com

Latvija

Sandoz d.d. Representative Office in Latvia
Meza Str. 4
LV-1048, Riga
Tel: +371 67892006

United Kingdom

Sandoz Ltd
37 Woolmer Way
Bordon GU35 9QE – UK
Tel: +44 1420 478301
uk.drugsafety@sandoz.com

Lietuva

Sandoz Pharmaceuticals d.d.,
Branch Office Lithuania
Seimyniskiu Str. 3A
LT-09312 Vilnius
Tel: +370 5 2636037

La dernière date à laquelle cette notice a été approuvée est

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