

Communiqué de presse

Mercredi 4 novembre 2009

**ALMUS<sup>®</sup>**  
**la marque de génériques d'Alliance Healthcare France**  
**lance le Clopidogrel Almus<sup>®</sup> 75 mg**

**Alliance Healthcare France, l'un des leaders la répartition pharmaceutique et de la distribution de produits de santé**, vient de lancer un nouveau médicament générique, le Clopidogrel Almus<sup>®</sup> 75 mg. Celui-ci existe en 30 comprimés pelliculés portant ainsi la gamme à 114 présentations.

**Clopidogrel Almus<sup>®</sup> 75 mg**

- DCI : Clopidogrel
- Nom : Clopidogrel Almus<sup>®</sup> 75 mg
- Présentation : 30 comprimés pelliculés
- CIP : 34009 397 418 0 2
- Prix Fabricant HT (PF HT) : 19,60 €
- Prix Public TTC (PP TTC) : 30,75 €
- Remboursement Sécurité Sociale : 65%
- Domaine thérapeutique : hématologie
- Excipient à effet notoire : lactose
- Liste I



**Notes aux rédacteurs :**

**Alliance Healthcare France** est une entreprise leader de la répartition pharmaceutique et de la distribution de produits de santé. Elle propose une approche complète et personnalisée de solutions et services à l'attention de ses différents partenaires, pharmaciens d'officine comme industrie pharmaceutique. Elle a réalisé un chiffre d'affaires proche de 5 milliards d'euros au cours de l'exercice avril 2008 - mars 2009.

Alliance Healthcare France fait partie de la Division Répartition Pharmaceutique (Alliance Healthcare) du groupe Alliance Boots qui développe ses activités dans plus de 20 pays. La Division Alliance Healthcare fait bénéficier de ses services à plus de 140 000 pharmacies, hôpitaux et centres de soins grâce à son réseau international de 370 dépôts. [www.alliance-healthcare.fr](http://www.alliance-healthcare.fr)



**Almus<sup>®</sup>** est la marque de génériques d'Alliance Healthcare. Lancée en 2006 sur le marché français, la marque figure parmi les acteurs reconnus du marché et compte en 2009 plus de 110 références. Elle se caractérise par un packaging innovant, grâce à l'utilisation de couleurs denses et contrastées, qui permet de différencier les molécules et leurs différents dosages sécurisant ainsi le patient et facilitant l'observance. La marque Almus<sup>®</sup> est présente au Royaume-Uni, en Italie, en Espagne et en Allemagne : [www.almus.com](http://www.almus.com)

\*\*\*

**Contact presse :**

Laure d'Astorg-Hénault  
Attachée de Presse – Alliance Healthcare France  
Tél : 01 40 80 18 51 – 06 11 21 32 64  
Email : [laure.dastorg@alliance-healthcare.fr](mailto:laure.dastorg@alliance-healthcare.fr)

**Mentions légales :**  
**Clopidogrel Almus® 75 mg**

**1. DENOMINATION DU MEDICAMENT**

CLOPIDOGREL ALMUS 75 mg, comprimé pelliculé

**2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE**

Clopidogrel..... 75 mg  
(Sous forme de bésilate)

Pour un comprimé pelliculé.

Pour la liste complète des excipients, [voir rubrique 6.1](#).

**3. FORME PHARMACEUTIQUE**

Comprimé pelliculé.

**4. DONNEES CLINIQUES****4.1. Indications thérapeutiques**

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

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

Pour plus d'information voir rubrique 5.1.

**4.2. Posologie et mode d'administration**

Chez l'adulte et chez le sujet âgé :

1 comprimé de clopidogrel à 75 mg en une prise quotidienne, administré au cours ou en dehors des repas.

Chez l'enfant

La tolérance et l'efficacité du clopidogrel chez l'enfant et l'adolescent n'ont pas encore été établies.

Chez l'insuffisant rénal

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

Chez l'insuffisant hépatique

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

**4.3. Contre-indications**

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

#### 4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

En raison du risque de saignement et d'effets indésirables hématologiques, une Numération – Formule Sanguine et/ou tout autre examen approprié doivent être rapidement envisagés chaque fois que des signes cliniques évocateurs de saignement surviennent pendant le traitement (voir rubrique 4.8).

Comme les autres antiagrégants plaquettaires, le clopidogrel doit être utilisé avec prudence chez les patients présentant une augmentation du risque de saignement liée à un traumatisme, à une intervention chirurgicale ou à toute autre cause et chez les patients traités par AAS, héparine, anti GPIIb-IIIa ou Anti-Inflammatoires Non Stéroïdiens y compris les inhibiteurs de la Cox-2.

Une recherche soigneuse de tout signe de saignement, y compris de saignement occulte, doit être effectuée notamment pendant les premières semaines de traitement et/ou après gestes cardiaques invasifs ou chirurgie. L'administration simultanée de clopidogrel et d'anticoagulants oraux n'est pas recommandée, ces associations pouvant augmenter l'intensité des saignements (voir rubrique 4.5).

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

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

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

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

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

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

Ce médicament contient du lactose. Son utilisation est déconseillée chez les patients présentant une intolérance au galactose, un déficit en lactase de l'adulte 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 simultanée de clopidogrel et d'anticoagulants oraux n'est pas recommandée, ces associations pouvant augmenter l'intensité des saignements (voir rubrique 4.4).

**Anti GPIIb-IIIa** : le clopidogrel doit être utilisé avec prudence chez les patients qui présentent une augmentation du risque de saignement liée à un traumatisme, à une intervention chirurgicale ou à une autre pathologie et traités par anti GPIIb-IIIa (voir rubrique 4.4).

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

(voir rubrique 4.4). Cependant, le clopidogrel et l'AAS ont été administrés en association pendant des durées allant jusqu'à un an (voir rubrique 5.1).

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

**Thrombolytiques** : la tolérance de l'administration simultanée de clopidogrel, de thrombolytiques spécifiques ou non de la fibrine et d'héparines a été étudiée au décours d'un infarctus du myocarde aigu. La fréquence d'accidents hémorragiques notables au plan clinique a été similaire à celle observée lors de l'administration simultanée de thrombolytiques et d'héparine avec l'AAS (voir rubrique 4.8).

**Anti-Inflammatoires Non Stéroïdiens (AINS)** : une étude clinique réalisée chez des volontaires sains a montré que l'administration concomitante de clopidogrel et de naproxène augmente la fréquence des hémorragies digestives occultes. Cependant, en raison du manque d'études d'interactions avec d'autres AINS, il n'est pas actuellement clairement établi si le risque d'augmentation de saignements gastro-intestinaux existe avec tous les AINS. Par conséquent, l'association clopidogrel/AINS y compris les inhibiteurs de la Cox-2 impose la prudence (voir rubrique 4.4).

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

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

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

En dehors des interactions médicamenteuses spécifiques décrites ci-dessus, aucune autre étude d'interaction entre le clopidogrel et certains médicaments couramment utilisés chez les patients ayant une maladie athérombotique n'a été réalisée. Cependant, les patients inclus dans les études cliniques du clopidogrel ont reçu de nombreux médicaments associés incluant des diurétiques, bêtabloquants, IEC, inhibiteurs calciques, hypocholestérolémiants, vasodilatateurs coronariens, antidiabétiques (dont l'insuline), antiépileptiques et anti GPIIb-IIIa, sans manifestation notable d'interaction médicamenteuse cliniquement significative.

#### 4.6. Grossesse et allaitement

##### **Grossesse**

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

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

### Allaitement

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

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

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

### 4.8. Effets indésirables

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

Les saignements sont les effets indésirables les plus fréquemment rapportés tant dans les études cliniques que depuis la mise sur le marché. Ils sont principalement rapportés pendant le premier mois de traitement.

**CAPRIE** : chez les malades traités par clopidogrel ou par AAS, la fréquence globale de saignements a été de 9,3%. La fréquence des épisodes sévères était de 1,4% sous clopidogrel et 1,6% pour l'AAS.

Les effets indésirables survenus soit pendant les études cliniques soit spontanément rapportés, sont présentés dans le tableau ci-dessous. Leur fréquence est définie en utilisant la convention suivante : fréquent (>1/100 à <1/10) ; peu fréquent (>1/1 000 à <1/100) ; rare (>1/10 000 à <1/1 000) ; très rare (<1/10 000). Pour chaque classe de système d'organes, les effets indésirables sont présentés suivant un ordre décroissant de gravité.

Système classe-organe	Fréquent	Peu fréquent	Rare	Très rare
· Affections hématologiques et du système lymphatique		· Thrombocytopénie, leucopénie, éosinophilie	· Neutropénie, y compris neutropénie sévère	· Purpura thrombotique thrombotique (PTT) (voir rubrique 4.4), aplasie médullaire, pancytopenie, agranulocytose, thrombocytopénie sévère, granulocytopenie, anémie
· Affections du système immunitaire				· Maladie sérique, réactions anaphylactoïdes
· Affections psychiatriques				· Hallucinations, confusion
· Affections du système nerveux		· Hémorragie intracrânienne (quelques cas dont l'issue a été fatale ont été rapportés), céphalée, paresthésie, étourdissement		· Troubles du goût
· Affections oculaires		· Saignement oculaire (conjonctival, intra-oculaire, rétinien)		
· Affections de l'oreille et du labyrinthe			· Vertige	
· Affections vasculaires	· Hématome			· Hémorragie grave, hémorragie d'une plaie opératoire, vascularite, hypotension

Système classe-organe	Fréquent	Peu fréquent	Rare	Très rare
· Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	· Epistaxis			· Saignement des voies respiratoires (hémoptysie, hémorragie pulmonaire), bronchospasme, pneumopathie interstitielle
· Affections gastro-intestinales	· Hémorragie gastro-intestinale, diarrhée, douleur abdominale, dyspepsie	· Ulcère gastrique et ulcère duodénal, gastrite, vomissement, nausée, constipation, flatulence	· Hémorragie rétropéritonéale	· Hémorragie gastro-intestinale et rétropéritonéale à issue fatale, pancréatite, colite (dont colite ulcéreuse et colite lymphocytaire), stomatite
· Affections hépatobiliaires				· Insuffisance hépatique aiguë, hépatite, anomalie des tests de la fonction hépatique
· Affections de la peau et du tissu sous-cutané	· Contusion	· Rash, prurit, saignement cutané (purpura)		· Eruption bulleuse (syndrome de Lyell, Syndrome de Stevens-Johnson, érythème polymorphe), angioedème, rash érythémateux, urticaire, eczéma, lichen plan
· Affections musculosquelettiques, systémiques et osseuses				· Saignement musculoarticulaire (hémarthrose), arthrite, arthralgie, myalgie
· Affections du rein et des voies urinaires		· Hématurie		· Glomérulonéphrite, élévation de la créatininémie
· Troubles généraux et anomalies liées à l'administration	· Saignement au point d'injection			· Fièvre
· Investigations (examens biologiques)		· Allongement du temps de saignement, diminution du nombre de neutrophiles, diminution du nombre des plaquettes		

#### 4.9. Surdosage

Le surdosage peut conduire à un allongement du temps de saignement et à des complications hémorragiques. L'instauration d'un traitement approprié doit être envisagée en cas de saignement.

Il n'existe aucun antidote connu à l'activité pharmacologique du clopidogrel. Si une correction rapide d'un temps de saignement prolongé est nécessaire, une transfusion plaquettaire peut corriger les effets du clopidogrel.

#### 5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

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

## **6. PRESENTATION**

AMM (2009) 397 418-0 ou 34009 397 418 0 2 : 30 comprimés pelliculés sous plaquettes thermoformées (OPA/Alu/PVC/Alu). Prix public : 30,75 € - Remb. Séc. Soc. 65 % - Collect. Liste I.

**ALMUS France** – 211, avenue des Grésillons – 92230 Gennevilliers.

Pour une information complète : se reporter au RCP du produit.

Date de révision : Septembre 2009.