**CLOPIDOGREL effets indésirables**

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

CURE : la fréquence des saignements majeurs dans le groupe clopidogrel + AAS était dépendante de la dose d'AAS (<100 mg : 2,6%, 100 à 200 mg : 3,5%, >200 mg : 4,9%) de même que dans le groupe placebo + AAS (<100 mg : 2,0%, 100 à 200 mg : 2,3%, >200 mg : 4,0%). Le risque de saignements (mettant en jeu le pronostic vital, majeurs, mineurs et autres) a diminué au cours de l'étude : 0–1 mois (clopidogrel : 9,6% ; placebo : 6,6%), 1–3 mois (clopidogrel : 4,5% ; placebo : 2,3%) ; 3–6 mois (clopidogrel : 3,8% ; placebo : 1,6%), 6–9 mois (clopidogrel : 3,2% ; placebo : 1,5%), 9–12 mois (clopidogrel : 1,9% ; placebo : 1,0%).

Il n'a pas été constaté d'augmentation des saignements majeurs avec l'association clopidogrel + AAS dans les 7 jours suivant un pontage coronarien chez les malades qui avaient arrêté leur traitement plus de 5 jours avant la chirurgie (4,4% clopidogrel + AAS vs 5,3% placebo + AAS). Chez les malades qui sont restés sous traitement au cours de ces 5 jours, cette fréquence a été de 9,6% pour le groupe clopidogrel + AAS et de 6,3% pour le groupe placebo +AAS.

CLARITY : une augmentation globale des saignements a été constatée dans le groupe clopidogrel + AAS (17,4%) versus placebo + AAS (12,9%). La fréquence des saignements majeurs était similaire entre les groupes (1,3% versus 1,1% respectivement dans les groupes clopidogrel + AAS et placebo + AAS). Ceci était homogène dans les sous-groupes de patients définis selon les caractéristiques initiales des patients et le type de traitement fibrinolytique ou d'héparine.

COMMIT : le taux global des hémorragies majeures non cérébrales et des hémorragies cérébrales était faible et similaire dans les 2 groupes (0,6% versus 0,5% respectivement dans les groupes clopidogrel + AAS et placebo + AAS).

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

Pour chaque classe de système d'organes, les effets indésirables sont présentés suivant un ordre décroissant de gravité.

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **Système classe-organe** | **Fréquent** | **Peu fréquent** | **Rare** | **Très rare** |
| Affections hématologiques et du système lymphatique |  | Thrombocytopénie , leucopénie, éosinophilie | Neutropénie, y compris neutropénie sévère | Purpura  thrombopénique  thrombotique  (PTT) (voir  rubrique *Mises en garde et précautions d'emploi*),  aplasie médullaire,  pancytopénie,  agranulocytose,  thrombocytopénie  sévère,  granulocytopénie,  anémie |
| Affections du  système  immunitaire |  |  |  | Maladie sérique,  réactions  anaphylactoïdes |
| Affections psychiatriques |  |  |  | Hallucinations, confusion |
| Affections du système nerveux |  | Hémorragie intracrânienne (quelques cas dont l'issue a été fatale ont été rapportés), céphalée, paresthésie, étourdissement |  | Troubles du goût |
| Affections oculaires |  | Saignement  oculaire  (conjonctival,  intra-oculaire,  rétinien) |  |  |
| Affections de l'oreille et du labyrinthe |  |  | Vertige |  |
| Affections vasculaires | Hématome |  |  | Hémorragie grave, hémorragie d'une plaie opératoire, vascularite, hypotension |
| Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales | Epistaxis |  |  | Saignement des  voies respiratoires  (hémoptysie,  hémorragie  pulmonaire),  bronchospasme,  pneumopathie  interstitielle |
| Affections gastrointestinales | Hémorragie gastrointestinale, diarrhée, douleur abdominale, dyspepsie | Ulcère gastrique et ulcère duodénal, gastrite, vomissement, nausée, | Hémorragie rétropéritonéale | Hémorragie gastrointestinale et rétropéritonéale à issue fatale, pancréatite, colite |
|  |  | constipation, flatulence |  | (dont colite ulcéreuse et colite lymphocytaire), stomatite |
| Affections hépatobiliaires |  |  |  | Insuffisance hépatique aiguë, hépatite, anomalie des tests de la fonction hépatique |
| Affections de la peau et du tissu sous-cutané | Contusion | Rash, prurit, saignement cutané (purpura) |  | Eruption bulleuse (syndrome de Lyell, Syndrome de Stevens-Johnson, érythème polymorphe), angioedème, rash érythémateux, urticaire, eczéma, lichen plan |
| Affections musculo-squelettiques, systémiques et osseuses |  |  |  | Saignement musculoarticulaire (hémarthrose), arthrite, arthralgie, myalgie |
| Affections du rein et des voies urinaires |  | Hématurie |  | Glomérulonéphrite, élévation de la créatininémie |
| Troubles généraux et anomalies liées à l'administration | Saignement au point d'injection |  |  | Fièvre |
| Investigations  (examens  biologiques) |  | Allongement du temps de saignement, diminution du nombre de neutrophiles, diminution du nombre des plaquettes |  |  |