

## RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

### 1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

SERDOREL 75 mg, comprimé pelliculé

### 2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque comprimé pelliculé contient 75 mg de clopidogrel (sous forme d'hydrogénosulfate).

#### Excipient à effet notoire

Chaque comprimé pelliculé contient 12 mg d'huile de ricin hydrogénée.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

### 3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé pelliculé.

Comprimé pelliculé blanc à blanc cassé, rond, biconvexe, gravé d'un « E181 » sur une face.

### 4. DONNEES CLINIQUES

#### 4.1 Indications thérapeutiques

##### *Prévention des événements athérombotiques*

Le clopidogrel est indiqué :

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

##### *Prévention des événements athérombotiques et thromboemboliques dans la fibrillation auriculaire*

Chez les patients adultes souffrant de fibrillation auriculaire, qui présentent au moins un facteur de risque d'événements vasculaires, qui ne peuvent être traités par un antivitamine K (AVK) et qui présentent un faible risque de saignements, le clopidogrel est indiqué, en association avec l'AAS, dans la prévention des événements athérombotiques et thromboemboliques, incluant l'AVC.

Pour plus d'informations voir rubrique 5.1.

## 4.2 Posologie et mode d'administration

### Posologie

- Adulte et sujet âgé

1 comprimé de clopidogrel à 75 mg en une prise quotidienne.

Chez les patients souffrant d'un syndrome coronarien aigu :

- Syndrome coronaire aigu sans sus-décalage du segment ST (angor instable ou infarctus du myocarde sans onde Q) : le traitement par clopidogrel doit être initié par une dose de charge unique de 300 mg et doit ensuite être poursuivi par une prise quotidienne de 1 comprimé à 75 mg (en association à l'acide acétylsalicylique (AAS)) à la dose quotidienne de 75 mg à 325 mg). Les doses les plus élevées d'AAS ayant été associées à un risque plus élevé de saignement, il est recommandé de ne pas dépasser 100 mg/jour. La durée optimale du traitement n'a pas été formellement établie. Les données de l'essai clinique supportent son utilisation jusqu'à 12 mois et le bénéfice maximum a été constaté à 3 mois (cf. rubrique 5.1).
- Infarctus du myocarde avec sus-décalage du segment ST : le traitement par clopidogrel doit être initié par une dose de charge de 300 mg, associé ou non à un traitement thrombolytique, et poursuivi par une prise quotidienne d'un comprimé à 75 mg en association à l'AAS. Chez les patients de plus de 75 ans, le traitement par clopidogrel doit être initié sans dose de charge. L'association médicamenteuse doit être débutée le plus tôt possible après le début des symptômes et poursuivie pendant au moins 4 semaines. Le bénéfice de l'association clopidogrel et AAS au-delà de 4 semaines n'a pas été étudié dans ce contexte (cf. rubrique 5.1).

Chez les patients souffrant de fibrillation auriculaire, le clopidogrel doit être administré en une prise quotidienne de 75 mg. L'AAS (75 à 100 mg par jour) doit être administré en association avec le clopidogrel, dès l'initiation du traitement (voir rubrique 5.1).

En cas d'oubli d'une prise :

- moins de 12 heures après l'horaire prévu de la prise : le patient doit prendre cette dose immédiatement puis prendre la dose suivante à l'horaire habituel.
- plus de 12 heures après l'horaire prévu de la prise : le patient doit prendre la dose suivante à l'horaire habituel, sans doubler la dose.

- Population pédiatrique  
Clopidogrel ne doit pas être utilisé chez les enfants en raison de problème d'efficacité (cf. rubrique 5.1).
- Insuffisant rénal  
L'expérience de ce traitement est limitée chez les patients présentant une insuffisance rénale (cf. rubrique 4.4).
- Insuffisant hépatique  
L'expérience de ce traitement est limitée chez les patients présentant une insuffisance hépatique modérée susceptible d'entraîner une diathèse hémorragique (cf. rubrique 4.4).

### Mode d'administration

Voie orale.

Prise au cours ou en dehors des repas.

## 4.3 Contre-indications

- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.
- 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**

##### *Saignements et troubles hématologiques*

En raison du risque de saignement et d'effets indésirables hématologiques, une Numération-Formule Sanguine et/ou tout autre examen approprié doivent être rapidement envisagés chaque fois que des signes cliniques évocateurs de saignement surviennent pendant le traitement (voir rubrique 4.8). Comme les autres antiagrégants plaquettaire, le clopidogrel doit être utilisé avec prudence chez les patients présentant une augmentation du risque de saignement liée à un traumatisme, à une intervention chirurgicale ou à toute autre cause et chez les patients traités par AAS, héparine, anti GPIIb-IIIa ou Anti-Inflammatoires Non Stéroïdiens (AINS) y compris les inhibiteurs de la Cox-2 ou les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS). Une recherche minutieuse de tout signe de saignement, y compris de saignement occulte, doit être effectuée notamment pendant les premières semaines de traitement et/ou après des gestes cardiaques invasifs ou une chirurgie. L'administration simultanée de clopidogrel et d'anticoagulants oraux n'est pas recommandée, ces associations pouvant augmenter l'intensité des saignements (cf. rubrique 4.5).

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

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

##### *Purpura thrombopénique thrombotique (PTT)*

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

##### *Hémophilie acquise*

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

##### *Accident vasculaire cérébral ischémique récent*

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

##### *Cytochrome P450 2C19 (CYP2C19)*

Pharmacogénétique : chez les patients qui sont métaboliseurs lents du CYP2C19, le clopidogrel administré aux doses recommandées entraîne moins de formation de métabolite actif du clopidogrel et a un effet antiagrégant plaquettaire moindre. Il existe des tests permettant d'identifier le génotype du CYP2C19 des patients.

Le clopidogrel étant transformé en métabolite actif en partie par le CYP2C19, l'utilisation de médicaments inhibant l'activité de cette enzyme serait susceptible d'entraîner une diminution du taux de métabolite actif du clopidogrel. La pertinence clinique de cette interaction est incertaine. Par mesure

de précaution, l'association d'inhibiteurs puissants ou modérés du CYP2C19 doit être déconseillée (cf. rubrique 4.5 pour la liste des inhibiteurs du CYP2C19 ; cf. également rubrique 5.2).

#### *Réactions croisées entre thiénoxyridines*

Des réactions croisées entre thiénoxyridines ayant été rapportées, il convient donc de rechercher chez les patients tout antécédent d'hypersensibilité à une thiénoxyridine (telle que clopidogrel, ticlopidine, prasugrel) (voir rubrique 4.8). Les thiénoxyridines 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 thiénoxyridine ont un risque accru de présenter la même ou une autre réaction à une autre thiénoxyridine. Il est recommandé de surveiller la survenue des signes d'hypersensibilité chez les patients ayant un antécédent d'allergie à une thiénoxyridine.

#### *Insuffisance rénale*

On ne dispose que de données limitées concernant l'utilisation du clopidogrel chez des malades présentant une insuffisance rénale. C'est pourquoi le clopidogrel sera utilisé avec prudence chez ce type de patient (cf. rubrique 4.2).

#### *Insuffisance hépatique*

De même, on ne dispose que de données limitées concernant l'utilisation du clopidogrel chez les malades présentant une insuffisance hépatique modérée susceptible d'entraîner une diathèse hémorragique. Le clopidogrel sera donc utilisé avec prudence dans cette population (cf. rubrique 4.2).

#### *Excipients*

Ce médicament contient de l'huile de ricin hydrogénée susceptible de causer des troubles gastriques ou une diarrhée.

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

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

*Inhibiteurs des glycoprotéines GPIIb-IIIa* : le clopidogrel doit être utilisé avec prudence chez les patients traités par anti GPIIb-IIIa (cf. 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 (cf. rubrique 4.4). Cependant, le clopidogrel et l'AAS ont été administrés en association pendant des durées allant jusqu'à un an (cf. 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 (cf. 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 (cf. rubrique 4.8).

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

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

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

Les inhibiteurs modérés ou puissants du CYP2C19 sont notamment : oméprazole et ésoméprazole, fluvoxamine, fluoxétine, moclobémide, voriconazole, fluconazole, ticlopidine, carbamazépine, et éfavirenz.

*Inhibiteurs de la pompe à protons (IPP)* :

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

Des données contradictoires sur les conséquences cliniques de cette interaction pharmacocinétique (PK) / pharmacodynamique (PD) en termes de survenue d'événements cardiovasculaires majeurs ont été rapportées dans des études observationnelles et cliniques. Par mesure de précaution, l'association d'oméprazole ou d'ésoméprazole doit être déconseillée (cf. rubrique 4.4).

Une diminution moins prononcée de l'exposition au métabolite actif a été observée avec le pantoprazole ou le lansoprazole.

Les concentrations plasmatiques du métabolite actif ont diminué de 20 % (à la dose de charge) et de 14 % (à la dose d'entretien) lors de l'association de 80 mg de pantoprazole en une prise par jour. L'inhibition moyenne de l'agrégation plaquettaire a également diminué de 15 % et 11 %, respectivement. Ces résultats indiquent que le pantoprazole peut être associé au clopidogrel.

Il n'y a pas de preuve montrant que les autres médicaments réduisant l'acidité gastrique tels que les antihistaminiques H2 ou les antiacides interfèrent avec l'activité antiplaquettaire du clopidogrel.

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

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

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

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

#### **4.6 Fertilité, grossesse et allaitement**

##### *Grossesse*

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

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

##### *Allaitement*

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

##### *Fertilité*

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

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

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

#### **4.8 Effets indésirables**

##### *Résumé du profil de tolérance*

La tolérance du clopidogrel a été étudiée chez plus de 44 000 patients ayant participé aux études cliniques dont plus de 12 000 ont été traités pendant un an ou plus. Dans le cadre de l'étude CAPRIE, la tolérance du clopidogrel à raison de 75 mg/jour s'est montré globalement comparable à celle de l'AAS à raison de 325 mg/jour, indépendamment de l'âge, du sexe et de la race. Les effets indésirables cliniquement significatifs qui ont été enregistrés au cours des études CAPRIE, CURE, CLARITY, COMMIT et ACTIVE-A sont présentés ci-après. En plus de l'expérience au cours des études cliniques, des effets indésirables ont été spontanément rapportés.

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

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

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

Dans l'étude CLARITY, une augmentation globale des saignements a été constatée dans le groupe clopidogrel + AAS *versus* le groupe placebo + AAS. La fréquence des saignements majeurs était similaire entre les deux groupes. Ceci était homogène dans les sous-groupes de patients définis selon les caractéristiques initiales des patients et le type de traitement fibrinolytique ou d'héparine.

Dans l'étude COMMIT, le taux global d'hémorragies majeures non cérébrales et des hémorragies cérébrales était faible et similaire dans les 2 groupes.

Dans l'étude ACTIVE-A, le taux de saignements majeurs a été supérieur dans le groupe clopidogrel + AAS par rapport au groupe placebo + AAS (6,7 % *versus* 4,3 %). Les saignements majeurs étaient principalement d'origine extracrânienne dans les 2 groupes (5,3 % pour le groupe clopidogrel + AAS *versus* 3,5 % pour le groupe placebo + AAS), principalement d'origine gastro-intestinale (3,5 % *versus* 1,8 %). Il y a un taux plus important de saignements intracrâniens dans le groupe clopidogrel + AAS que dans le groupe placebo + AAS (1,4 % *versus* 0,8 % respectivement). Il n'y a eu aucune différence statistiquement significative entre les 2 groupes, ni sur les taux d'hémorragies fatales (1,1 % dans le groupe clopidogrel + AAS *versus* 0,7 % dans le groupe placebo + AAS) ni sur les AVC hémorragiques (0,8 % *versus* 0,6 %, respectivement).

#### *Tableau des effets indésirables*

Les effets indésirables survenus soit pendant les études cliniques soit spontanément rapportés, sont présentés dans le tableau ci-dessous. Leur fréquence est définie en utilisant la convention suivante : fréquent ( $\geq 1/100$  à  $< 1/10$ ) ; peu fréquent ( $\geq 1/1000$  à  $< 1/100$ ) ; rare ( $\geq 1/10\ 000$  à  $< 1/1000$ ) ; très rare ( $< 1/10000$ ) ; fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles). Pour chaque classe de système d'organes, les effets indésirables sont présentés suivant un ordre décroissant de gravité.

<b>Classe de système d'organes</b>	<b>Fréquent</b>	<b>Peu fréquent</b>	<b>Rare</b>	<b>Très rare, fréquence indéterminée*</b>
Affections hématologiques et du système lymphatique		Thrombocytopénie, leucopénie, éosinophilie	Neutropénie, y compris neutropénie sévère	Purpura thrombopénique thrombotique (PTT) (cf. rubrique 4.4), aplasie médullaire, pancytopénie, agranulocytose, thrombocytopénie sévère, hémophilie acquise, granulocytopénie, anémie

<b>Classe de système d'organes</b>	<b>Fréquent</b>	<b>Peu fréquent</b>	<b>Rare</b>	<b>Très rare, fréquence indéterminée*</b>
Affections du système immunitaire				Maladie sérique, réactions anaphylactoïdes, réactions allergiques croisées entre thiényridines (telles que ticlopidine, prasugrel) (voir rubrique 4.4)*
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, intraoculaire, rétinien)		
Affections de l'oreille et du labyrinthe			Vertiges	
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, pneumopathie à éosinophiles
Affections gastro-intestinales	Hémorragie gastrointestinale, diarrhée, douleur abdominale, dyspepsie	Ulcère gastrique et ulcère duodénal, gastrite, vomissement, nausée, constipation, flatulence	Hémorragie rétropéritonéale	Hémorragie gastrointestinale et rétropéritonéale à issue fatale, pancréatite, colite (dont colite ulcéreuse et colite lymphocytaire), stomatite



<b>Classe de système d'organes</b>	<b>Fréquent</b>	<b>Peu fréquent</b>	<b>Rare</b>	<b>Très rare, fréquence indéterminée*</b>
Affections hépatobiliaires				Insuffisance hépatique aiguë, hépatite, anomalie des tests de la fonction hépatique
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Contusion	Rash, prurit, saignement cutané (purpura)		Eruption bulleuse (syndrome de Lyell, Syndrome de Stevens-Johnson, érythème polymorphe, pustulose exanthématique aiguë généralisée (PEAG)), angioedème, syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse, syndrome de DRESS (rash cutané avec éosinophilie et symptômes systémiques), rash érythémateux, exfoliation cutanée, urticaire, eczéma, lichen plan
Affections des organes de reproduction et du sein			Gynécomastie	
Affections musculosquelettiques, systémiques et osseuses				Saignement musculo-articulaire (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

Classe de système d'organes	Fréquent	Peu fréquent	Rare	Très rare, fréquence indéterminée*
Investigations		Allongement du temps de saignement, diminution du nombre de neutrophiles, diminution du nombre de plaquettes		

\* Information relative au clopidogrel, avec fréquence « indéterminée ».

#### Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration.

## 4.9 Surdosage

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

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

## 5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

### 5.1 Propriétés pharmacodynamiques

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

#### *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 son métabolite actif qui inhibe l'agrégation plaquettaire. Le métabolite actif du clopidogrel inhibe de façon sélective la fixation de l'adénosine diphosphate (ADP) à son récepteur plaquettaire P2Y<sub>12</sub>, et donc l'activation du complexe GPIIb/IIIa provoquée par l'ADP, de sorte que l'agrégation plaquettaire est inhibée. Suite à cette fixation irréversible, le fonctionnement des plaquettes exposées est modifié pour le reste de leur durée de vie (environ 7 à 10 jours) et la restauration d'une fonction plaquettaire normale correspond à la période de renouvellement des plaquettes. L'agrégation plaquettaire provoquée par des agonistes autres que de l'ADP est également inhibée par la neutralisation de l'amplification de l'activation plaquettaire par l'ADP libéré.

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

#### *Effets pharmacodynamiques*

L'administration répétée de 75 mg par jour s'est traduite par une inhibition importante de l'agrégation plaquettaire induite par l'ADP à partir du 1<sup>er</sup> jour de traitement ; cette inhibition augmente progressivement pour atteindre un plateau d'équilibre entre le 3<sup>ème</sup> et le 7<sup>ème</sup> jour. A l'état d'équilibre, la

dose quotidienne de 75 mg par jour a permis d'obtenir un taux moyen d'inhibition de 40 % à 60 %. L'agrégation plaquettaire et le temps de saignement sont revenus progressivement à leurs valeurs initiales, généralement dans les 5 jours après l'arrêt du traitement.

#### *Efficacité et sécurité cliniques*

La tolérance et l'efficacité du clopidogrel ont été évaluées au cours de 5 études menées en double-aveugle chez plus de 88 000 patients : l'étude CAPRIE qui a comparé le clopidogrel à l'AAS et les études CURE, CLARITY, COMMIT et ACTIVE-A qui ont comparé le clopidogrel à un placebo, les 2 médicaments étant administrés en association à l'AAS et à d'autres traitements conventionnels.

#### *Infarctus du myocarde (IDM) récent, accident vasculaire cérébral récent ou artériopathie oblitérante des membres inférieurs établie*

L'étude CAPRIE a inclus 19 185 malades ayant une localisation d'athérombose qui s'est manifestée par un infarctus du myocarde récent (< 35 jours), un accident vasculaire cérébral ischémique récent (entre 7 jours et 6 mois) ou une artériopathie oblitérante des membres inférieurs (AOMI) établie. Les malades ont été répartis de façon aléatoire dans les deux groupes de traitement : clopidogrel à raison de 75 mg/jour ou AAS à raison de 325 mg/jour et ils ont été suivis pendant 1 à 3 ans. Dans le sous-groupe des malades inclus pour infarctus du myocarde, la plupart ont reçu de l'AAS pendant les tout premiers jours suivant la phase aiguë d'infarctus du myocarde.

Le clopidogrel a réduit de façon significative la fréquence de survenue de nouveaux accidents ischémiques (critère d'évaluation combinant l'infarctus du myocarde, l'accident vasculaire cérébral ischémique et le décès d'origine vasculaire) par rapport à l'AAS. Dans l'analyse en intention de traiter, 939 événements ont été observés dans le groupe sous clopidogrel et 1 020 événements dans le groupe sous AAS (réduction du risque relatif (RRR) 8,7 %, [95 % IC : 0,2 à 16,4 ; p = 0,045]). Ceci permet d'éviter chez 10 patients supplémentaires (IC : 0 à 20) sur 1 000 traités pendant 2 ans, la survenue d'un nouvel événement ischémique. L'analyse de la mortalité totale en tant que critère secondaire ne montre aucune différence significative entre le clopidogrel (5,8 %) et l'AAS (6,0 %).

Dans une analyse en sous-groupe par événement qualifiant (infarctus du myocarde, accident vasculaire cérébral ischémique, artériopathie oblitérante des membres inférieurs), le bénéfice est apparu plus important (atteignant une significativité statistique de p = 0,003) chez les malades inclus pour une artériopathie oblitérante des membres inférieurs (plus particulièrement chez ceux qui avaient aussi un antécédent d'infarctus du myocarde) (RRR = 23,7 % ; IC : 8,9 à 36,2) et plus faible (non significativement différent de l'AAS) chez les malades inclus pour accident vasculaire cérébral (RRR = 7,3 % ; IC : -5,7 à 18,7 [p = 0,258]). Chez les malades qui ont été inclus dans l'étude avec comme seul critère un infarctus du myocarde récent, le résultat sous clopidogrel était numériquement inférieur, mais non statistiquement différent de celui sous AAS (RRR = -4,0 % ; IC : -22,5 à 11,7 [p = 0,639]). De plus, une analyse en sous-groupe par âge a suggéré que le bénéfice du clopidogrel chez les malades de plus de 75 ans était inférieur à celui observé chez les malades de 75 ans ou moins.

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

#### *Syndrome coronaire aigu*

L'étude CURE a inclus 12 562 patients ayant un syndrome coronaire aigu sans sus-décalage du segment ST (angor instable ou infarctus du myocarde sans onde Q) et se présentant dans les 24 heures suivant le début du plus récent épisode d'angor ou de symptômes en rapport avec une ischémie. Les patients devaient avoir des modifications ECG compatibles avec un nouvel épisode ischémique ou des enzymes cardiaques élevées ou des troponines I ou T supérieures à au moins deux fois la limite supérieure de la normale. Les malades ont reçu de façon aléatoire du clopidogrel (dose de charge de 300 mg suivie par 75 mg par jour, N = 6 259) ou du placebo (N = 6 303), les deux groupes recevant en association de l'AAS (75 à 325 mg par jour) et d'autres traitements standards. Les malades ont été traités pendant une durée allant jusqu'à 1 an. Dans CURE, 823 patients (6,6 %) ont été traités de façon concomitante par des anti GP IIb/IIIa. Un traitement par héparine a été administré chez plus de 90 %

des patients et le risque relatif de saignement entre le clopidogrel et le placebo n'a pas été significativement influencé par le traitement concomitant par héparine.

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

L'utilisation du clopidogrel dans CURE a été associée à une diminution du recours au traitement thrombolytique (RRR = 43,3 % ; IC : 24,3 % - 57,5 %) et aux anti GP IIb-IIIa (RRR = 18,2 % ; IC : 6,5 % - 28,3 %).

Le nombre de patients présentant un des composants du co-critère de jugement principal (décès CV, IDM, accident vasculaire cérébral ou ischémie réfractaire) a été de 1035 (16,5 %) dans le groupe traité par le clopidogrel et de 1 187 (18,8 %) dans le groupe traité par le placebo, correspondant à une réduction du risque relatif de 14 % (IC à 95 % : 6 % - 21 %,  $p = 0,0005$ ) en faveur du groupe traité par le clopidogrel. Ce bénéfice était surtout lié à la réduction statistiquement significative de l'incidence des infarctus du myocarde [287 (4,6 %) dans le groupe traité par le clopidogrel et 363 (5,8 %) dans le groupe placebo]. Il n'a pas été observé d'effet sur la fréquence des réhospitalisations pour angor instable.

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

Les bénéfices observés avec le clopidogrel ont été indépendants des autres traitements à visée cardiovasculaire administrés en phase aiguë ou au long cours (tels que héparine / HBPM, anti GP IIb-IIIa, hypolipémiants, bêta-bloquants et IEC). L'efficacité du clopidogrel a été observée indépendamment de la dose d'aspirine (75 à 325 mg par jour).

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

L'étude CLARITY a inclus 3 491 patients se présentant dans les 12 premières heures d'un IDM avec 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,  $n = 1 752$ ) ou un placebo ( $n = 1 739$ ), en association pour les 2 groupes à l'AAS (150 à 325 mg en dose de charge puis 75 à 162 mg/jour), à un agent fibrinolytique et, si indiqué, une héparine. Les patients ont été suivis pendant 30 jours. Le critère principal d'évaluation était défini par la survenue du critère combiné associant l'occlusion de l'artère responsable de l'infarctus vue à la coronarographie réalisée avant la sortie de

l'hôpital, le décès ou la récurrence d'un IDM avant la coronarographie. Pour les patients n'ayant pas eu de coronarographie, le critère principal d'évaluation était le décès ou une récurrence d'IDM avant le 8<sup>ème</sup> jour ou avant la sortie de l'hôpital. Dans la population de l'étude, 19,7 % des patients inclus étaient des femmes et 29,2 % des patients avaient 65 ans ou plus. Au total, 99,7 % des patients ont reçu des fibrinolytiques (spécifiques de la fibrine : 68,7 %, non spécifiques de la fibrine : 31,1 %), 89,5 % une héparine, 78,7 % des bêtabloquants, 54,7 % des inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine et 63 % des statines.

Quinze pourcent (15,0 %) des patients du groupe clopidogrel et 21,7 % du groupe placebo ont présenté un événement du critère principal ce qui représente une réduction du risque absolu de 6,7 % et une réduction des *odds* de 36 % en faveur du clopidogrel (IC 95 % : 24-47 % ;  $p < 0,001$ ), essentiellement due à une diminution du taux d'occlusion de l'artère responsable de l'infarctus. Ce bénéfice était homogène dans les sous-groupes pré-spécifiés incluant l'âge et le sexe des patients, la localisation de l'infarctus et le type de fibrinolytique ou d'héparine utilisé.

L'étude COMMIT a été menée selon un plan factoriel 2x2 et a inclus 45 852 patients présentant une suspicion d'IDM, dans les 24 heures après le début des symptômes associés à des anomalies à l'ECG (sus-décalage du segment ST, sous-décalage du segment ST ou bloc de branche gauche). Les patients ont reçu du clopidogrel (75 mg/jour,  $n = 22\ 961$ ) ou un placebo ( $n = 22\ 891$ ) en association à l'AAS (162 mg/jour) pendant 28 jours ou jusqu'à la sortie de l'hôpital. Les 2 critères principaux d'évaluation étaient les décès de toutes causes et la 1<sup>ère</sup> survenue d'un événement du critère combiné associant récurrence d'infarctus, accident vasculaire cérébral ou décès. Dans la population de l'étude, 27,8 % des patients inclus étaient des femmes, 58,4 % des patients avaient 60 ans ou plus (26 % avaient 70 ans ou plus) et 54,5 % des patients ont reçu un traitement fibrinolytique.

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

### *Fibrillation auriculaire*

Les études ACTIVE-W et ACTIVE-A, qui sont des études indépendantes du programme global ACTIVE, ont inclus des patients souffrant de fibrillation auriculaire (FA) et qui présentaient au moins un facteur de risque d'événements vasculaires. Selon les critères d'inclusion, les médecins ont inclus des patients dans l'étude ACTIVE-W s'ils étaient candidats à un traitement par antivitamine K (AVK), tel que la warfarine. Les patients étaient inclus dans l'étude ACTIVE-A s'ils n'étaient pas candidats à un traitement par AVK, en raison soit de leur incapacité à suivre le traitement, soit de leur réticence à un traitement par AVK.

L'étude ACTIVE-W a démontré qu'un traitement anticoagulant par AVK est plus efficace que l'association clopidogrel +AAS.

L'étude ACTIVE-A ( $N = 7554$ ) est une étude multicentrique, randomisée, en double-aveugle, contrôlée *versus* placebo qui a comparé l'association de clopidogrel 75 mg/jour et d'AAS ( $N = 3772$ ) à l'association placebo et AAS ( $N = 3782$ ). La posologie recommandée d'AAS était de 75 à 100 mg par jour. Les patients étaient traités pour une durée allant jusqu'à 5 ans.

Les patients randomisés dans le programme ACTIVE présentaient une FA documentée, c'est-à-dire soit une FA permanente, soit au moins 2 épisodes de FA intermittente dans les 6 derniers mois, et avaient au moins un des facteurs de risque suivants : âge  $\geq 75$  ans ; âge compris entre 55 et 74 ans associé soit à un diabète de type 2 nécessitant un traitement médicamenteux, soit à un antécédent d'IDM documenté, soit à une maladie coronaire documentée ; hypertension artérielle traitée ; antécédent d'AVC, d'accident ischémique transitoire (AIT) ou d'embolie systémique en dehors du SNC ; dysfonction ventriculaire gauche avec une FEVG  $< 45$  % ; maladie vasculaire périphérique documentée. Le score de CHADS<sub>2</sub> moyen était de 2,0 (échelle de 0 à 6).

Les principaux critères d'exclusion étaient : ulcère gastroduodéal documenté dans les 6 derniers mois; antécédent d'hémorragie intracrânienne ; thrombocytopenie importante (plaquettes < 50 x 10<sup>9</sup>/L) ; nécessité d'un traitement par clopidogrel ou par anticoagulant oral (ACO) ; intolérance à l'une des deux substances.

Soixante-treize pour cent (73 %) des patients inclus dans l'étude ACTIVE-A ne pouvaient être traités par AVK selon l'évaluation du médecin, en raison d'une incapacité du patient de respecter les contraintes liées au suivi de l'INR (*international normalised ratio*), d'une prédisposition aux chutes ou aux traumatismes crâniens, ou d'un risque particulier de saignement ; pour 26% des patients, la décision du médecin était basée sur la réticence du patient à suivre un traitement par AVK.

41,8 % des patients étaient des femmes. L'âge moyen était de 71 ans, 41,6 % des patients avaient 75 ans ou plus. Au total, 23,0 % des patients ont été traités par des antiarythmiques, 52,1 % par des bêtabloquants, 54,6 % par des IEC et 25,4 % par des statines.

832 patients (22,1 %) ont présenté un des composants du critère principal d'efficacité (première survenue d'un AVC, IDM, embolie systémique en dehors du SNC ou décès d'origine vasculaire) dans le groupe clopidogrel + AAS *versus* 924 patients (24,4 %) dans le groupe placebo + AAS (soit une réduction du risque relatif de 11,1 % ; IC 95 % : 2,4-19,1 % ; p = 0,013). Cette différence est principalement due à une diminution importante du nombre d'AVC. 296 patients (7,8 %) dans le groupe clopidogrel + AAS ont présenté un AVC *versus* 408 patients (10,8 %) dans le groupe placebo + AAS (soit une réduction du risque relatif de 28,4 % ; IC 95 % : 16,8 %-38,3 % ; p = 0,00001).

#### *Population pédiatrique*

Une étude de titration de posologie du clopidogrel (étude PICOLO) a été réalisée chez 86 nouveau-nés ou nourrissons âgés au maximum de 24 mois présentant un risque de thrombose ; aux doses consécutives de 0,01, 0,1 et 0,2 mg/kg chez les nouveau-nés et les nourrissons, et de 0,15 mg/kg chez les nouveau-nés uniquement. La dose de 0,2 mg/kg a permis d'atteindre un pourcentage moyen d'inhibition de 49,3 % (agrégation plaquettaire induite par l'ADP de 5 microM), résultat comparable à celui observé chez des adultes traités par 75 mg par jour de ce médicament.

Dans une étude randomisée (étude CLARINET), en double aveugle, en groupes parallèles, 906 nouveau-nés et nourrissons atteints d'une cardiopathie congénitale cyanogène corrigée par anastomose artérielle aorto-pulmonaire ont été randomisés pour recevoir soit le clopidogrel 0,2 mg/kg (n = 467) soit le placebo (n = 439) en association avec un traitement de fond concomitant jusqu'à la deuxième étape chirurgicale. La durée moyenne entre l'anastomose artérielle aorto-pulmonaire et la première administration du médicament à l'étude était de 20 jours. Environ 88 % des patients ont reçu de l'acide acétylsalicylique (AAS) à la dose de 1 à 23 mg/kg/jour. En association au clopidogrel, aucune différence significative entre les groupes de traitement n'a été observée sur le critère d'évaluation composite associant décès, thrombose de l'anastomose ou intervention attribuable à une maladie cardiaque avant un délai de 120 jours après un événement de nature thrombotique, (89 [19,1 %] dans le groupe clopidogrel et 90 [20,5 %] dans le groupe placebo) (cf. rubrique 4.2). Le saignement a été l'effet indésirable le plus fréquemment signalé dans les deux groupes (clopidogrel et placebo). Cependant, aucune différence significative des taux de saignement n'a été observée entre les deux groupes. Lors du suivi de la tolérance à long terme de cette étude, 26 patients dont l'anastomose était toujours en place à un an ont reçu le clopidogrel jusqu'à 18 mois. Aucun événement nouveau relatif à la tolérance n'a été observé pendant le suivi à long terme de cette étude.

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

## 5.2 Propriétés pharmacocinétiques

### *Absorption*

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

### *Distribution*

*In vitro*, le clopidogrel et son principal métabolite circulant (inactif) se lient de façon réversible aux protéines plasmatiques humaines (taux de liaison respectifs de 98 % et de 94 %). Cette liaison aux protéines n'est pas saturable *in vitro* sur une large gamme de concentrations.

### *Biotransformation*

Le clopidogrel subit une biotransformation importante au niveau hépatique. *In vitro* et *in vivo*, le clopidogrel est métabolisé selon 2 principales voies métaboliques : la première par le biais des estérases, conduisant à une hydrolyse en dérivé acide carboxylique inactif (correspondant à 85 % des métabolites circulants), et la deuxième par le biais des cytochromes P450. Le clopidogrel est d'abord transformé en métabolite intermédiaire 2-oxo-clopidogrel. La deuxième étape est une transformation de ce métabolite intermédiaire 2-oxo-clopidogrel en métabolite actif, un dérivé thiol du clopidogrel. *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 multipliée par 2 après une dose unique de charge de 300 mg de clopidogrel comparativement à une dose quotidienne d'entretien de 75 mg après 4 jours de traitement. 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  $^{14}\text{C}$  chez l'homme, 50 % environ de la dose sont éliminés dans les urines et 46 % environ dans les selles au cours des 120 heures qui suivent l'administration. Après l'administration par voie orale d'une dose unique de 75 mg de clopidogrel, la demi-vie d'élimination du clopidogrel est de 6 heures environ. La demi-vie d'élimination du principal métabolite circulant (inactif) a été de 8 heures tant après administration d'une dose unique qu'après administration répétée.

### *Relations pharmacocinétique/pharmacodynamique*

Le CYP2C19 est impliqué dans la synthèse à la fois du métabolite actif et du métabolite intermédiaire 2-oxo-clopidogrel. Selon des études d'agrégation plaquettaire réalisées *ex-vivo*, les propriétés pharmacocinétiques et antiagrégantes du métabolite actif du clopidogrel diffèrent selon le génotype du CYP2C19.

L'allèle CYP2C19\*1 correspond à un métabolisme fonctionnel complet tandis que les allèles CYP2C19\*2 et CYP2C19\*3 ne sont pas fonctionnels. Les allèles CYP2C19\*2 et CYP2C19\*3 représentent la majorité des allèles à fonction réduite chez les métaboliseurs lents caucasiens (85 %) et asiatiques (99 %). Les autres allèles associés à une absence de métabolisme ou à un métabolisme réduit sont moins fréquents et sont notamment les CYP2C19\*4, \*5, \*6, \*7 et \*8. Un patient métaboliseur lent possède 2 allèles non fonctionnels, tels que définis ci-dessus. Les fréquences publiées des génotypes du CYP2C19 associés à une faible métabolisation sont d'environ 2 % chez les Caucasiens, 4 % chez les Noirs et 14 % chez les Chinois. Il existe des tests permettant d'identifier le génotype du CYP2C19 des patients.

Une étude en cross-over, menée chez 40 sujets sains, 10 dans chacun des 4 groupes de métaboliseurs du CYP2C19 (ultrarapides, rapides, intermédiaires et lents), a évalué les paramètres pharmacocinétiques et les réponses antiagrégantes après administration soit de 300 mg, suivi de 75 mg par jour, soit de 600 mg, suivi de 150 mg par jour, chaque groupe étant traité pendant une durée de

5 jours (concentration à l'équilibre). Aucune différence importante ni dans l'exposition au métabolite actif, ni dans l'inhibition moyenne de l'agrégation plaquettaire (IAP) n'a été observée entre les métaboliseurs ultrarapides, rapides et intermédiaires. Chez les métaboliseurs lents, l'exposition au métabolite actif a diminué de 63-71 % par rapport aux métaboliseurs rapides. Après administration de la posologie à 300 mg/75 mg, les réponses antiagrégantes ont diminué chez les métaboliseurs lents, avec une IAP moyenne (avec 5 $\mu$ M d'ADP) de 24 % (à 24 heures) et de 37 % (à J5). L'IAP chez les métaboliseurs rapides est de 39 % (à 24 heures) et de 58 % (à J5), celle chez les métaboliseurs intermédiaires étant de 37 % (à 24 heures) et de 60 % (à J5). Chez les métaboliseurs lents ayant reçu la posologie à 600 mg/150 mg, l'exposition au métabolite actif était supérieure par rapport à ceux ayant reçu la posologie à 300 mg/75 mg. De plus, l'IAP était de 32 % (à 24 heures) et de 61 % (à J5), soit supérieure à l'IAP chez les métaboliseurs lents ayant reçu la posologie 300 mg/75 mg, et était similaire à l'IAP des autres groupes de métaboliseurs du CYP2C19 ayant reçu la posologie 300 mg/75 mg. La posologie optimale pour cette population n'a pas été établie dans des essais cliniques.

Dans une méta-analyse de 6 études incluant 335 sujets traités par clopidogrel à la concentration d'équilibre, l'exposition au métabolite actif a diminué de 28 % chez les métaboliseurs intermédiaires et de 72 % chez les métaboliseurs lents, tandis que l'IAP (avec 5 microM d'ADP) a diminué de 5,9 % et de 21,4 % respectivement, par rapport aux métaboliseurs rapides. Les résultats de cette méta-analyse sont cohérents avec ceux de l'étude présentée ci-dessus.

L'influence du génotype du CYP2C19 sur les événements cliniques chez les patients traités par clopidogrel n'a pas été évaluée dans des essais prospectifs, randomisés, contrôlés. Cependant, plusieurs analyses rétrospectives ont évalué les effets chez les patients traités par clopidogrel en fonction du génotype : l'étude CURE (n = 2721), l'étude CHARISMA (n = 2428), l'étude CLARITY-TIMI 28 (n = 227), l'étude TRITON-TIMI 38 (n = 1477) et l'étude 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 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 des études de cohorte (Simon), l'augmentation du taux d'événements n'a été observée que chez les métaboliseurs lents, par rapport aux métaboliseurs rapides.

Dans 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 chez ces populations particulières.

#### *Chez l'insuffisant rénal*

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

#### *Chez l'insuffisant hépatique*

Après l'administration de doses répétées de 75 mg par jour de clopidogrel pendant 10 jours chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère, l'inhibition de l'agrégation plaquettaire induite



par l'ADP a été similaire à celle observée chez les sujets sains. L'allongement du temps de saignement moyen a également été similaire dans les 2 groupes.

#### *Race*

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

### **5.3 Données de sécurité préclinique**

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

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

Aucun effet cancérigène n'a été relevé lors de l'administration du clopidogrel à des souris pendant 78 semaines et à des rats pendant 104 semaines à des doses allant jusqu'à 77 mg/kg/jour (représentant au moins 25 fois l'exposition chez un être humain recevant une dose thérapeutique de 75 mg/jour).

Le clopidogrel a été testé dans des études de génotoxicité *in vitro* et *in vivo* et n'a pas montré d'activité génotoxique.

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

## **6. DONNEES PHARMACEUTIQUES**

### **6.1 Liste des excipients**

#### *Noyau :*

Cellulose microcristalline silicifiée :

- Cellulose microcristalline
- Silice colloïdale anhydre

Hydroxypropylcellulose faiblement substituée

Huile de ricin hydrogénée

#### *Pelliculage :*

Opadry Y-1-7000 blanc :

- Hypromellose (E464)
- Dioxyde de titane (E171)
- Macrogol 400

### **6.2 Incompatibilités**

Sans objet.

### **6.3 Durée de conservation**

5 ans.

### **6.4 Précautions particulières de conservation**

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

### **6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur**

Plaquettes en OPA/Al/PVC/Al contenant 28, 84, 100 comprimés pelliculés placées dans un carton.  
Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

### **6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation**

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

## **7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**

Les Laboratoires Servier –France  
50, rue Carnot  
92284 Suresnes Cedex - France

**Date de révision du texte :** avril 2016.