

Ce médicament n'est plus autorisé

ANNEXE I

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

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

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

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

Excipient(s) à effet notoire :

Chaque comprimé pelliculé contient 102,6 mg de lactose (sous forme de lactose monohydraté).

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé pelliculé (comprimé)

Comprimés pelliculés jaunes, oblongs. Les comprimés ont une longueur de 14,0 mm et une largeur de 6,8 mm.

4. DONNÉES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Clopidogrel/Acide acétylsalicylique Teva est indiqué en prévention des événements athérothrombotiques chez l'adulte déjà traité par le clopidogrel et l'acide acétylsalicylique (AAS). Clopidogrel/Acide acétylsalicylique Teva est une association de médicaments à dose fixe pour la poursuite du traitement d'un :

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

Pour plus d'informations, voir rubrique 5.1.

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

- Adulte et sujet âgé
Clopidogrel/Acide acétylsalicylique Teva doit être administré en une prise quotidienne de 75 mg/75 mg.

Clopidogrel/Acide acétylsalicylique Teva est utilisé après un traitement initial par clopidogrel et AAS administrés séparément.

- *Chez les patients présentant un syndrome coronaire aigu sans sus-décalage du segment ST (angor instable ou infarctus du myocarde sans onde Q) : la durée optimale du traitement n'a pas été formellement établie. Les données de l'essai clinique supportent une utilisation jusqu'à 12 mois et le bénéfice maximal a été observé à 3 mois (voir rubrique 5.1). En cas d'interruption de*

l'association clopidogrel/acide acétylsalicylique, les patients peuvent bénéficier de la poursuite d'un antiagrégant plaquettaire.

- *Chez les patients présentant un infarctus du myocarde aigu avec sus-décalage du segment ST* : le traitement doit être initié le plus tôt possible après l'apparition des symptômes et poursuivi pendant au moins quatre semaines. Le bénéfice de l'association clopidogrel et AAS au-delà de 4 semaines n'a pas été étudié dans ce contexte (voir rubrique 5.1). En cas d'interruption de l'association de clopidogrel et d'acide acétylsalicylique, les patients peuvent bénéficier de la poursuite d'un antiagrégant plaquettaire.

En cas d'oubli d'une prise :

- Moins de 12 heures après l'heure de prise habituelle : le patient doit prendre la dose oubliée immédiatement, puis prendre la dose suivante à l'heure habituelle.
 - Plus de 12 heures après l'heure de prise habituelle : le patient doit prendre la dose suivante à l'heure habituelle, sans doubler la dose.
- **Population pédiatrique**
La tolérance et l'efficacité de l'association clopidogrel/acide acétylsalicylique chez les enfants et les adolescents de moins de 18 ans n'ont pas été établies. L'association clopidogrel/acide acétylsalicylique n'est pas recommandée dans cette population.
 - **Chez l'insuffisant rénal**
L'association clopidogrel/acide acétylsalicylique ne doit pas être utilisée chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère (voir rubrique 4.3). L'expérience thérapeutique est limitée chez les patients présentant une insuffisance rénale légère à modérée (voir rubrique 4.4). Par conséquent, l'association clopidogrel/acide acétylsalicylique doit être utilisée avec prudence chez ces patients.
 - **Chez l'insuffisant hépatique**
L'association clopidogrel/acide acétylsalicylique ne doit pas être utilisée chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère (voir rubrique 4.3). L'expérience thérapeutique est limitée chez les patients présentant une insuffisance hépatique modérée, susceptible d'entraîner des diathèses hémorragiques (voir rubrique 4.4). Par conséquent, l'association clopidogrel/acide acétylsalicylique doit être utilisée avec prudence chez ces patients.

Mode d'administration

Voie orale.

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

4.3 Contre-indications

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

- Hypersensibilité aux substances actives 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.

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

- Hypersensibilité aux anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) et syndrome associant asthme, rhinite et polypes nasaux. Patients atteints d'une mastocytose préexistante, chez qui l'utilisation de l'acide acétylsalicylique peut entraîner des réactions d'hypersensibilité sévères (y compris choc circulatoire avec bouffées vasomotrices, hypotension, tachycardie et vomissements).
- Insuffisance rénale sévère.
- Troisième trimestre de la grossesse (voir rubrique 4.6).

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Saignements et troubles hématologiques

En raison du risque de saignement et d'effets indésirables hématologiques, une Numération Formule Sanguine et/ou tout autre examen approprié doivent être rapidement envisagés chaque fois que des signes cliniques évocateurs de saignements surviennent pendant le traitement (voir rubrique 4.8). Dans la mesure où il s'agit d'une association de deux antiagrégants plaquettaires, l'association clopidogrel/acide acétylsalicylique doit être utilisée avec prudence chez les patients présentant un risque d'augmentation des saignements liés à un traumatisme, à une intervention chirurgicale ou à d'autres pathologies et chez les patients traités par d'autres AINS, y compris les inhibiteurs de la Cox-2, l'héparine, les anti GPIIb/IIIa, les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS) ou les thrombolytiques. L'apparition de tout signe de saignement, y compris de saignement occulte, doit être étroitement surveillée, en particulier pendant les premières semaines de traitement et/ou après les gestes cardiaques invasifs ou en cas de chirurgie. L'administration simultanée de l'association clopidogrel/acide acétylsalicylique et d'anticoagulants oraux n'est pas recommandée, ces associations pouvant augmenter l'intensité des saignements (voir rubrique 4.5).

Les patients doivent informer leurs médecins et leurs dentistes du traitement par l'association clopidogrel/acide acétylsalicylique avant la programmation de toute intervention chirurgicale et avant la prise d'un nouveau médicament. Lorsqu'une intervention chirurgicale non urgente est envisagée, la nécessité d'une bithérapie antiagrégante doit être réévaluée et le traitement par un seul antiagrégant plaquettaire doit être envisagé. Si le traitement antiagrégant doit être temporairement arrêté, il convient d'interrompre l'association clopidogrel/acide acétylsalicylique 7 jours avant l'intervention.

L'association clopidogrel/acide acétylsalicylique allonge le temps de saignement et doit donc être utilisée avec prudence chez les patients ayant des lésions susceptibles de saigner (en particulier gastro-intestinales et intraoculaires).

Les patients doivent également être informés que le traitement par l'association clopidogrel/acide acétylsalicylique est susceptible d'allonger le temps de saignement et qu'ils doivent signaler à leur médecin tout saignement inhabituel (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 une exposition de courte durée. 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 qui le diagnostic d'hémophilie acquise est confirmé doivent être pris en charge et traités par des spécialistes et le traitement par l'association clopidogrel/acide acétylsalicylique doit être arrêté.

Accident ischémique transitoire récent ou accident vasculaire cérébral récent

Chez les patients ayant fait récemment un accident ischémique transitoire ou un accident vasculaire cérébral qui présentent un risque élevé de récides d'événements ischémiques, l'association de l'AAS et du clopidogrel a montré une augmentation des saignements majeurs. Aussi une telle association doit être envisagée avec prudence en dehors des situations cliniques dans lesquelles son bénéfice a été démontré.

Cytochrome P450 2C19 (CYP2C19)

Pharmacogénétique : chez les patients qui sont des métaboliseurs lents du CYP2C19, la quantité de métabolite actif du clopidogrel obtenu à partir de clopidogrel administré aux doses recommandées est

réduite, tout comme l'effet antiagrégant plaquettaire. Il existe des tests permettant d'identifier le génotype du CYP2C19 d'un patient.

Le clopidogrel étant transformé en son 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 une liste des inhibiteurs du CYP2C19 ; voir aussi rubrique 5.2).

Réactions croisées entre thiénopyridines

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

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

- Chez les patients présentant des antécédents d'asthme ou de réactions allergiques, présentant un risque accru d'hypersensibilité
- Chez les patients atteints de goutte, les concentrations d'acide urique étant augmentées par de faibles doses d'AAS
- Chez l'enfant de moins de 18 ans, chez qui un lien est possible entre AAS et syndrome de Reye. Le syndrome de Reye est une maladie très rare à l'issue parfois fatale.

Troubles gastro-intestinaux (GI)

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

Excipients

Clopidogrel/Acide acétylsalicylique Teva contient du lactose. Son utilisation est déconseillée chez les patients présentant une intolérance au galactose, un déficit en lactase de Lapp ou un syndrome de malabsorption du glucose ou du galactose (maladies héréditaires rares).

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

Anticoagulants oraux :

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

Anti GPIIb/IIIa :

L'association clopidogrel/acide acétylsalicylique doit être utilisée avec prudence chez les patients traités par anti GPIIb/IIIa (voir rubrique 4.4).

Héparine :

Dans une étude clinique réalisée chez des sujets sains, il n'a pas été nécessaire de modifier la posologie de l'héparine et l'activité de l'héparine sur la coagulation n'a pas été altérée. L'administration simultanée d'héparine n'a pas modifié l'inhibition de l'agrégation plaquettaire induite par le clopidogrel. Une interaction pharmacodynamique entre l'association clopidogrel/acide acétylsalicylique et l'héparine est possible, conduisant à une augmentation du risque de saignement. Par conséquent, leur utilisation concomitante devra être entreprise avec prudence (voir rubrique 4.4).

Thrombolytiques :

La tolérance de l'administration simultanée de clopidogrel, de thrombolytiques spécifiques ou non de la fibrine et d'héparines a été étudiée chez des patients présentant un infarctus du myocarde aigu. La fréquence des saignements cliniquement significatifs a été similaire à celle observée lors de l'administration simultanée de thrombolytiques et d'héparine avec l'AAS (voir rubrique 4.8). La tolérance de l'administration simultanée de l'association clopidogrel/acide acétylsalicylique avec d'autres thrombolytiques n'ayant pas été formellement établie, cette association doit être entreprise avec prudence (voir rubrique 4.4).

AINS :

Dans une étude clinique réalisée chez des volontaires sains, l'administration concomitante de clopidogrel et de naproxène a augmenté la fréquence des hémorragies gastro-intestinales occultes. Par conséquent, l'utilisation concomitante d'AINS, y compris les inhibiteurs de la Cox-2, n'est pas recommandée (voir rubrique 4.4).

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

Inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS) :

Les ISRS ayant une action sur l'activation plaquettaire et augmentant le risque de saignement, l'administration concomitante d'un ISRS avec le clopidogrel doit être entreprise avec prudence.

Interactions entre le clopidogrel et d'autres médicaments :

Le clopidogrel étant transformé en son 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'utilisation concomitante d'inhibiteurs puissants ou modérés du CYP2C19 doit être déconseillée (voir rubriques 4.4 et 5.2).

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

Inhibiteurs de la pompe à protons (IPP) :

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

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'utilisation concomitante d'oméprazole ou d'ésoméprazole doit être déconseillée (voir rubrique 4.4).

Des diminutions moins prononcées de l'exposition au métabolite ont été observées avec le pantoprazole ou le lansoprazole.

Les concentrations plasmatiques du métabolite actif ont été diminuées de 20 % (à la dose de charge) et de 14 % (à la dose d'entretien) lors de l'association avec 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 clopidogrel peut être administré avec le pantoprazole.

Il n'existe aucune preuve indiquant que d'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 (PK) entre le clopidogrel et d'autres médicaments administrés simultanément. Aucune interaction pharmacodynamique cliniquement significative n'a été observée 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 été influencée de manière significative par l'administration simultanée de phénobarbital ou d'œstrogènes.

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

Les données de l'étude CAPRIE indiquent que la phénytoïne et le tolbutamide, qui sont métabolisés par le CYP2C9, peuvent être co-administrés en toute sécurité avec le clopidogrel.

Interactions entre l'AAS et d'autres médicaments :

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

Uricosuriques (benzbromarone, probénécide, sulfapyrazone) :

La prudence est recommandée car l'AAS est susceptible d'inhiber l'effet des uricosuriques par élimination compétitive de l'acide urique.

Méthotrexate :

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

Autres interactions avec l'AAS :

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

Autres interactions avec le clopidogrel et l'AAS :

Plus de 30 000 patients inclus dans des essais cliniques avec du clopidogrel et de l'AAS à des doses d'entretien inférieures ou égales à 325 mg ont reçu divers médicaments associés, incluant des diurétiques, des bêtabloquants, des IEC, des inhibiteurs calciques, des hypocholestérolémiants, des vasodilatateurs coronariens, des antidiabétiques (dont l'insuline), des antiépileptiques et des anti GPIIb/IIIa, sans signes d'interactions médicamenteuses cliniquement significatives.

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

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Il n'existe pas de données cliniques sur l'exposition à l'association clopidogrel/acide acétylsalicylique pendant la grossesse. L'association clopidogrel/acide acétylsalicylique ne doit pas être utilisée pendant les deux premiers trimestres de la grossesse, sauf si l'état clinique de la patiente nécessite un traitement par l'association clopidogrel/AAS.

En raison de la présence d'AAS, l'association clopidogrel/acide acétylsalicylique est contre-indiquée pendant le troisième trimestre de la grossesse.

Clopidogrel :

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

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

AAS :

Faibles doses (jusqu'à 100 mg/jour) :

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

Doses comprises entre 100 et 500 mg/jour :

L'expérience clinique concernant l'utilisation de doses comprises entre 100 et 500 mg/jour est insuffisante. Par conséquent, les recommandations fournies ci-dessous pour les doses supérieures ou égales à 500 mg/jour s'appliquent également à cette plage posologique.

Doses de 500 mg/jour et plus :

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

À partir du début du sixième mois de grossesse, tous les inhibiteurs de la synthèse de la prostaglandine peuvent exposer :

- le fœtus à :
 - une toxicité cardiopulmonaire (avec fermeture prématurée du canal artériel et hypertension pulmonaire) ;
 - un dysfonctionnement rénal, pouvant évoluer vers une insuffisance rénale avec oligohydramnios ;
- la mère et le nouveau-né, à la fin de la grossesse, à :

- un allongement du temps de saignement, un effet antiagrégant pouvant survenir même à très faibles doses ;
- une inhibition des contractions utérines, entraînant un travail retardé ou prolongé.

Allaitement

Dans l'espèce humaine, il n'existe pas de données concernant l'excrétion du clopidogrel dans le lait maternel. Les études réalisées chez l'animal ont montré une excrétion du clopidogrel dans le lait maternel. L'AAS est excrété en quantité limitée dans le lait maternel humain. L'allaitement devra donc être arrêté pendant le traitement par l'association clopidogrel/acide acétylsalicylique.

Fertilité

Il n'y a pas de données concernant la fertilité avec l'association clopidogrel/acide acétylsalicylique. Les études menées chez l'animal n'ont pas montré d'altération de la fertilité avec le clopidogrel. On ne sait pas si l'AAS peut altérer la fertilité.

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

L'association clopidogrel/acide acétylsalicylique 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 évaluée chez plus de 42 000 patients ayant participé aux études cliniques, dont plus de 30 000 ont été traités par clopidogrel et AAS, et plus de 9 000 traités pendant un an ou plus. Les effets indésirables notables au plan clinique ayant été observés dans quatre études majeures, l'étude CAPRIE (étude comparant le clopidogrel seul à l'AAS) et les études CURE, CLARITY et COMMIT (études comparant le clopidogrel plus AAS à l'AAS seul) sont présentés ci-après. Dans l'étude CAPRIE, la tolérance du clopidogrel 75 mg/jour a été comparable à celle de l'AAS 325 mg/jour, indépendamment de l'âge, du sexe et de la race. En plus de l'expérience au cours des études cliniques, des effets indésirables ont été spontanément rapportés.

Les saignements sont les effets indésirables les plus fréquemment rapportés dans les études cliniques et depuis la mise sur le marché, où ils ont été essentiellement rapportés au cours du premier mois de traitement.

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

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

Dans l'étude CLARITY, une augmentation globale des saignements a été observée dans le groupe clopidogrel plus AAS vs AAS seul. La fréquence des saignements majeurs était similaire entre les groupes. Ces observations étaient homogènes dans les sous-groupes de patients définis par leurs caractéristiques initiales et le type de traitement fibrinolytique ou d'héparine.

Dans l'étude COMMIT, le taux global des hémorragies majeures non cérébrales ou des hémorragies cérébrales était faible et similaire dans les deux groupes.

Tableau des effets indésirables

Les effets indésirables survenus avec le clopidogrel seul, avec l'AAS seul*, ou avec l'association de clopidogrel et d'AAS, soit pendant les études cliniques, soit rapportés spontanément, sont présentés dans le tableau ci-dessous. Leur fréquence est définie en utilisant les conventions suivantes : fréquent ($\geq 1/100$ à $<1/10$) ; peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$ à $<1/100$) ; rare ($\geq 1/10\ 000$ à $<1/1\ 000$) ; très rare ($<1/10\ 000$), fréquence indéterminée (ne peut être estimé sur la base des données disponibles). Pour chaque classe de systèmes 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, granulocytopénie, anémie, hémophilie A acquise.
Affections du système immunitaire				Choc anaphylactique*, maladie sérique, réactions anaphylactoïdes, aggravation des symptômes d'allergie alimentaire*, réactions allergiques croisées entre thiénopyridines (telles que ticlopidine, prasugrel) (voir rubrique 4.4)*
Troubles du métabolisme et de la nutrition				Hypoglycémie*, goutte* (voir rubrique 4.4)
Affections psychiatriques				Hallucinations, confusion
Affections du système nerveux		Hémorragie intracrânienne (quelques cas d'issue fatale ont été rapportés), céphalées, paresthésie, étourdissements		Troubles du goût.

Système classe- organe	Fréquent	Peu fréquent	Rare	Très rare, fréquence indéterminée
Affections oculaires		Saignement oculaire (conjonctival, intraoculaire, rétinien)		
Affections de l'oreille et du labyrinthe			Vertiges	Perte de l'audition* ou acouphènes*
Affections vasculaires	Hématome			Hémorragie grave, hémorragie d'une plaie opératoire, vascularite, hypotension
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	Épistaxis			Saignement des voies respiratoires (hémoptysie, hémorragie pulmonaire), bronchospasme, pneumopathie interstitielle, œdème pulmonaire non cardiogénique en cas d'utilisation chronique et dans le contexte d'une réaction d'hypersensibilité liée à l'acide acétylsalicylique*, pneumopathie à éosinophiles.
Affections gastro-intestinales	Hémorragie gastro-intestinale, diarrhée, douleurs abdominales, dyspepsie	Ulcère gastrique et ulcère duodénal, gastrite, vomissements, nausées, constipation, flatulence	Hémorragie rétropéritonéale	Hémorragie gastro-intestinale et rétropéritonéale avec issue fatale, pancréatite, ulcères/perforations gastroduodénaux*, colite (y compris rectocolite hémorragique ou colite lymphocytaire), symptômes digestifs hauts* tels que gastralgie (voir rubrique 4.4), stomatite. Troubles du tube digestif haut (œsophagite, ulcération

Système classe- organe	Fréquent	Peu fréquent	Rare	Très rare, fréquence indéterminée
				œsophagienne, perforation, gastrite érosive, duodénite érosive ; ulcères/perforations gastroduodénaux)* ; troubles du tube digestif bas (ulcères de l'intestin grêle [jéjunum et iléon] et du gros intestin [colon et rectum], colite et perforation intestinale)* ; symptômes gastro-intestinaux hauts* tels que gastralgie (voir rubrique 4.4) ; ces réactions gastro-intestinales liées à l'AAS peuvent ou non être associées à une hémorragie et peuvent se produire quelle que soit la dose d'acide acétylsalicylique et chez les patients avec ou sans signes d'alerte ou antécédents gastro-intestinaux graves*. Colite (y compris colite ulcéreuse ou colite lymphocytaire)
Affections hépatobiliaires				Insuffisance hépatique aiguë, atteinte hépatique, principalement hépatocellulaire*, hépatite, élévation des enzymes hépatiques*, anomalie des tests de la fonction hépatique
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Contusions	Rash, prurit, saignement cutané (purpura)		Dermatose bulleuse (syndrome de Lyell, syndrome de Stevens-Johnson, érythème

Système classe- organe	Fréquent	Peu fréquent	Rare	Très rare, fréquence indéterminée
				polymorphe), angioedème, syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse, syndrome de DRESS (rash cutané avec éosinophilie et symptômes systémiques), rash érythémateux, exfoliation cutanée, urticaire, eczéma, lichen plan.
Affections musculo- squelettiques et systémiques				Saignements musculo- squelettiques (hémarthrose), arthrite, arthralgie, myalgie
Affections du rein et des voies urinaires		Hématurie		Insuffisance rénale aiguë (en particulier chez les patients présentant déjà une insuffisance rénale, une décompensation cardiaque, un syndrome néphrétique, ou recevant un traitement concomitant par diurétiques)*, glomérulonéphrite, augmentation de la créatinine sanguine
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Saignement au point d'injection			Fièvre
Investigations		Allongement du temps de saignement, diminution du nombre de neutrophiles, diminution du nombre des plaquettes		

* Information provenant de données publiées concernant l'AAS (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

Il n'y a pas d'information disponible concernant le surdosage avec l'association clopidogrel/acide acétylsalicylique.

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

AAS : les symptômes suivants sont associés à une intoxication modérée : étourdissements, céphalées, acouphènes, confusion et symptômes gastro-intestinaux (nausées, vomissements et douleurs gastriques).

Les intoxications sévères entraînent de graves perturbations de l'équilibre acido-basique. Le premier effet est une hyperventilation menant à une alcalose respiratoire. Une acidose respiratoire survient dans un second temps, résultant d'une dépression du centre respiratoire. Une acidose métabolique survient également en raison de la présence de salicylates. Étant donné que les enfants, les nourrissons et les tout-petits sont souvent vus à un stade tardif de l'intoxication, ils ont généralement déjà atteint le stade d'acidose.

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

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

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

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

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

Mécanisme d'action

Le clopidogrel est une pro-drogue, dont l'un des métabolites est un inhibiteur de l'agrégation plaquettaire. Le clopidogrel doit être métabolisé par les enzymes du cytochrome P450 pour que soit

synthétisé le 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 P2Y₁₂ plaquettaire et l'activation du complexe GPIIb/IIIa provoquée par l'ADP, de sorte que l'agrégation plaquettaire est inhibée. En raison de 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 induite par des agonistes autres que l'ADP est également inhibée par la neutralisation de l'amplification de l'activation plaquettaire par l'ADP libérée.

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

Effets pharmacodynamiques

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

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

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

Efficacité et sécurité clinique

La tolérance et l'efficacité du clopidogrel en association à l'AAS ont été évaluées au cours de trois études menées en double aveugle chez plus de 61 900 patients : les études CURE, CLARITY et COMMIT qui ont comparé le clopidogrel plus AAS à l'AAS seul, les deux traitements étant administrés en association avec d'autres traitements standards.

L'étude CURE a inclus 12 562 patients atteints d'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 de l'ECG compatibles avec un nouvel épisode ischémique ou des taux d'enzymes cardiaques ou de troponine I ou T élevés atteignant au moins deux fois la limite supérieure de la normale. Les patients ont reçu de façon aléatoire du clopidogrel (dose de charge de 300 mg suivie de 75 mg/jour, N = 6 259) plus de l'AAS (75 à 325 mg en une prise par jour) ou de l'AAS seul (N = 6 303) (75 à 325 mg en une prise par jour) et d'autres traitements standards. Les patients ont été traités pendant une durée allant jusqu'à 1 an. Dans l'étude CURE, 823 patients (6,6 %) ont été traités de façon concomitante par des anti GPIIb/IIIa. Un traitement par héparine a été administré chez plus de 90 % des patients et le risque relatif de saignement entre les groupes clopidogrel + AAS et AAS seul n'a pas été significativement influencé par le traitement concomitant par héparine.

Le nombre de patients présentant un des composants du critère de jugement principal [décès cardiovasculaire (CV), infarctus du myocarde (IDM) ou accident vasculaire cérébral] était de 582 (9,3 %) dans le groupe traité par clopidogrel plus AAS et de 719 (11,4 %) dans le groupe traité par AAS, correspondant à une réduction du risque relatif (RRR) de 20 % (IC à 95 % : 10 % - 28 %, $p = 0,00009$) en faveur du groupe traités par clopidogrel plus AAS (RRR de 17 % chez les patients traités de façon conservatrice, de 29 % lorsqu'ils bénéficiaient d'une angioplastie coronaire transluminale percutanée (ACTP) 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 respectivement 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), au cours des intervalles de 0-1, 1-3, 3-6, 6-9 et 9-12 mois de l'étude. Ainsi, au-delà de 3 mois de traitement, le bénéfice observé dans le groupe clopidogrel plus AAS n'avait pas augmenté, alors que le risque hémorragique persistait (voir rubrique 4.4).

L'utilisation du clopidogrel dans l'étude CURE a été associée à une diminution du recours à un 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) était de 1 035 (16,5 %) dans le groupe traité par clopidogrel plus AAS et de 1 187 (18,8 %) dans le groupe traité par AAS seul, correspondant à une réduction du risque relatif de 14 % (IC à 95 % : 6 % - 21 %, $p = 0,0005$) en faveur du groupe traité par clopidogrel plus AAS. Ce bénéfice était surtout lié à la réduction statistiquement significative de l'incidence des infarctus du myocarde [287 (4,6 %) dans le groupe traité par clopidogrel plus AAS et 363 (5,8 %) dans le groupe AAS seul]. Il n'a pas été observé d'effet sur la fréquence de réhospitalisations pour angor instable.

Les résultats obtenus dans des populations de patients présentant des caractéristiques différentes (par exemple angor instable ou IDM sans onde Q, niveau de risque faible à élevé, diabète, nécessité d'une revascularisation, âge, sexe, etc.) étaient 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 par rapport 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 second co-critère de jugement principal (décès CV, IDM, accident vasculaire cérébral ou ischémie réfractaire). En outre, le profil de tolérance du clopidogrel dans ce sous-groupe de patients n'a pas soulevé de problème particulier. Par conséquent, les résultats de ce sous-groupe sont cohérents avec les résultats de l'ensemble de l'étude.

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

L'étude CLARITY a inclus 3 491 patients se présentant dans les 12 premières heures d'un IDM avec sus-décalage du segment ST et pour lesquels un traitement thrombolytique était programmé. Les patients ont reçu du clopidogrel (dose de charge de 300 mg puis 75 mg/jour, $n = 1 752$) plus AAS ou de l'AAS seul ($n = 1 739$) (150 à 325 mg en dose de charge puis 75 à 162 mg/jour), un agent fibrinolytique et, si nécessaire, 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'obstruction de l'artère responsable de l'infarctus vue à la coronarographie réalisée avant la sortie de l'hôpital, le décès, ou une récurrence d'IDM avant la coronarographie. Pour les patients n'ayant pas fait eu de coronarographie, le critère principal d'évaluation était le décès ou une récurrence d'IDM avant le jour 8 ou avant la sortie de l'hôpital. La population de patients incluait 19,7 % de femmes et 29,2 % de patients âgés de 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 pour cent (15,0 %) des patients du groupe clopidogrel plus AAS et 21,7 % des patients du groupe AAS seul ont présenté un événement du critère principal, ce qui représente une réduction du risque absolu de 6,7 % et une réduction des odds de 36 % en faveur du clopidogrel (IC à 95 % : 24-47 % ; $p < 0,001$), essentiellement due à une diminution du taux d'occlusion de l'artère responsable de l'infarctus. Ce bénéfice était homogène dans tous les sous-groupes prédéfinis, incluant l'âge et le sexe des patients, la localisation de l'infarctus et le type d'agent 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 suivant l'apparition des symptômes, associée à des anomalies à l'ECG (c'est-à-dire, sus-décalage du segment ST, sous-décalage du segment ST ou bloc de branche gauche). Les patients ont reçu du clopidogrel (75 mg/jour, $n = 22\ 961$) plus AAS (162 mg/jour), ou de l'AAS seul (162 mg/jour) ($n = 22\ 891$), pendant 28 jours ou jusqu'à leur sortie de l'hôpital. Les 2 critères principaux d'évaluation étaient les décès de toutes causes et la première survenue d'un événement du critère combiné parmi une récurrence d'infarctus, un accident vasculaire cérébral ou décès. La population de l'étude incluait 27,8 % de femmes, 58,4 % de patients âgés de 60 ans ou plus (26 % de 70 ans ou plus) et 54,5 % de patients ayant reçu un traitement fibrinolytique.

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

Population pédiatrique

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

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Clopidogrel :

Absorption

Le clopidogrel est rapidement absorbé après administration orale d'une dose unique ou de doses répétées de 75 mg/jour. Les concentrations plasmatiques maximales moyennes de clopidogrel inchangé (environ 2,2 à 2,5 ng/ml après administration orale d'une dose unique de 75 mg) sont obtenues environ 45 minutes après l'administration. Les données concernant l'élimination urinaire des métabolites du clopidogrel indiquent une absorption d'au moins 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 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 deux principales voies métaboliques : la première par le biais des estérases, conduisant à une hydrolyse en dérivé acide carboxylique inactif (85 % des métabolites circulants), et la deuxième par le biais des cytochromes P450. Le clopidogrel est d'abord transformé en un métabolite intermédiaire, le 2-oxo-clopidogrel. La deuxième étape est une transformation de ce métabolite intermédiaire 2-oxo-clopidogrel en métabolite actif, un dérivé thiol du clopidogrel. *In vitro*, cette voie métabolique passe par les CYP3A4, CYP2C19, CYP1A2 et CYP2B6. Le métabolite actif

thiol, qui a été isolé *in vitro*, se fixe rapidement et de façon irréversible aux récepteurs plaquettaires, inhibant ainsi l'agrégation plaquettaire.

La C_{max} du métabolite actif est deux fois plus élevée après une dose de charge unique de 300 mg de clopidogrel par rapport à celle observée après 4 jours de traitement à une dose d'entretien de 75 mg. 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 suivant l'administration. Après l'administration par voie orale d'une dose unique de 75 mg, 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 après administration unique et administrations répétées.

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 deux 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 d'un patient.

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 de 300 mg suivis de 75 mg/jour ou de 600 mg suivis de 150 mg/jour, chaque groupe étant traité pendant une durée de 5 jours (concentration à l'équilibre). Aucune différence importante 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 été diminuée de 63 à 71 % par rapport aux métaboliseurs rapides. Après administration de la posologie à 300 mg/75 mg, les réponses antiagrégantes ont été diminuées chez les métaboliseurs lents, avec une IAP moyenne (ADP 5 μ M) de 24 % (à 24 heures) et de 37 % (à J5). L'IAP chez les métaboliseurs rapides est de 39 % (à 24 heures) et 58 % (à J5), celle chez les métaboliseurs intermédiaires étant de 37 % (à 24 heures) et 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 des métaboliseurs lents ayant reçu la posologie à 300 mg/75 mg, et était similaire à l'IAP des autres groupes de métaboliseurs du CYP2C19 ayant reçu la posologie à 300 mg/75 mg. La posologie optimale pour cette population de patients 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 était diminuée de 28 % chez les métaboliseurs intermédiaires et de 72 % chez les métaboliseurs lents, tandis que l'IAP (ADP 5 μ M) était diminuée de 5,9 % et 21,4 % respectivement, par rapport aux métaboliseurs rapides. Les résultats de cette méta-analyse sont cohérents avec ceux de l'étude présentée ci-dessus.

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

Dans l'étude TRITON-TIMI 38 et dans 3 des études de cohorte (Collet, Sibbing, Giusti), les patients métaboliseurs intermédiaires et métaboliseurs 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 l'étude CHARISMA et dans une étude de cohorte (Simon), une augmentation du taux d'événements n'a été observée que chez les métaboliseurs lents, par rapport aux métaboliseurs rapides.

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

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

Populations particulières

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

Insuffisance rénale

Après l'administration de doses répétées de 75 mg de clopidogrel par jour chez des 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 celui observé chez les sujets sains ayant reçu 75 mg de clopidogrel par jour. De plus, la tolérance clinique a été bonne chez tous les patients.

Insuffisance hépatique

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

Race

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

Acide acétylsalicylique (AAS) :

Absorption

Après l'absorption, l'AAS contenu dans l'association clopidogrel/acide acétylsalicylique est hydrolysé en acide salicylique, avec un pic plasmatique atteint 1 heure après l'administration. L'AAS est quasiment indétectable dans le plasma 1,5 à 3 heures après l'administration.

Distribution

L'AAS est faiblement lié aux protéines plasmatiques et son volume de distribution apparent est faible (10 l). Son métabolite, l'acide salicylique, est en grande partie lié aux protéines plasmatiques, mais cette liaison est dépendante de la concentration (non linéaire). À de faibles concentrations

(<100 microgrammes/ml), environ 90 % de l'acide salicylique est lié à l'albumine. L'acide salicylique est largement distribué dans tous les tissus et les liquides de l'organisme, y compris le système nerveux central, le lait maternel, et le tissu fœtal.

Biotransformation et élimination

L'AAS dans l'association clopidogrel/acide acétylsalicylique est rapidement hydrolysé en acide salicylique dans le plasma, avec une demi-vie de 0,3 à 0,4 heure pour des doses d'AAS comprises entre 75 et 100 mg. L'acide salicylique est principalement conjugué dans le foie pour former de l'acide salicylurique, un glucuronide phénolique, un acyl-glucuronide et un certain nombre de métabolites mineurs. L'acide salicylique de l'association clopidogrel/acide acétylsalicylique a une demi-vie plasmatique d'environ 2 heures. Le métabolisme des salicylates est saturable et la clairance corporelle totale diminue aux fortes concentrations sériques en raison de la capacité limitée du foie à former l'acide salicylurique et le glucuronide phénolique. Après administration de doses toxiques (10-20 g), la demi-vie plasmatique peut augmenter jusqu'à plus de 20 heures. A de fortes doses d'AAS, l'élimination de l'acide salicylique suit une cinétique d'ordre 0 (c'est-à-dire que la vitesse d'élimination est constante, indépendamment de la concentration plasmatique), avec une demi-vie apparente de 6 heures ou plus. L'excrétion rénale de la substance active inchangée est dépendante du pH urinaire. Quand ce dernier dépasse 6,5, la clairance rénale de l'acide salicylique libre augmente de moins de 5 % à plus de 80 %. Après l'administration de doses thérapeutiques, environ 10 % de l'AAS administré sont excrétés dans l'urine sous forme d'acide salicylique, 75 % sous forme d'acide salicylurique et respectivement 10 et 5 % sous forme de glucuronide phénolique et d'acyl glucuronide.

Du fait des caractéristiques pharmacocinétiques et métaboliques des deux molécules, les interactions pharmacocinétiques cliniquement significatives sont peu probables.

5.3 Données de sécurité préclinique

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

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

Aucun effet cancérogène n'a été observé 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 diverses études de génotoxicité *in vitro* et *in vivo* et n'a pas montré d'activité génotoxique.

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

Acide acétylsalicylique : les études dose unique ont montré que la toxicité de l'AAS par voie orale est faible. Les études de toxicité de doses répétées ont montré que des posologies allant jusqu'à 200 mg/kg/jour sont bien tolérées chez le rat ; en revanche, les chiens semblent plus sensibles, probablement en raison de leur plus grande sensibilité aux effets ulcérogènes des AINS. Aucun effet

génomotoxique ou clastogène n'a été observé avec l'AAS. Bien qu'aucune étude formelle de carcinogénicité n'ait été réalisée, l'AAS est connu comme n'induisant pas de tumeur.

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

Chez l'animal, l'administration d'un inhibiteur de la synthèse de prostaglandine a mis en évidence une augmentation de la perte pré- et post-implantation et de la létalité embryofœtale. De plus, une augmentation des fréquences de diverses malformations, y compris cardiovasculaires, a été rapportée chez des animaux recevant un inhibiteur de la synthèse de prostaglandine pendant l'organogénèse.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Noyau du comprimé :

Lactose monohydraté
Cellulose microcristalline
Hydroxypropylcellulose 100 cP
Crospovidone (type A)
Acide stéarique
Croscarmellose sodique
Huile végétale hydrogénée
Laurilsulfate de sodium

Pelliculage :

Hypromellose 15 cP
Polydextrose
Dioxyde de titane (E171)
Laque d'aluminium jaune de quinoléine (E104)
Talc
Maltodextrine
Triglycérides à chaînes moyennes
Oxyde de fer jaune (E172)

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

18 mois.

Après la première ouverture du flacon : 30 jours

6.4 Précautions particulières de conservation

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

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

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Plaquettes thermoformées Aluminium + Dessicant – Aluminium. Présentations : 14, 28 et 30 comprimés pelliculés.

Flacons blancs en PEHD et bouchons verts avec sécurité enfants en polypropylène (PP) contenant un dessicant. Présentation : 30 comprimés pelliculés.

Flacons blancs en PEHD multicouche et bouchons verts avec sécurité enfants en polypropylène (PP) contenant un dessicant. Présentation : 30 comprimés pelliculés.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination

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

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

Teva Pharma B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Pays-Bas

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

EU/1/14/942/001-005

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

Date de la première autorisation :

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>.

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

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

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

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

Excipient(s) à effet notoire :

Chaque comprimé pelliculé contient 117,8 mg de lactose (sous forme de lactose monohydraté).

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé pelliculé (comprimé)

Comprimés pelliculés de couleur rose pâle à rose, oblongs. Les comprimés pelliculés ont une longueur de 14,0 mm et une largeur de 6,8 mm.

4.1 Indications thérapeutiques

Clopidogrel/Acide acétylsalicylique Teva est indiqué en prévention des événements athérotrombotiques chez l'adulte déjà traité par le clopidogrel et l'acide acétylsalicylique (AAS). Clopidogrel/Acide acétylsalicylique Teva est une association de médicaments à dose fixe pour la poursuite du traitement d'un :

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

Pour plus d'informations, voir rubrique 5.1.

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

- Adulte et sujet âgé
Clopidogrel/Acide acétylsalicylique Teva doit être administré en une prise quotidienne de 75 mg/100 mg.

Clopidogrel/Acide acétylsalicylique Teva est utilisé après un traitement initial par clopidogrel et AAS administrés séparément.

- *Chez les patients présentant un syndrome coronaire aigu sans sus-décalage du segment ST (angor instable ou infarctus du myocarde sans onde Q) : la durée optimale du traitement n'a pas été formellement établie. Les données de l'essai clinique supportent une utilisation jusqu'à 12 mois et le bénéfice maximal a été observé à 3 mois (voir rubrique 5.1). En cas d'interruption de l'association clopidogrel/acide acétylsalicylique, les patients peuvent bénéficier de la poursuite d'un antiagrégant plaquettaire.*

- Chez les patients présentant un infarctus du myocarde aigu avec sus-décalage du segment ST : le traitement doit être initié le plus tôt possible après l'apparition des symptômes et poursuivi pendant au moins quatre semaines. Le bénéfice de l'association clopidogrel et AAS au-delà de 4 semaines n'a pas été étudié dans ce contexte (voir rubrique 5.1). En cas d'interruption de l'association de clopidogrel et d'acide acétylsalicylique, les patients peuvent bénéficier de la poursuite d'un antiagrégant plaquettaire.

En cas d'oubli d'une prise :

- Moins de 12 heures après l'heure de prise habituelle : le patient doit prendre la dose oubliée immédiatement, puis prendre la dose suivante à l'heure habituelle.
- Plus de 12 heures après l'heure de prise habituelle : le patient doit prendre la dose suivante à l'heure habituelle, sans doubler la dose.
- Population pédiatrique
La tolérance et l'efficacité de l'association clopidogrel/acide acétylsalicylique chez les enfants et les adolescents de moins de 18 ans n'ont pas été établies. L'association clopidogrel/acide acétylsalicylique n'est pas recommandée dans cette population.
- Chez l'insuffisant rénal
L'association clopidogrel/acide acétylsalicylique ne doit pas être utilisée chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère (voir rubrique 4.3). L'expérience thérapeutique est limitée chez les patients présentant une insuffisance rénale légère à modérée (voir rubrique 4.4). Par conséquent, l'association clopidogrel/acide acétylsalicylique doit être utilisée avec prudence chez ces patients.
- Chez l'insuffisant hépatique
L'association clopidogrel/acide acétylsalicylique ne doit pas être utilisée chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère (voir rubrique 4.3). L'expérience thérapeutique est limitée chez les patients présentant une insuffisance hépatique modérée, susceptible d'entraîner des diathèses hémorragiques (voir rubrique 4.4). Par conséquent, l'association clopidogrel/acide acétylsalicylique doit être utilisée avec prudence chez ces patients.

Mode d'administration

Voie orale.

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

4.3 Contre-indications

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

- Hypersensibilité aux substances actives 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 gastroduodéal ou une hémorragie intracrânienne.

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

- Hypersensibilité aux anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) et syndrome associant asthme, rhinite et polypes nasaux. Patients atteints d'une mastocytose préexistante, chez qui l'utilisation de l'acide acétylsalicylique peut entraîner des réactions d'hypersensibilité sévères (y compris choc circulatoire avec bouffées vasomotrices, hypotension, tachycardie et vomissements).
- Insuffisance rénale sévère.
- Troisième trimestre de la grossesse (voir rubrique 4.6).

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Saignements et troubles hématologiques

En raison du risque de saignement et d'effets indésirables hématologiques, une Numération Formule Sanguine et/ou tout autre examen approprié doivent être rapidement envisagés chaque fois que des signes cliniques évocateurs de saignements surviennent pendant le traitement (voir rubrique 4.8). Dans la mesure où il s'agit d'une association de deux antiagrégants plaquettaires, l'association clopidogrel/acide acétylsalicylique doit être utilisée avec prudence chez les patients présentant un risque d'augmentation des saignements liés à un traumatisme, à une intervention chirurgicale ou à d'autres pathologies et chez les patients traités par d'autres AINS, y compris les inhibiteurs de la Cox-2, l'héparine, les anti GPIIb/IIIa, les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS) ou les thrombolytiques. L'apparition de tout signe de saignement, y compris de saignement occulte, doit être étroitement surveillée, en particulier pendant les premières semaines de traitement et/ou après les gestes cardiaques invasifs ou en cas de chirurgie. L'administration simultanée de l'association clopidogrel/acide acétylsalicylique et d'anticoagulants oraux n'est pas recommandée, ces associations pouvant augmenter l'intensité des saignements (voir rubrique 4.5).

Les patients doivent informer leurs médecins et leurs dentistes du traitement par l'association clopidogrel/acide acétylsalicylique avant la programmation de toute intervention chirurgicale et avant la prise d'un nouveau médicament. Lorsqu'une intervention chirurgicale non urgente est envisagée, la nécessité d'une bithérapie antiagrégante doit être réévaluée et le traitement par un seul antiagrégant plaquettaire doit être envisagé. Si le traitement antiagrégant doit être temporairement arrêté, il convient d'interrompre l'association clopidogrel/acide acétylsalicylique 7 jours avant l'intervention.

L'association clopidogrel/acide acétylsalicylique allonge le temps de saignement et doit donc être utilisée avec prudence chez les patients ayant des lésions susceptibles de saigner (en particulier gastro-intestinales et intraoculaires).

Les patients doivent également être informés que le traitement par l'association clopidogrel/acide acétylsalicylique est susceptible d'allonger le temps de saignement et qu'ils doivent signaler à leur médecin tout saignement inhabituel (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 une exposition de courte durée. 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 qui le diagnostic d'hémophilie acquise est confirmé doivent être pris en charge et traités par des spécialistes et le traitement par clopidogrel/acide acétylsalicylique doit être arrêté.

Accident ischémique transitoire récent ou accident vasculaire cérébral récent

Chez les patients ayant fait récemment un accident ischémique transitoire ou un accident vasculaire cérébral qui présentent un risque élevé de récurrences d'événements ischémiques, l'association de l'AAS et du clopidogrel a montré une augmentation des saignements majeurs. Aussi une telle association doit être envisagée avec prudence en dehors des situations cliniques dans lesquelles son bénéfice a été démontré.

Cytochrome P450 2C19 (CYP2C19)

Pharmacogénétique : chez les patients qui sont des métaboliseurs lents du CYP2C19, la quantité de métabolite actif du clopidogrel obtenu à partir de clopidogrel administré aux doses recommandées est réduite, tout comme l'effet antiagrégant plaquettaire. Il existe des tests permettant d'identifier le génotype du CYP2C19 d'un patient.

Le clopidogrel étant transformé en son 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 une liste des inhibiteurs du CYP2C19 ; voir aussi rubrique 5.2).

Réactions croisées entre thiényridines

Des réactions croisées entre thiényridines ayant été rapportées, il convient de rechercher chez les patients tout antécédent d'hypersensibilité à une autre thiényridine (telle que le clopidogrel, la ticlopidine, le 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 thrombocytopenie 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 de signes d'hypersensibilité chez les patients ayant des antécédents d'allergie aux thiényridines.

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

- Chez les patients présentant des antécédents d'asthme ou de réactions allergiques, présentant un risque accru d'hypersensibilité
- Chez les patients atteints de goutte, les concentrations d'acide urique étant augmentées par de faibles doses d'AAS
- Chez l'enfant de moins de 18 ans, chez qui un lien est possible entre AAS et syndrome de Reye. Le syndrome de Reye est une maladie très rare à l'issue parfois fatale.

Troubles gastro-intestinaux (GI)

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

Excipients

Clopidogrel/Acide acétylsalicylique Teva contient du lactose. Son utilisation est déconseillée chez les patients présentant une intolérance au galactose, un déficit en lactase de Lapp ou un syndrome de malabsorption du glucose ou du galactose (maladies héréditaires rares).

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

Anticoagulants oraux :

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

Anti GPIIb/IIIa :

L'association clopidogrel/acide acétylsalicylique doit être utilisée avec prudence chez les patients traités par anti GPIIb/IIIa (voir rubrique 4.4).

Héparine :

Dans une étude clinique réalisée chez des sujets sains, il n'a pas été nécessaire de modifier la posologie de l'héparine et l'activité de l'héparine sur la coagulation n'a pas été altérée. L'administration simultanée d'héparine n'a pas modifié l'inhibition de l'agrégation plaquettaire induite par le clopidogrel. Une interaction pharmacodynamique entre l'association clopidogrel/acide acétylsalicylique et l'héparine est possible, conduisant à une augmentation du risque de saignement. Par conséquent, leur utilisation concomitante devra être entreprise avec prudence (voir rubrique 4.4).

Thrombolytiques :

La tolérance de l'administration simultanée de clopidogrel, de thrombolytiques spécifiques ou non de la fibrine et d'héparines a été étudiée chez des patients présentant un infarctus du myocarde aigu. La fréquence des saignements cliniquement significatifs a été similaire à celle observée lors de l'administration simultanée de thrombolytiques et d'héparine avec l'AAS (voir rubrique 4.8). La tolérance de l'administration simultanée de l'association clopidogrel/acide acétylsalicylique avec d'autres thrombolytiques n'ayant pas été formellement établie, cette association doit être entreprise avec prudence (voir rubrique 4.4).

AINS :

Dans une étude clinique réalisée chez des volontaires sains, l'administration concomitante de clopidogrel et de naproxène a augmenté la fréquence des hémorragies gastro-intestinales occultes. Par conséquent, l'utilisation concomitante d'AINS, y compris les inhibiteurs de la Cox-2, n'est pas recommandée (voir rubrique 4.4).

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

Inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS) :

Les ISRS ayant une action sur l'activation plaquettaire et augmentant le risque de saignement, l'administration concomitante d'un ISRS avec le clopidogrel doit être entreprise avec prudence.

Interactions entre le clopidogrel et d'autres médicaments :

Le clopidogrel étant transformé en son 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'utilisation concomitante d'inhibiteurs puissants ou modérés du CYP2C19 doit être déconseillée (voir rubriques 4.4 et 5.2).

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

Inhibiteurs de la pompe à protons (IPP) :

L'administration de 80 mg d'oméprazole en une prise par jour, soit en même temps que le clopidogrel, soit à 12 heures d'intervalle, a diminué l'exposition au métabolite actif de 45 % (à la dose de charge) et de 40 % (à la dose d'entretien). L'inhibition de l'agrégation plaquettaire a également été diminuée, 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'utilisation concomitante d'oméprazole ou d'ésoméprazole doit être déconseillée (voir rubrique 4.4).

Des diminutions moins prononcées de l'exposition au métabolite ont été observées avec le pantoprazole ou le lansoprazole.

Les concentrations plasmatiques du métabolite actif ont été diminuées de 20 % (à la dose de charge) et de 14 % (à la dose d'entretien) lors de l'association avec 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 clopidogrel peut être administré avec le pantoprazole.

Il n'existe aucune preuve indiquant que d'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 (PK) entre le clopidogrel et d'autres médicaments administrés simultanément. Aucune interaction pharmacodynamique cliniquement significative n'a été observée 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 été influencée de manière significative par l'administration simultanée de phénobarbital ou d'œstrogènes.

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

Les données de l'étude CAPRIE indiquent que la phénytoïne et le tolbutamide, qui sont métabolisés par le CYP2C9, peuvent être co-administrés en toute sécurité avec le clopidogrel.

Interactions entre l'AAS et d'autres médicaments :

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

Uricosuriques (benzbromarone, probénécide, sulfinpyrazone) :

La prudence est recommandée car l'AAS est susceptible d'inhiber l'effet des uricosuriques par élimination compétitive de l'acide urique.

Méthotrexate :

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

Autres interactions avec l'AAS :

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

Autres interactions avec le clopidogrel et l'AAS :

Plus de 30 000 patients inclus dans des essais cliniques avec du clopidogrel et de l'AAS à des doses d'entretien inférieures ou égales à 325 mg ont reçu divers médicaments associés, incluant des diurétiques, des bêtabloquants, des IEC, des inhibiteurs calciques, des hypocholestérolémiants, des vasodilatateurs coronariens, des antidiabétiques (dont l'insuline), des antiépileptiques et des anti GPIIb/IIIa, sans signes d'interactions médicamenteuses cliniquement significatives.

En dehors des interactions médicamenteuses spécifiques décrites ci-dessus, aucune étude d'interaction entre l'association clopidogrel/acide acétylsalicylique et certains médicaments couramment utilisés chez les patients présentant une maladie athérotrombotique n'a été réalisée.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Il n'existe pas de données cliniques sur l'exposition à l'association clopidogrel/acide acétylsalicylique pendant la grossesse. L'association clopidogrel/acide acétylsalicylique ne doit pas être utilisée pendant les deux premiers trimestres de la grossesse, sauf si l'état clinique de la patiente nécessite un traitement par l'association clopidogrel/AAS.

En raison de la présence d'AAS, l'association clopidogrel/acide acétylsalicylique est contre-indiquée pendant le troisième trimestre de la grossesse.

Clopidogrel :

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

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

AAS :

Faibles doses (jusqu'à 100 mg/jour) :

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

Doses comprises entre 100 et 500 mg/jour :

L'expérience clinique concernant l'utilisation de doses comprises entre 100 et 500 mg/jour est insuffisante. Par conséquent, les recommandations fournies ci-dessous pour les doses supérieures ou égales à 500 mg/jour s'appliquent également à cette plage posologique.

Doses de 500 mg/jour et plus :

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

À partir du début du sixième mois de grossesse, tous les inhibiteurs de la synthèse de la prostaglandine peuvent exposer :

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

Allaitement

Dans l'espèce humaine, il n'existe pas de données concernant l'excrétion du clopidogrel dans le lait maternel. Les études réalisées chez l'animal ont montré une excrétion du clopidogrel dans le lait maternel. L'AAS est excrété en quantité limitée dans le lait maternel humain. L'allaitement devra donc être arrêté pendant le traitement par l'association clopidogrel/acide acétylsalicylique.

Fertilité

Il n'y a pas de données concernant la fertilité avec l'association clopidogrel/acide acétylsalicylique. Les études menées chez l'animal n'ont pas montré d'altération de la fertilité avec le clopidogrel. On ne sait pas si l'AAS peut altérer la fertilité.

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

L'association clopidogrel/acide acétylsalicylique 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 évaluée chez plus de 42 000 patients ayant participé aux études cliniques, dont plus de 30 000 ont été traités par clopidogrel et AAS, et plus de 9 000 traités pendant un an ou plus. Les effets indésirables notables au plan clinique ayant été observés dans quatre études majeures, l'étude CAPRIE (étude comparant le clopidogrel seul à l'AAS) et les études CURE, CLARITY et COMMIT (études comparant le clopidogrel plus AAS à l'AAS seul) sont présentés ci-après. Dans l'étude CAPRIE, la tolérance du clopidogrel 75 mg/jour a été comparable à celle de l'AAS 325 mg/jour, indépendamment de l'âge, du sexe et de la race. En plus de l'expérience au cours des études cliniques, des effets indésirables ont été spontanément rapportés.

Les saignements sont les effets indésirables les plus fréquemment rapportés dans les études cliniques et depuis la mise sur le marché, où ils ont été essentiellement rapportés au cours du premier mois de traitement.

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

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

Dans l'étude CLARITY, une augmentation globale des saignements a été observée dans le groupe clopidogrel plus AAS vs AAS seul. La fréquence des saignements majeurs était similaire entre les groupes. Ces observations étaient homogènes dans les sous-groupes de patients définis par leurs caractéristiques initiales et le type de traitement fibrinolytique ou d'héparine.

Dans l'étude COMMIT, le taux global des hémorragies majeures non cérébrales ou des hémorragies cérébrales était faible et similaire dans les deux groupes.

Tableau des effets indésirables

Les effets indésirables survenus avec le clopidogrel seul, avec l'AAS seul*, ou avec l'association de clopidogrel et d'AAS, soit pendant les études cliniques, soit rapportés spontanément, sont présentés dans le tableau ci-dessous. Leur fréquence est définie en utilisant les conventions suivantes : fréquent ($\geq 1/100$ à $<1/10$) ; peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$ à $<1/100$) ; rare ($\geq 1/10\ 000$ à $<1/1\ 000$) ; très rare

(<1/10 000), fréquence indéterminée (ne peut être estimé sur la base des données disponibles). Pour chaque classe de systèmes 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, granulocytopénie, anémie, hémophilie A acquise.
Affections du système immunitaire				Choc anaphylactique*, maladie sérique, réactions anaphylactoïdes, aggravation des symptômes d'allergie alimentaire*, réactions allergiques croisées entre thiényridines (telles que ticlopidine, prasugrel) (voir rubrique 4.4)*
Troubles du métabolisme et de la nutrition				Hypoglycémie*, goutte* (voir rubrique 4.4)
Affections psychiatriques				Hallucinations, confusion
Affections du système nerveux		Hémorragie intracrânienne (quelques cas d'issue fatale ont été rapportés), céphalées, paresthésie, étourdissements		Troubles du goût.
Affections oculaires		Saignement oculaire (conjonctival, intraoculaire, rétinien)		

Système classe- organe	Fréquent	Peu fréquent	Rare	Très rare, fréquence indéterminée
Affections de l'oreille et du labyrinthe			Vertiges	Perte de l'audition* ou acouphènes*
Affections vasculaires	Hématome			Hémorragie grave, hémorragie d'une plaie opératoire, vascularite, hypotension
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	Épistaxis			Saignement des voies respiratoires (hémoptysie, hémorragie pulmonaire), bronchospasme, pneumopathie interstitielle, œdème pulmonaire non cardiogénique en cas d'utilisation chronique et dans le contexte d'une réaction d'hypersensibilité liée à l'acide acétylsalicylique*, pneumopathie à éosinophiles.
Affections gastro- intestinales	Hémorragie gastro- intestinale, diarrhée, douleurs abdominales, dyspepsie	Ulcère gastrique et ulcère duodéal, gastrite, vomissements, nausées, constipation, flatulence	Hémorragie rétropéritonéale	Hémorragie gastro- intestinale et rétropéritonéale avec issue fatale, pancréatite, ulcères/perforations gastroduodénaux*, colite (y compris rectocolite hémorragique ou colite lymphocytaire), symptômes digestifs hauts* tels que gastralgie (voir rubrique 4.4), stomatite. Troubles du tube digestif haut (œsophagite, ulcération œsophagienne, perforation, gastrite érosive, duodénite érosive ; ulcères/perforations

Système classe- organe	Fréquent	Peu fréquent	Rare	Très rare, fréquence indéterminée
				gastroduodénaux)* ; troubles du tube digestif bas (ulcères de l'intestin grêle [jéjunum et iléon] et du gros intestin [colon et rectum], colite et perforation intestinale)* ; symptômes gastro-intestinaux hauts* tels que gastralgie (voir rubrique 4.4) ; ces réactions gastro-intestinales liées à l'AAS peuvent ou non être associées à une hémorragie et peuvent se produire quelle que soit la dose d'acide acétylsalicylique et chez les patients avec ou sans signes d'alerte ou antécédents gastro-intestinaux graves*. Colite (y compris colite ulcéreuse ou colite lymphocytaire)
Affections hépatobiliaires				Insuffisance hépatique aiguë, atteinte hépatique, principalement hépatocellulaire*, hépatite, élévation des enzymes hépatiques*, anomalie des tests de la fonction hépatique
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Contusions	Rash, prurit, saignement cutané (purpura)		Dermatose bulleuse (syndrome de Lyell, syndrome de Stevens-Johnson, érythème polymorphe), angioedème, syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse,

Système classe- organe	Fréquent	Peu fréquent	Rare	Très rare, fréquence indéterminée
				syndrome de DRESS (rash cutané avec éosinophilie et symptômes systémiques), rash érythémateux, exfoliation cutanée, urticaire, eczéma, lichen plan.
Affections musculo-squelettiques et systémiques				Saignements musculo-squelettiques (hémarthrose), arthrite, arthralgie, myalgie
Affections du rein et des voies urinaires		Hématurie		Insuffisance rénale aiguë (en particulier chez les patients présentant déjà une insuffisance rénale, une décompensation cardiaque, un syndrome néphrétique, ou recevant un traitement concomitant par diurétiques)*, glomérulonéphrite, augmentation de la créatinine sanguine
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Saignement au point d'injection			Fièvre
Investigations		Allongement du temps de saignement, diminution du nombre de neutrophiles, diminution du nombre des plaquettes		

* Information provenant de données publiées concernant l'AAS (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

Il n'y a pas d'information disponible concernant le surdosage avec l'association clopidogrel/acide acétylsalicylique.

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

AAS : les symptômes suivants sont associés à une intoxication modérée : étourdissements, céphalées, acouphènes, confusion et symptômes gastro-intestinaux (nausées, vomissements et douleurs gastriques).

Les intoxications sévères entraînent de graves perturbations de l'équilibre acido-basique. Le premier effet est une hyperventilation menant à une alcalose respiratoire. Une acidose respiratoire survient dans un second temps, résultant d'une dépression du centre respiratoire. Une acidose métabolique survient également en raison de la présence de salicylates. Étant donné que les enfants, les nourrissons et les tout-petits sont souvent vus à un stade tardif de l'intoxication, ils ont généralement déjà atteint le stade d'acidose.

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

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

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

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

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

Mécanisme d'action

Le clopidogrel est une pro-drogue, dont l'un des métabolites est un inhibiteur de l'agrégation plaquettaire. Le clopidogrel doit être métabolisé par les enzymes du cytochrome P450 pour que soit synthétisé le 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 P2Y₁₂ plaquettaire et l'activation du complexe GPIIb/IIIa provoquée par l'ADP, de sorte que l'agrégation plaquettaire est inhibée. En raison de 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 induite par des agonistes autres que l'ADP est également inhibée par la neutralisation de l'amplification de l'activation plaquettaire par l'ADP libérée.

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

Effets pharmacodynamiques

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

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

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

Efficacité et sécurité clinique

La tolérance et l'efficacité du clopidogrel en association à l'AAS ont été évaluées au cours de trois études menées en double aveugle chez plus de 61 900 patients : les études CURE, CLARITY et COMMIT qui ont comparé le clopidogrel plus AAS à l'AAS seul, les deux traitements étant administrés en association avec d'autres traitements standards.

L'étude CURE a inclus 12 562 patients atteints d'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 de l'ECG compatibles avec un nouvel épisode ischémique ou des taux d'enzymes cardiaques ou de troponine I ou T élevés atteignant au moins deux fois la limite supérieure de la normale. Les patients ont reçu de façon aléatoire du clopidogrel (dose de charge de 300 mg suivie de 75 mg/jour, N = 6 259) plus de l'AAS (75 à 325 mg en une prise par jour) ou de l'AAS seul (N = 6 303) (75 à 325 mg en une prise par jour) et d'autres traitements standards. Les patients ont été traités pendant une durée allant jusqu'à 1 an. Dans l'étude CURE, 823 patients (6,6 %) ont été traités de façon concomitante par des anti GPIIb/IIIa. Un traitement par héparine a été administré chez plus de 90 % des patients et le risque relatif de saignement entre les groupes clopidogrel + AAS et AAS seul n'a pas été significativement influencé par le traitement concomitant par héparine.

Le nombre de patients présentant un des composants du critère de jugement principal [décès cardiovasculaire (CV), infarctus du myocarde (IDM) ou accident vasculaire cérébral] était de 582 (9,3 %) dans le groupe traité par clopidogrel plus AAS et de 719 (11,4 %) dans le groupe traité par AAS, correspondant à une réduction du risque relatif (RRR) de 20 % (IC à 95 % : 10 % - 28 %,

p = 0,00009) en faveur du groupe traités par clopidogrel plus AAS (RRR de 17 % chez les patients traités de façon conservatrice, de 29 % lorsqu'ils bénéficiaient d'une angioplastie coronaire transluminale percutanée (ACTP) 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 respectivement 22 % (IC : 8,6, 33,4), 32 % (IC : 12,8, 46,4), 4 % (IC : - 6,9, 26,7), 6 % (IC : - 33,5, 34,3) et 14 % (IC : - 31,6, 44,2), au cours des intervalles de 0-1, 1-3, 3-6, 6-9 et 9-12 mois de l'étude. Ainsi, au-delà de 3 mois de traitement, le bénéfice observé dans le groupe clopidogrel plus AAS n'avait pas augmenté, alors que le risque hémorragique persistait (voir rubrique 4.4).

L'utilisation du clopidogrel dans l'étude CURE a été associée à une diminution du recours à un 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) était de 1 035 (16,5 %) dans le groupe traité par clopidogrel plus AAS et de 1 187 (18,8 %) dans le groupe traité par AAS seul, correspondant à une réduction du risque relatif de 14 % (IC à 95 % : 6 % - 21 %, p = 0,0005) en faveur du groupe traité par clopidogrel plus AAS. Ce bénéfice était surtout lié à la réduction statistiquement significative de l'incidence des infarctus du myocarde [287 (4,6 %) dans le groupe traité par clopidogrel plus AAS et 363 (5,8 %) dans le groupe AAS seul]. Il n'a pas été observé d'effet sur la fréquence de réhospitalisations pour angor instable.

Les résultats obtenus dans des populations de patients présentant des caractéristiques différentes (par exemple angor instable ou IDM sans onde Q, niveau de risque faible à élevé, diabète, nécessité d'une revascularisation, âge, sexe, etc.) étaient 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 par rapport 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 second co-critère de jugement principal (décès CV, IDM, accident vasculaire cérébral ou ischémie réfractaire). En outre, le profil de tolérance du clopidogrel dans ce sous-groupe de patients n'a pas soulevé de problème particulier. Par conséquent, les résultats de ce sous-groupe sont cohérents avec les résultats de l'ensemble de l'étude.

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

L'étude CLARITY a inclus 3 491 patients se présentant dans les 12 premières heures d'un IDM avec sus-décalage du segment ST et pour lesquels un traitement thrombolytique était programmé. Les patients ont reçu du clopidogrel (dose de charge de 300 mg puis 75 mg/jour, n = 1 752) plus AAS ou de l'AAS seul (n = 1 739) (150 à 325 mg en dose de charge puis 75 à 162 mg/jour), un agent fibrinolytique et, si nécessaire, 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'obstruction de l'artère responsable de l'infarctus vue à la coronarographie réalisée avant la sortie de l'hôpital, le décès, ou une récurrence d'IDM avant la coronarographie. Pour les patients n'ayant pas fait eu de coronarographie, le critère principal d'évaluation était le décès ou une récurrence d'IDM avant le jour 8 ou avant la sortie de l'hôpital. La population de patients incluait 19,7 % de femmes et 29,2 % de patients âgés de 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 pour cent (15,0 %) des patients du groupe clopidogrel plus AAS et 21,7 % des patients du groupe AAS seul ont présenté un événement du critère principal, ce qui représente une réduction du risque absolu de 6,7 % et une réduction des odds de 36 % en faveur du clopidogrel (IC à 95 % : 24-

47 % ; $p < 0,001$), essentiellement due à une diminution du taux d'occlusion de l'artère responsable de l'infarctus. Ce bénéfice était homogène dans tous les sous-groupes prédéfinis, incluant l'âge et le sexe des patients, la localisation de l'infarctus et le type d'agent 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 suivant l'apparition des symptômes, associée à des anomalies à l'ECG (c'est-à-dire, sus-décalage du segment ST, sous-décalage du segment ST ou bloc de branche gauche). Les patients ont reçu du clopidogrel (75 mg/jour, $n = 22\ 961$) plus AAS (162 mg/jour), ou de l'AAS seul (162 mg/jour) ($n = 22\ 891$), pendant 28 jours ou jusqu'à leur sortie de l'hôpital. Les 2 critères principaux d'évaluation étaient les décès de toutes causes et la première survenue d'un événement du critère combiné parmi une récurrence d'infarctus, un accident vasculaire cérébral ou décès. La population de l'étude incluait 27,8 % de femmes, 58,4 % de patients âgés de 60 ans ou plus (26 % de 70 ans ou plus) et 54,5 % de patients ayant reçu un traitement fibrinolytique.

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

Population pédiatrique

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

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Clopidogrel :

Absorption

Le clopidogrel est rapidement absorbé après administration orale d'une dose unique ou de doses répétées de 75 mg/jour. Les concentrations plasmatiques maximales moyennes de clopidogrel inchangé (environ 2,2 à 2,5 ng/ml après administration orale d'une dose unique de 75 mg) sont obtenues environ 45 minutes après l'administration. Les données concernant l'élimination urinaire des métabolites du clopidogrel indiquent une absorption d'au moins 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 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 deux principales voies métaboliques : la première par le biais des estérases, conduisant à une hydrolyse en dérivé acide carboxylique inactif (85 % des métabolites circulants), et la deuxième par le biais des cytochromes P450. Le clopidogrel est d'abord transformé en un métabolite intermédiaire, le 2-oxo-clopidogrel. La deuxième étape est une transformation de ce métabolite intermédiaire 2-oxo-clopidogrel en métabolite actif, un dérivé thiol du clopidogrel. *In vitro*, cette voie métabolique passe par les CYP3A4, CYP2C19, CYP1A2 et CYP2B6. Le métabolite actif thiol, qui a été isolé *in vitro*, se fixe rapidement et de façon irréversible aux récepteurs plaquettaires, inhibant ainsi l'agrégation plaquettaire.

La C_{\max} du métabolite actif est deux fois plus élevée après une dose de charge unique de 300 mg de clopidogrel par rapport à celle observée après 4 jours de traitement à une dose d'entretien de 75 mg. 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 suivant l'administration. Après l'administration par voie orale d'une dose unique de 75 mg, 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 après administration unique et administrations répétées.

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 deux 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 d'un patient.

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 de 300 mg suivis de 75 mg/jour ou de 600 mg suivis de 150 mg/jour, chaque groupe étant traité pendant une durée de 5 jours (concentration à l'équilibre). Aucune différence importante 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 été diminuée de 63 à 71 % par rapport aux métaboliseurs rapides. Après administration de la posologie à 300 mg/75 mg, les réponses antiagrégantes ont été diminuées chez les métaboliseurs lents, avec une IAP moyenne (ADP 5 μM) de 24 % (à 24 heures) et de 37 % (à J5). L'IAP chez les métaboliseurs rapides est de 39 % (à 24 heures) et 58 % (à J5), celle chez les métaboliseurs intermédiaires étant de 37 % (à 24 heures) et 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 des métaboliseurs lents ayant reçu la posologie à 300 mg/75 mg, et était similaire à l'IAP des autres groupes de métaboliseurs du CYP2C19 ayant reçu la posologie à 300 mg/75 mg. La posologie optimale pour cette population de patients 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 était diminuée de 28 % chez les métaboliseurs intermédiaires et de 72 % chez les métaboliseurs lents, tandis que l'IAP (ADP 5 μM) était diminuée de 5,9 % et 21,4 % respectivement, par rapport aux métaboliseurs rapides. Les résultats de cette méta-analyse sont cohérents avec ceux de l'étude présentée ci-dessus.

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

Dans l'étude TRITON-TIMI 38 et dans 3 des études de cohorte (Collet, Sibbing, Giusti), les patients métaboliseurs intermédiaires et métaboliseurs 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 l'étude CHARISMA et dans une étude de cohorte (Simon), une augmentation du taux d'événements n'a été observée que chez les métaboliseurs lents, par rapport aux métaboliseurs rapides.

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

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

Populations particulières

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

Insuffisance rénale

Après l'administration de doses répétées de 75 mg de clopidogrel par jour chez des 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 celui observé chez les sujets sains ayant reçu 75 mg de clopidogrel par jour. De plus, la tolérance clinique a été bonne chez tous les patients.

Insuffisance hépatique

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

Race

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

Acide acétylsalicylique (AAS) :

Absorption

Après l'absorption, l'AAS contenu dans l'association clopidogrel/acide acétylsalicylique est hydrolysé en acide salicylique, avec un pic plasmatique atteint 1 heure après l'administration. L'AAS est quasiment indétectable dans le plasma 1,5 à 3 heures après l'administration.

Distribution

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

Biotransformation et élimination

L'AAS dans l'association clopidogrel/acide acétylsalicylique est rapidement hydrolysé en acide salicylique dans le plasma, avec une demi-vie de 0,3 à 0,4 heure pour des doses d'AAS comprises entre 75 et 100 mg. L'acide salicylique est principalement conjugué dans le foie pour former de l'acide salicylurique, un glucuronide phénolique, un acyl-glucuronide et un certain nombre de métabolites mineurs. L'acide salicylique de l'association clopidogrel/acide acétylsalicylique a une demi-vie plasmatique d'environ 2 heures. Le métabolisme des salicylates est saturable et la clairance corporelle totale diminue aux fortes concentrations sériques en raison de la capacité limitée du foie à former l'acide salicylurique et le glucuronide phénolique. Après administration de doses toxiques (10-20 g), la demi-vie plasmatique peut augmenter jusqu'à plus de 20 heures. A de fortes doses d'AAS, l'élimination de l'acide salicylique suit une cinétique d'ordre 0 (c'est-à-dire que la vitesse d'élimination est constante, indépendamment de la concentration plasmatique), avec une demi-vie apparente de 6 heures ou plus. L'excrétion rénale de la substance active inchangée est dépendante du pH urinaire. Quand ce dernier dépasse 6,5, la clairance rénale de l'acide salicylique libre augmente de moins de 5 % à plus de 80 %. Après l'administration de doses thérapeutiques, environ 10 % de l'AAS administré sont excrétés dans l'urine sous forme d'acide salicylique, 75 % sous forme d'acide salicylurique et respectivement 10 et 5 % sous forme de glucuronide phénolique et d'acyl glucuronide.

Du fait des caractéristiques pharmacocinétiques et métaboliques des deux molécules, les interactions pharmacocinétiques cliniquement significatives sont peu probables.

5.3 Données de sécurité préclinique

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

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

Aucun effet cancérogène n'a été observé 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 diverses études de génotoxicité *in vitro* et *in vivo* et n'a pas montré d'activité génotoxique.

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

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

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

Chez l'animal, l'administration d'un inhibiteur de la synthèse de prostaglandine a mis en évidence une augmentation de la perte pré- et post-implantation et de la létalité embryofœtale. De plus, une augmentation des fréquences de diverses malformations, y compris cardiovasculaires, a été rapportée chez des animaux recevant un inhibiteur de la synthèse de prostaglandine pendant l'organogénèse.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Noyau du comprimé :

Lactose monohydraté
Cellulose microcristalline
Hydroxypropylcellulose 100 cP
Crospovidone (type A)
Acide stéarique
Croscarmellose sodique
Huile végétale hydrogénée
Laurilsulfate de sodium

Pelliculage :

Hypromellose 15 cP
Polydextrose
Dioxyde de titane (E171)
Talc
Maltodextrine
Triglycérides à chaînes moyennes
Oxyde de fer jaune (E172)
Cochenille (E120)
Oxyde de fer rouge (E172)

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

18 mois.

Après la première ouverture du flacon : 30 jours

6.4 Précautions particulières de conservation

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

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

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Plaquettes thermoformées Aluminium + Dessicant – Aluminium. Présentations : 10, 14, 28, 30, 50, 90 et 100 comprimés pelliculés.

Flacons blancs en PEHD et bouchons verts avec sécurité enfants en polypropylène (PP) contenant un dessicant. Présentation : 30 comprimés pelliculés.

Flacons blancs en PEHD multicouche et bouchons verts avec sécurité enfants en polypropylène (PP) contenant un dessicant. Présentation : 30 comprimés pelliculés.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination

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

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

Teva Pharma B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Pays-Bas

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

EU/1/14/942/006-014

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

Date de la première autorisation :

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>.

Ce médicament n'est plus autorisé

ANNEXE II

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

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

Nom et adresse du (des) fabricant(s) responsable(s) de la libération des lots

Merckle GmbH
Ludwig-Merckle-Strasse 3
D-89143 Blaubeuren-Weiler
Allemagne

Pliva Croatia Ltd
Prilaz baruna Filipovica 25
10 000 Zagreb
Croatie

TEVA Czech Industries s.r.o.
Ostravská 29, č.p. 305, Opava - Komárov,
747 70,
République Tchèque

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

Teva Operations Poland Sp. z o.o.
ul. Mogilska 80.
31-546, Krakow
Pologne

Teva Pharma B.V.
Swensweg 5
NL-2031 GA Haarlem
Pays-Bas

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

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

B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION

Médicament soumis à prescription médicale.

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

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

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché soumettra des rapports périodiques actualisés de sécurité pour ce produit conformément aux exigences définies dans la liste des dates de référence pour

l'Union (liste EURD) prévue à l'article 107 quater, paragraphe 7, de la directive 2001/83/CE et publiée sur le portail web européen des médicaments.

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

- **Plan de gestion des risques (PGR)**

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

Un PGR actualisé doit être soumis:

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

Lorsque les dates de soumission d'un PSUR coïncident avec l'actualisation d'un PGR, les deux documents doivent être soumis en même temps.

Ce médicament n'est plus autorisé

Ce médicament n'est plus autorisé

ANNEXE III
ÉTIQUETAGE ET NOTICE

A. ÉTIQUETAGE

Ce médicament n'est plus autorisé

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR

BOITE pour les plaquettes thermoformées

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

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

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

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

3. LISTE DES EXCIPIENTS

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

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Comprimé pelliculé

14 comprimés pelliculés
28 comprimés pelliculés
30 comprimés pelliculés

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.
Voie orale

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT 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

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

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

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

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

Teva Pharma B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Pays-Bas

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

EU/1/14/942/001-003

13. NUMÉRO DE LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

Médicament soumis à prescription médicale

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Clopidogrel/Acide acétylsalicylique Teva 75 mg/75 mg

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

PLAQUETTE THERMOFORMÉE

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Clopidogrel/Acide acétylsalicylique Teva 75 mg/75 mg comprimés
Clopidogrel/Acide acétylsalicylique

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

Teva Pharma B.V.

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP

4. NUMÉRO DE LOT

Lot

5. AUTRES

Ce médicament n'est plus autorisé

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR

BOITE pour les flacons

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

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

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

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

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Contient du lactose. Voir la notice pour des informations complémentaires.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Comprimé pelliculé

30 comprimés pelliculés

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.
Voie orale

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT 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

Après première ouverture du flacon : utiliser dans les 30 jours.

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

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

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

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

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

Teva Pharma B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Pays-Bas

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

EU/1/14/942/004-005

13. NUMÉRO DE LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

Médicament soumis à prescription médicale

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Clopidogrel/Acide acétylsalicylique Teva 75 mg/75 mg

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LE CONDITIONNEMENT PRIMAIRE
ÉTIQUETTE DE FLACON**

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

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

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

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

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Contient du lactose. Voir la notice pour des informations complémentaires.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Comprimé pelliculé

30 comprimés pelliculés

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.
Voie orale

**6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT 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

Après première ouverture du flacon : utiliser dans les 30 jours.

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

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

À conserver dans l'emballage d'origine à l'abri de la lumière et 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

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

EU/1/14/942/004-005

13. NUMÉRO DE LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Ce médicament n'est plus autorisé

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR

BOITE pour les plaquettes thermoformées

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

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

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

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

3. LISTE DES EXCIPIENTS

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

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Comprimé pelliculé

10 comprimés pelliculés
14 comprimés pelliculés
28 comprimés pelliculés
30 comprimés pelliculés
50 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 INDIQUANT 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

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

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

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

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

Teva Pharma B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Pays-Bas

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

EU/1/14/942/006-012

13. NUMÉRO DE LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

Médicament soumis à prescription médicale

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

Clopidogrel/Acide acétylsalicylique Teva 75 mg/100 mg

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

PLAQUETTE THERMOFORMÉE

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Clopidogrel/Acide acétylsalicylique Teva 75 mg/100 mg comprimés
Clopidogrel/Acide acétylsalicylique

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

Teva Pharma B.V.

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP

4. NUMÉRO DE LOT

Lot

5. AUTRES

Ce médicament n'est plus autorisé

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR

BOITE pour les flacons

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

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

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

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

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Contient du lactose. Voir la notice pour des informations complémentaires.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Comprimé pelliculé

30 comprimés pelliculés

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.
Voie orale

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT 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

Après première ouverture du flacon : utiliser dans les 30 jours.

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

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

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

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

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

Teva Pharma B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Pays-Bas

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

EU/1/14/942/013-014

13. NUMÉRO DE LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

Médicament soumis à prescription médicale

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Clopidogrel/Acide acétylsalicylique Teva 75 mg/100 mg

MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LE CONDITIONNEMENT PRIMAIRE
ÉTIQUETTE DE FLACON

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

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

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

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

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Contient du lactose. Voir la notice pour des informations complémentaires.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Comprimé pelliculé

30 comprimés pelliculés

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.
Voie orale

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT 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

Après première ouverture du flacon : utiliser dans les 30 jours.

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

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

À conserver dans l'emballage d'origine à l'abri de la lumière et 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

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

EU/1/14/942/013-014

13. NUMÉRO DE LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Ce médicament n'est plus autorisé

B. NOTICE

Ce médicament n'est plus autorisé

Notice : Information de l'utilisateur

Clopidogrel/Acide acétylsalicylique Teva 75 mg/75 mg comprimés pelliculés clopidogrel/acide acétylsalicylique

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

- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin ou votre pharmacien.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez pas à d'autres personnes. Il pourrait leur être nocif, même si les signes de leur maladie sont identiques aux vôtres.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou 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/Acide acétylsalicylique Teva et dans quel cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre Clopidogrel/Acide acétylsalicylique Teva
3. Comment prendre Clopidogrel/Acide acétylsalicylique Teva
4. Quels sont les effets indésirables éventuels
5. Comment conserver Clopidogrel/Acide acétylsalicylique Teva
6. Contenu de l'emballage et autres informations

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

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

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

On vous a prescrit Clopidogrel/Acide acétylsalicylique Teva à la place de deux médicaments, le clopidogrel et l'acide acétylsalicylique (AAS), pour empêcher la formation de caillots sanguins, parce que vous avez eu une douleur thoracique grave connue sous le nom d'« angor instable » ou de crise cardiaque (infarctus du myocarde). Il se peut que dans le cadre de votre traitement, votre médecin ait posé un stent dans l'artère bouchée ou rétrécie afin de rétablir une circulation sanguine efficace.

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

Ne prenez jamais Clopidogrel/Acide acétylsalicylique Teva :

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

- Si vous avez une maladie actuellement responsable de saignements, telle qu'un ulcère de l'estomac ou une hémorragie dans le cerveau.
- Si vous souffrez d'une maladie grave du foie.
- Si vous souffrez d'une maladie grave des reins.
- Si vous êtes au dernier trimestre de grossesse.

Avertissements et précautions

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

- Si vous avez un risque hémorragique, tel que :
 - une maladie qui vous expose à un risque de saignement interne (comme un ulcère de l'estomac).
 - une affection du sang favorisant les hémorragies internes (saignement au sein de tissus, d'organes ou d'articulations).
 - une blessure grave récente.
 - une intervention chirurgicale récente (y compris dentaire).
 - une intervention chirurgicale (y compris dentaire) planifiée 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 avez une maladie des reins ou du foie.
- Si vous avez des antécédents d'asthme ou de réactions allergiques, y compris d'allergie à tout médicament utilisé pour traiter votre maladie.
- Si vous souffrez de goutte.

Pendant la prise de Clopidogrel/Acide acétylsalicylique Teva :

- Vous devez avvertir votre médecin
 - si une intervention chirurgicale (y compris dentaire) est programmée.
 - si vous souffrez de douleurs à l'estomac ou de douleurs abdominales, ou si vous avez des saignements dans l'estomac ou les intestins (selles rouges ou noires).
- Vous devez également **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 de petites têtes d'épingles rouges, accompagnés ou non d'une fatigue extrême inexplicquée, une confusion, un 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 prendre plus de temps que d'habitude. Cela est lié au mode d'action de votre médicament, qui empêche la formation de caillots sanguins. Dans le cas des 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 **contacter 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

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

Autres médicaments et Clopidogrel/Acide acétylsalicylique Teva

Informez votre médecin ou votre pharmacien si vous prenez, avez récemment pris ou pourriez prendre tout autre médicament, même s'il s'agit d'un médicament obtenu sans ordonnance. Certains médicaments peuvent exercer une influence sur l'utilisation de Clopidogrel/Acide acétylsalicylique Teva, ou vice-versa.

Vous devez informer spécifiquement votre médecin si vous prenez

- des anticoagulants oraux, qui sont des médicaments utilisés pour diminuer la coagulation du sang,
- de l'acide acétylsalicylique ou un autre anti-inflammatoire non stéroïdien, médicaments utilisés habituellement pour traiter la douleur et/ou les maladies inflammatoires des muscles ou des articulations,
- de l'héparine ou tout autre médicament injectable utilisé pour diminuer la coagulation du sang,
- de l'oméprazole, de l'ésoméprazole ou de la cimétidine, médicaments utilisés pour traiter les maux d'estomac,
- du méthotrexate, un médicament utilisé pour traiter une maladie grave des articulations (la polyarthrite rhumatoïde) ou une maladie de la peau (le psoriasis),
- du probénécide, de la benzbromarone ou de la sulfapyrazone, qui sont des médicaments utilisés dans le traitement de la goutte,
- du fluconazole, du voriconazole, de la ciprofloxacine ou du chloramphénicol, qui sont des médicaments utilisés dans le traitement d'infections bactériennes ou fongiques,
- de la fluoxétine, de la fluvoxamine ou du moclobémide, qui sont des médicaments utilisés dans le traitement de la dépression,
- de la carbamazépine ou de l'oxcarbazépine, qui sont des médicaments utilisés pour le traitement de certaines formes d'épilepsie,
- de la ticlopidine, un autre antiagrégant plaquettaire.

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

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

Grossesse et allaitement

Ne prenez **PAS** Clopidogrel/Acide acétylsalicylique Teva pendant le troisième trimestre de la grossesse.

Il est préférable de ne pas prendre ce médicament pendant les premier et deuxième trimestres de la grossesse.

Si vous êtes enceinte ou si vous pensez être enceinte, vous devez en informer votre médecin ou pharmacien avant de prendre Clopidogrel/Acide acétylsalicylique Teva. Si vous débutez une grossesse pendant le traitement par Clopidogrel/Acide acétylsalicylique Teva, **consultez immédiatement votre médecin** car il est recommandé de ne pas prendre Clopidogrel/Acide acétylsalicylique Teva pendant la grossesse.

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

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

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

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Clopidogrel/Acide acétylsalicylique Teva ne devrait pas modifier votre aptitude à conduire des véhicules ou à utiliser des machines.

Clopidogrel/Acide acétylsalicylique Teva contient du lactose

Si vous avez été informé(e) par votre médecin que vous présentez une intolérance à certains sucres (par exemple, le lactose), contactez votre médecin avant de prendre ce médicament.

3. Comment prendre Clopidogrel/Acide acétylsalicylique Teva

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

La dose recommandée est d'un comprimé de Clopidogrel/Acide acétylsalicylique Teva par jour, à prendre par voie orale avec un verre d'eau, pendant ou en dehors des repas.

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

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

Si vous avez pris plus de Clopidogrel/Acide acétylsalicylique Teva que vous n'auriez dû
Contactez votre médecin ou le service d'urgences de l'hôpital le plus proche immédiatement, en raison du risque de saignement.

Si vous oubliez de prendre Clopidogrel/Acide acétylsalicylique Teva

Si vous oubliez de prendre une dose de Clopidogrel/Acide acétylsalicylique Teva, mais si vous vous en apercevez dans les 12 heures suivant l'heure de prise normale, prenez votre comprimé immédiatement et prenez le comprimé suivant à l'heure habituelle.

Si vous vous en apercevez plus de 12 heures après l'heure de prise normale, prenez simplement la dose suivante à l'heure habituelle. Ne prenez pas de dose double pour compenser le comprimé que vous avez oublié de prendre.

Si vous arrêtez de prendre Clopidogrel/Acide acétylsalicylique Teva

N'arrêtez pas le traitement sans l'accord de votre médecin. Contactez votre médecin ou votre pharmacien avant d'arrêter votre traitement.

Si votre médecin vous a demandé de suspendre le traitement, demandez-lui à quel moment vous devez le reprendre.

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 extrême, qui pourraient être dus à de rares diminutions de certaines cellules sanguines.
- signes de problèmes hépatiques, tels qu'un jaunissement de la peau et/ou des yeux (jaunisse), associés 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 que des éruptions ou démangeaisons cutanées, décollement de la peau. Ces effets peuvent être les signes d'une réaction allergique.

Les effets indésirables les plus fréquemment observés avec Clopidogrel/Acide acétylsalicylique Teva sont les saignements. Les saignements peuvent survenir sous la forme de saignements gastriques ou intestinaux, d'ecchymoses, d'hématomes (saignement inhabituel ou contusions sous la peau), de saignements de nez, de 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 pendant le traitement par Clopidogrel/Acide acétylsalicylique Teva

Si vous vous coupez ou vous blessez, l'arrêt du saignement peut prendre plus de temps que d'habitude. Cela 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, lorsque au cours du rasage), vous ne devriez généralement rien constater d'anormal. Cependant, si ce saignement vous préoccupe, **vous devez contacter votre médecin immédiatement** (voir rubrique 2 « Avertissements et précautions »).

Les autres effets indésirables comprennent :

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

- diarrhée
- douleurs abdominales
- indigestion ou brûlures d'estomac

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

- maux de tête
- ulcère de l'estomac
- vomissements
- nausées
- constipation
- excès de gaz dans l'estomac ou les intestins
- éruptions cutanées
- démangeaisons
- états vertigineux
- sensation de fourmillement et engourdissement.

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

- vertiges.

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

- jaunisse
- brûlures d'estomac et/ou de l'œsophage
- douleurs abdominales sévères avec ou sans douleurs dans le dos
- fièvre
- difficultés respiratoires parfois associées à une toux
- réactions allergiques généralisées (par exemple, sensation de chaleur généralisée avec inconfort survenant de façon soudaine et pouvant aller jusqu'à un évanouissement)
- gonflement dans la bouche
- décollement de la peau
- allergie cutanée
- inflammation de la muqueuse buccale (stomatite)
- baisse de tension
- confusion
- hallucinations
- douleurs articulaires
- douleurs musculaires
- changement du goût des aliments
- inflammation des petits vaisseaux.

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

- perforation d'ulcère
- bourdonnements d'oreille
- perte de l'audition
- réactions allergiques soudaines pouvant mettre en danger la vie du patient

- maladie des reins
- faible taux de sucre dans le sang
- goutte (articulations douloureuses et enflées en raison de la présence de cristaux d'acide urique)
- aggravation d'allergies alimentaires.

De plus, il est possible que votre médecin identifie des modifications des résultats de vos analyses de sang ou d'urine.

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/Acide acétylsalicylique Teva

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

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

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

Ne jetez aucun médicament au tout-à-l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien d'éliminer les médicaments que vous n'utilisez plus. Ces mesures contribueront à protéger l'environnement.

6. Contenu de l'emballage et autres informations

Ce que contient Clopidogrel/Acide acétylsalicylique Teva

- Les substances actives sont le clopidogrel et l'acide acétylsalicylique. Chaque comprimé contient 75 mg de clopidogrel (sous forme d'hydrogène sulfate) et 75 mg d'acide acétylsalicylique.
- Les autres composants sont :
 - Noyau du comprimé : lactose monohydraté, cellulose microcristalline, hydroxypropylcellulose 100 cP, crospovidone (type A), acide stéarique, croscarmellose sodique, huile végétale hydrogénée et laurilsulfate de sodium.
 - Pelliculage : hypromellose, polydextrose, dioxyde de titane (E171), laque d'aluminium jaune de quinoléine (E104), talc, maltodextrine, triglycérides à chaînes moyennes et oxyde de fer jaune (E172).

Qu'est-ce que Clopidogrel/Acide acétylsalicylique Teva et contenu de l'emballage extérieur

Clopidogrel/Acide acétylsalicylique Teva 75 mg/75 mg comprimés pelliculés se présente sous la forme de comprimés pelliculés jaunes oblongs. Les comprimés ont une longueur de 14,0 mm et une largeur de 6,8 mm.

Clopidogrel/Acide acétylsalicylique Teva comprimés pelliculés est présenté en plaquettes thermoformées de 14, 28 et 30 comprimés pelliculés ou en flacons de 30 comprimés pelliculés.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché et fabricant

Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché :

Teva Pharma B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Pays-Bas

Fabricants :

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

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

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

Teva Czech Industries s.r.o.
Ostravska 29, c.p. 305
74770 Opava-Komarov
République tchèque

Teva Operations Poland Sp. z.o.o.
ul. Mogilska 80
31-546 Krakow
Pologne

Merckle GmbH
Ludwig-Merckle-Straße 3
89143 Blaubeuren
Allemagne

Pliva Croatia Ltd
Prilaz baruna Filipovica 25
10 000 Zagreb
Croatie

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
Tél/Tel: +32 3 820 73 73

Lietuva

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

България

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

Teva GmbH
Tel: +49 731 402 08

Eesti

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

Ελλάδα

Teva Ελλάς Α.Ε.
Τηλ: +30 210 72 79 099

España

Teva Pharma S.L.U.
Tel: +34 91 387 32 80

France

Teva Santé
Tél: +33 1 55 91 7800

Hrvatska

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

Ireland

Teva Pharmaceuticals Ireland
Tel: +353 51 321 740

Ísland

ratiopharm Oy
Sími: +358 20 180 5900

Italia

Teva Italia S.r.l.
Tel: +39 028 917 981

Κύπρος

Teva Ελλάς Α.Ε.
Τηλ: +30 210 72 79 099

Latvija

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

Teva Pharmaceuticals Ireland
Tel: +353 51 321740

Nederland

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

Norge

Teva Norway AS
Tlf: +47 6677 55 90

Österreich

ratiopharm Arzneimittel Vertriebs GmbH
Tel: +43 1 97007 0

Polska

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

Portugal

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

România

Teva Pharmaceuticals S.R.L
Tel: +4021 230 6524

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

ratiopharm Oy
Puh/Tel: +358 20 180 5900

Sverige

Teva Sweden AB
Tel: +46 42 12 11 00

United Kingdom

Teva UK Limited
Tel: +44 1977 628 500

La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est <MM/AAAA>

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

Ce médicament n'est plus autorisé

Notice : Information de l'utilisateur

Clopidogrel/Acide acétylsalicylique Teva 75 mg/100 mg comprimés pelliculés clopidogrel/acide acétylsalicylique

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

- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin ou votre pharmacien.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez pas à d'autres personnes. Il pourrait leur être nocif, même si les signes de leur maladie sont identiques aux vôtres.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou 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/Acide acétylsalicylique Teva et dans quel cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre Clopidogrel/Acide acétylsalicylique Teva
3. Comment prendre Clopidogrel/Acide acétylsalicylique Teva
4. Quels sont les effets indésirables éventuels
5. Comment conserver Clopidogrel/Acide acétylsalicylique Teva
6. Contenu de l'emballage et autres informations

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

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

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

On vous a prescrit Clopidogrel/Acide acétylsalicylique Teva à la place de deux médicaments, le clopidogrel et l'acide acétylsalicylique (AAS), pour empêcher la formation de caillots sanguins, parce que vous avez eu une douleur thoracique grave connue sous le nom d'« angor instable » ou de crise cardiaque (infarctus du myocarde). Il se peut que dans le cadre de votre traitement, votre médecin ait posé un stent dans l'artère bouchée ou rétrécie afin de rétablir une circulation sanguine efficace.

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

Ne prenez jamais Clopidogrel/Acide acétylsalicylique Teva :

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

- Si vous avez une maladie actuellement responsable de saignements, telle qu'un ulcère de l'estomac ou une hémorragie dans le cerveau.
- Si vous souffrez d'une maladie grave du foie.
- Si vous souffrez d'une maladie grave des reins.
- Si vous êtes au dernier trimestre de grossesse.

Avertissements et précautions

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

- Si vous avez un risque hémorragique, tel que :
 - une maladie qui vous expose à un risque de saignement interne (comme un ulcère de l'estomac).
 - une affection du sang favorisant les hémorragies internes (saignement au sein de tissus, d'organes ou d'articulations).
 - une blessure grave récente.
 - une intervention chirurgicale récente (y compris dentaire).
 - une intervention chirurgicale (y compris dentaire) planifiée 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 avez une maladie des reins ou du foie.
- Si vous avez des antécédents d'asthme ou de réactions allergiques, y compris d'allergie à tout médicament utilisé pour traiter votre maladie.
- Si vous souffrez de goutte.

Pendant la prise de Clopidogrel/Acide acétylsalicylique Teva :

- Vous devez avvertir votre médecin
 - si une intervention chirurgicale (y compris dentaire) est programmée.
 - si vous souffrez de douleurs à l'estomac ou de douleurs abdominales, ou si vous avez des saignements dans l'estomac ou les intestins (selles rouges ou noires).
- Vous devez également **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 de petites têtes d'épingles rouges, accompagnés ou non d'une fatigue extrême inexplicquée, une confusion, un 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 prendre plus de temps que d'habitude. Cela est lié au mode d'action de votre médicament, qui empêche la formation de caillots sanguins. Dans le cas des 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 **contacter 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

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

Autres médicaments et Clopidogrel/Acide acétylsalicylique Teva

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

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

Vous devez informer spécifiquement votre médecin si vous prenez

- des anticoagulants oraux, qui sont des médicaments utilisés pour diminuer la coagulation du sang,
- de l'acide acétylsalicylique ou un autre anti-inflammatoire non stéroïdien, médicaments utilisés habituellement pour traiter la douleur et/ou les maladies inflammatoires des muscles ou des articulations,
- de l'héparine ou tout autre médicament injectable utilisé pour diminuer la coagulation du sang,
- de l'oméprazole, de l'ésooméprazole ou de la cimétidine, médicaments utilisés pour traiter les maux d'estomac,
- du méthotrexate, un médicament utilisé pour traiter une maladie grave des articulations (la polyarthrite rhumatoïde) ou une maladie de la peau (le psoriasis),
- du probénécide, de la benzbromarone ou de la sulfapyrazone, qui sont des médicaments utilisés dans le traitement de la goutte,
- du fluconazole, du voriconazole, de la ciprofloxacine ou du chloramphénicol, qui sont des médicaments utilisés dans le traitement d'infections bactériennes ou fongiques,
- de la fluoxétine, de la fluvoxamine ou du moclobémide, qui sont des médicaments utilisés dans le traitement de la dépression,
- de la carbamazépine ou de l'oxcarbazépine, qui sont des médicaments utilisés pour le traitement de certaines formes d'épilepsie,
- de la ticlopidine, un autre antiagrégant plaquettaire.

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

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

Grossesse et allaitement

Ne prenez **PAS** Clopidogrel/Acide acétylsalicylique Teva pendant le troisième trimestre de la grossesse.

Il est préférable de ne pas prendre ce médicament pendant les premier et deuxième trimestres de la grossesse.

Si vous êtes enceinte ou si vous pensez être enceinte, vous devez en informer votre médecin ou pharmacien avant de prendre Clopidogrel/Acide acétylsalicylique Teva. Si vous débutez une grossesse pendant le traitement par Clopidogrel/Acide acétylsalicylique Teva, **consultez immédiatement votre médecin** car il est recommandé de ne pas prendre Clopidogrel/Acide acétylsalicylique Teva pendant la grossesse.

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

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

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

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Clopidogrel/Acide acétylsalicylique Teva ne devrait pas modifier votre aptitude à conduire des véhicules ou à utiliser des machines.

Clopidogrel/Acide acétylsalicylique Teva contient du lactose

Si vous avez été informé(e) par votre médecin que vous présentez une intolérance à certains sucres (par exemple, le lactose), contactez votre médecin avant de prendre ce médicament.

3. Comment prendre Clopidogrel/Acide acétylsalicylique Teva

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

La dose recommandée est d'un comprimé de Clopidogrel/Acide acétylsalicylique Teva par jour, à prendre par voie orale avec un verre d'eau, pendant ou en dehors des repas.

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

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

Si vous avez pris plus de Clopidogrel/Acide acétylsalicylique Teva que vous n'auriez dû
Contactez votre médecin ou le service d'urgences de l'hôpital le plus proche immédiatement, en raison du risque de saignement.

Si vous oubliez de prendre Clopidogrel/Acide acétylsalicylique Teva

Si vous oubliez de prendre une dose de Clopidogrel/Acide acétylsalicylique Teva, mais si vous vous en apercevez dans les 12 heures suivant l'heure de prise normale, prenez votre comprimé immédiatement et prenez le comprimé suivant à l'heure habituelle.

Si vous vous en apercevez plus de 12 heures après l'heure de prise normale, prenez simplement la dose suivante à l'heure habituelle. Ne prenez pas de dose double pour compenser le comprimé que vous avez oublié de prendre.

Si vous arrêtez de prendre Clopidogrel/Acide acétylsalicylique Teva

N'arrêtez pas le traitement sans l'accord de votre médecin. Contactez votre médecin ou votre pharmacien avant d'arrêter votre traitement.

Si votre médecin vous a demandé de suspendre le traitement, demandez-lui à quel moment vous devez le reprendre.

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 extrême, qui pourraient être dus à de rares diminutions de certaines cellules sanguines.
- signes de problèmes hépatiques, tels qu'un jaunissement de la peau et/ou des yeux (jaunisse), associés 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 que des éruptions ou démangeaisons cutanées, décollement de la peau. Ces effets peuvent être les signes d'une réaction allergique.

Les effets indésirables les plus fréquemment observés avec Clopidogrel/Acide acétylsalicylique Teva sont les saignements. Les saignements peuvent survenir sous la forme de saignements gastriques ou intestinaux, d'ecchymoses, d'hématomes (saignement inhabituel ou contusions sous la peau), de saignements de nez, de 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 pendant le traitement par Clopidogrel/Acide acétylsalicylique Teva

Si vous vous coupez ou vous blessez, l'arrêt du saignement peut prendre plus de temps que d'habitude. Cela 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, lorsque au cours du rasage), vous ne devriez généralement rien constater d'anormal. Cependant, si ce saignement vous préoccupe, **vous devez contacter votre médecin immédiatement** (voir rubrique 2 « Avertissements et précautions »).

Les autres effets indésirables comprennent :

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

- diarrhée
- douleurs abdominales
- indigestion ou brûlures d'estomac

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

- maux de tête
- ulcère de l'estomac
- vomissements
- nausées
- constipation
- excès de gaz dans l'estomac ou les intestins
- éruptions cutanées
- démangeaisons
- états vertigineux
- sensation de fourmillement et engourdissement.

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

- vertiges.

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

- jaunisse
- brûlures d'estomac et/ou de l'œsophage
- douleurs abdominales sévères avec ou sans douleurs dans le dos
- fièvre
- difficultés respiratoires parfois associées à une toux
- réactions allergiques généralisées (par exemple, sensation de chaleur généralisée avec inconfort survenant de façon soudaine et pouvant aller jusqu'à un évanouissement)
- gonflement dans la bouche
- décollement de la peau
- allergie cutanée
- inflammation de la muqueuse buccale (stomatite)
- baisse de tension
- confusion
- hallucinations
- douleurs articulaires
- douleurs musculaires
- changement du goût des aliments
- inflammation des petits vaisseaux.

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

- perforation d'ulcère
- bourdonnements d'oreille
- perte de l'audition
- réactions allergiques soudaines pouvant mettre en danger la vie du patient

- maladie des reins
- faible taux de sucre dans le sang
- goutte (articulations douloureuses et enflées en raison de la présence de cristaux d'acide urique)
- aggravation d'allergies alimentaires.

De plus, il est possible que votre médecin identifie des modifications des résultats de vos analyses de sang ou d'urine.

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/Acide acétylsalicylique Teva

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

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

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

Ne jetez aucun médicament au tout-à-l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien d'éliminer les médicaments que vous n'utilisez plus. Ces mesures contribueront à protéger l'environnement.

6. Contenu de l'emballage et autres informations

Ce que contient Clopidogrel/Acide acétylsalicylique Teva

- Les substances actives sont le clopidogrel et l'acide acétylsalicylique. Chaque comprimé contient 75 mg de clopidogrel (sous forme d'hydrogène sulfate) et 100 mg d'acide acétylsalicylique.
- Les autres composants sont :
 - Noyau du comprimé : lactose monohydraté, cellulose microcristalline, hydroxypropylcellulose 100 cP, crospovidone (type A), acide stéarique, croscarmellose sodique, huile végétale hydrogénée et laurilsulfate de sodium.
 - Pelliculage : hypromellose, polydextrose, dioxyde de titane (E171), talc, maltodextrine, triglycérides à chaînes moyennes, oxyde de fer jaune (E172), cochenille (E120), oxyde de fer rouge (E172).

Qu'est-ce que Clopidogrel/Acide acétylsalicylique Teva et contenu de l'emballage extérieur

Clopidogrel/Acide acétylsalicylique Teva 75 mg/100 mg comprimés pelliculés se présente sous la forme de comprimés pelliculés de couleur rose pâle à rose, oblongs. Les comprimés ont une longueur de 14,0 mm et une largeur de 6,8 mm.

Clopidogrel/Acide acétylsalicylique Teva comprimés pelliculés est présenté en plaquettes thermoformées de 10, 14, 28, 30, 50, 90 et 100 comprimés pelliculés ou en flacons de 30 comprimés pelliculés.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché et fabricant

Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché :

Teva Pharma B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Pays-Bas

Fabricants :

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

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

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

Teva Czech Industries s.r.o.
Ostravska 29, c.p. 305
74770 Opava-Komarov
République tchèque

Teva Operations Poland Sp. z.o.o.
ul. Mogilska 80
31-546 Krakow
Pologne

Merckle GmbH
Ludwig-Merckle-Straße 3
89143 Blaubeuren
Allemagne

Pliva Croatia Ltd
Prilaz baruna Filipovica 25
10 000 Zagreb
Croatie

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
Tél/Tel: +32 3 820 73 73

Lietuva

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

България

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

Teva GmbH
Tel: +49 731 402 08

Eesti

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

Ελλάδα

Teva Ελλάς Α.Ε.
Τηλ: +30 210 72 79 099

España

Teva Pharma S.L.U.
Tel: +34 91 387 32 80

France

Teva Santé
Tél: +33 1 55 91 7800

Hrvatska

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

Ireland

Teva Pharmaceuticals Ireland
Tel: +353 51 321 740

Ísland

ratiopharm Oy
Sími: +358 20 180 5900

Italia

Teva Italia S.r.l.
Tel: +39 028 917 981

Κύπρος

Teva Ελλάς Α.Ε.
Τηλ: +30 210 72 79 099

Latvija

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

Teva Pharmaceuticals Ireland
Tel: +353 51 321740

Nederland

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

Norge

Teva Norway AS
Tlf: +47 6677 55 90

Österreich

ratiopharm Arzneimittel Vertriebs GmbH
Tel: +43 1 97007 0

Polska

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

Portugal

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

România

Teva Pharmaceuticals S.R.L
Tel: +4021 230 6524

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

ratiopharm Oy
Puh/Tel: +358 20 180 5900

Sverige

Teva Sweden AB
Tel: +46 42 12 11 00

United Kingdom

Teva UK Limited
Tel: +44 1977 628 500

La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est <MM/AAAA>

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

Ce médicament n'est plus autorisé