

OMCACLOP 75 Comprimés

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

OMCACLOP 75 (comprimés de clopidogrel 75mg)

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque comprimé pelliculé contient :

Bisulfate de clopidogrel USP équivalent à 75 mg de clopidogrel.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé pelliculé.

Description du produit fini : Comprimé pelliculé bleu clair, rectangulaire, gravé de "ACME" sur une face et d'une ligne de cassure sur l'autre face.

Note : "La ligne de cassure est uniquement destinée à faciliter la rupture pour faciliter l'ingestion et non à diviser en doses égales".

Catégorie de distribution : Médicaments délivrés uniquement sur ordonnance

4. PARTICULARITES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Prévention des événements athérotrombotiques.

Le clopidogrel est indiqué chez :

- Les patients adultes souffrant d'infarctus du myocarde (de quelques jours à moins de 35 jours), d'accident vasculaire cérébral ischémique (de 7 jours à moins de 6 mois) ou de maladie artérielle périphérique établie.

- Les patients adultes souffrant d'un syndrome coronarien aigu :

- Syndrome coronarien aigu sans élévation du segment ST (angor instable ou infarctus du myocarde sans onde Q), y compris les patients subissant la pose d'un stent après une intervention coronarienne percutanée, en association avec de l'acide acétylsalicylique (AAS).

- Infarctus du myocarde aigu avec sus-décalage du segment ST, en association avec l'ASA chez les patients traités médicalement et éligibles à un traitement thrombolytique.

Chez les patients présentant un risque modéré à élevé d'accident ischémique transitoire (AIT) ou d'accident vasculaire cérébral (AVC) ischémique mineur.

Le clopidogrel en association avec l'AAS est indiqué chez :

- Les patients adultes présentant un AIT à risque modéré à élevé (score ABCD21 \geq 4) ou un IS mineur (NIHSS2 \leq 3) dans les 24 heures suivant l'événement AIT ou Ischémique.

OMCACLOP 75 Comprimés

Prévention des événements athérothrombotiques et thromboemboliques dans la fibrillation auriculaire.

Chez les patients adultes atteints de fibrillation auriculaire qui présentent au moins un facteur de risque d'événements vasculaires, qui ne sont pas adaptés à un traitement par antagonistes de la vitamine K (AVK) et qui présentent un faible risque hémorragique, le clopidogrel est indiqué en association avec l'AAS pour la prévention des événements athérothrombotiques et thromboemboliques, y compris les accidents vasculaires cérébraux.

Pour plus d'informations, veuillez-vous référer à la section 5.1.

1 Âge, pression artérielle, caractéristiques cliniques, durée et diagnostic de diabète sucré.

2 Échelle de l'AVC du National Institutes of Health (Institut national de la santé)

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

- Adultes et personnes âgées

Le clopidogrel doit être administré en une seule dose quotidienne de 75 mg.

Chez les patients souffrant d'un syndrome coronarien aigu :

- Syndrome coronarien aigu sans élévation du segment ST (angor instable ou infarctus du myocarde sans onde Q) : le traitement par le clopidogrel doit être initié par une dose de charge unique de 300 mg, puis poursuivi à la dose de 75 mg une fois par jour (avec de l'acide acétylsalicylique (AAS) 75 mg-325 mg par jour). Des doses plus élevées d'AAS ayant été associées à un risque hémorragique plus important, il est recommandé de ne pas dépasser 100 mg d'AAS. La durée optimale du traitement n'a pas été formellement établie. Les données des essais cliniques soutiennent une utilisation jusqu'à 12 mois, et le bénéfice maximal a été observé à 3 mois (voir rubrique 5.1).

- Infarctus du myocarde aigu avec sus-décalage du segment ST : le clopidogrel doit être administré en dose unique quotidienne de 75 mg, initiée par une dose de charge de 300 mg, en association avec l'AAS et avec ou sans thrombolytiques. Chez les patients âgés de plus de 75 ans, le clopidogrel doit être initié sans dose de charge. Le traitement combiné doit être débuté le plus tôt possible après le début des symptômes et poursuivi pendant au moins quatre semaines. Le bénéfice de l'association du clopidogrel avec l'AAS au-delà de quatre semaines n'a pas été étudié dans ce contexte (voir rubrique 5.1).

Patients adultes présentant un risque modéré à élevé d'AIT ou d'IS mineur :

Les patients adultes présentant un AIT à risque modéré à élevé (score ABCD2 ≥ 4) ou un IS mineur (NIHSS ≤ 3) doivent recevoir une dose de charge de clopidogrel 300 mg suivie de clopidogrel 75 mg une fois par jour et d'AAS (75 mg -100 mg une fois par jour). Le traitement par clopidogrel et ASA doit être débuté dans les 24 heures suivant l'événement et être poursuivi pendant 21 jours, suivi d'un traitement antiplaquettaire unique.

Chez les patients souffrant de fibrillation auriculaire, le clopidogrel doit être administré en dose unique quotidienne de 75 mg. L'AAS (75-100 mg par jour) doit être initié et poursuivi en association avec le clopidogrel (voir rubrique 5.1).

OMCACLOP 75 Comprimés

Si une dose est manquée :

- Dans un délai de moins de 12 heures après l'heure régulière prévue : les patients doivent prendre la dose immédiatement, puis prendre la dose suivante à l'heure régulière prévue.

- Pendant plus de 12 heures : les patients doivent prendre la dose suivante à l'heure prévue et ne doivent pas doubler la dose.

- Population pédiatrique

Le clopidogrel ne doit pas être utilisé chez les enfants en raison de problèmes d'efficacité (voir rubrique 5.1).

- Insuffisance rénale

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

- Insuffisance hépatique

L'expérience thérapeutique est limitée chez les patients présentant une insuffisance hépatique modérée et pouvant présenter des diathèses hémorragiques (voir rubrique 4.4).

Mode d'administration

En cas d'utilisation orale

Ce médicament peut être administré avec ou sans nourriture.

4.3 Contre-indications

- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 2 ou à la rubrique 6.1.

- Insuffisance hépatique sévère.

- Saignement pathologique actif tel qu'un ulcère gastro-duodéal ou une hémorragie intracrânienne.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Saignement et troubles hématologiques

En raison du risque de saignement et d'effets indésirables hématologiques, la détermination de la numération globulaire et/ou d'autres tests appropriés doivent être rapidement envisagés dès que des symptômes cliniques évoquant un saignement apparaissent au cours du traitement (voir rubrique 4.8). Comme pour les autres agents antiplaquettaires, le clopidogrel doit être utilisé avec précaution chez les patients susceptibles de présenter un risque accru d'hémorragie suite à un traumatisme, une intervention chirurgicale ou toute autre pathologie et chez les patients recevant un traitement par AAS, héparine, des inhibiteurs de la glycoprotéine IIb/IIIa ou des anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), y compris des inhibiteurs de la Cox-2, ou des inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS), ou des inducteurs forts du CYP2C19 ou d'autres médicaments associés à un risque hémorragique tels que la pentoxifylline (voir rubrique 4. 5). Les patients doivent être suivis attentivement pour tout signe de saignement, y compris un saignement occulte, en particulier au cours des premières semaines

OMCACLOP 75 Comprimés

de traitement et/ou après des procédures cardiaques invasives ou une chirurgie. L'administration concomitante de clopidogrel avec des anticoagulants oraux n'est pas recommandée car elle peut augmenter l'intensité des saignements (voir rubrique 4.5).

Si un patient doit subir une intervention chirurgicale élective et que l'effet antiplaquettaire n'est temporairement pas souhaitable, le clopidogrel doit être arrêté 7 jours avant l'intervention. Les patients doivent informer les médecins et les dentistes qu'ils prennent du clopidogrel avant toute intervention chirurgicale et avant la prise de tout nouveau médicament. Le clopidogrel prolonge le temps de saignement et doit être utilisé avec précaution chez les patients présentant des lésions ayant une propension à saigner (notamment gastro-intestinales et intra-oculaires).

Les patients doivent être informés que l'arrêt des saignements peut prendre plus de temps que d'habitude lorsqu'ils prennent du clopidogrel (seul ou en association avec l'AAS), et qu'ils doivent signaler tout saignement inhabituel (site ou durée) à leur médecin.

Purpura thrombotique thrombocytopénique (PTT)

Un purpura thrombocytopénique thrombotique (PTT) a été rapporté très rarement après l'utilisation du clopidogrel, parfois après une courte exposition. Il se caractérise par une thrombocytopénie et une anémie hémolytique microangiopathique associées à des troubles neurologiques, un dysfonctionnement rénal ou de la fièvre. Le PTT est une affection potentiellement mortelle qui nécessite un traitement rapide, notamment une plasmaphérèse.

Hémophilie acquise

Des cas d'hémophilie acquise ont été rapportés suite à l'utilisation du clopidogrel. En cas d'allongement isolé confirmé du temps de céphaline activé (TCA) avec ou sans saignement, il faut envisager une hémophilie acquise. Les patients dont le diagnostic d'hémophilie acquise est confirmé doivent être pris en charge et traités par des spécialistes, et le clopidogrel doit être arrêté.

Accident ischémique cérébral récent

- Initiation du traitement

◦ Chez les patients atteints d'accident vasculaire cérébral ischémique mineur ou d'AIT à risque modéré à élevé, la bithérapie antiplaquettaire (clopidogrel et ASA) doit être débutée au plus tard 24 heures après le début de l'événement.

◦ Il n'existe pas de données concernant le bénéfice-risque d'une bithérapie antiplaquettaire à court terme chez les patients atteints d'accident vasculaire cérébral ischémique mineur aigu ou d'un AIT à risque modéré à élevé, ayant des antécédents d'hémorragie intracrânienne (non traumatique).

◦ Chez les patients atteints d'un accident vasculaire cérébral ischémique non mineur, la monothérapie par clopidogrel ne doit être débutée qu'après les 7 premiers jours de l'événement.

- Patients présentant un IS non mineur (NIHSS >4)

Compte tenu du manque de données, l'utilisation d'une bithérapie antiplaquettaire n'est pas recommandée (voir rubrique 4.1).

OMCACLOP 75 Comprimés

- IS mineur récent ou AIT à risque modéré à élevé chez les patients pour lesquels une intervention est indiquée ou prévue.

Il n'existe pas de données permettant de justifier l'utilisation d'une bithérapie antiplaquettaire chez les patients pour lesquels un traitement par endartériectomie carotidienne ou thrombectomie intravasculaire est indiqué, ou chez les patients pour lesquels une thrombolyse ou un traitement anticoagulant est prévu. La bithérapie antiplaquettaire n'est pas recommandée dans ces situations.

Cytochrome P450 2C19 (CYP2C19)

Pharmacogénétique : Chez les patients qui métabolisent mal le CYP2C19, le clopidogrel aux doses recommandées forme moins de métabolite actif du clopidogrel et a un effet moindre sur la fonction plaquettaire. Des tests sont disponibles pour identifier le génotype du CYP2C19 d'un patient.

Le clopidogrel étant métabolisé en partie en son métabolite actif par le CYP2C19, l'utilisation de médicaments inhibant l'activité de cette enzyme devrait entraîner une réduction des concentrations médicamenteuses du métabolite actif du clopidogrel. La pertinence clinique de cette interaction est incertaine. Par mesure de précaution, l'utilisation concomitante d'inhibiteurs forts ou modérés du CYP2C19 doit être déconseillée (voir rubrique 4.5 pour la liste des inhibiteurs du CYP2C19, voir également rubrique 5.2).

L'utilisation de médicaments qui induisent l'activité du CYP2C19 devrait entraîner une augmentation des concentrations du métabolite actif du clopidogrel et pourrait potentialiser le risque de saignement. Par mesure de précaution, l'utilisation concomitante d'inducteurs puissants du CYP2C19 doit être déconseillée (voir rubrique 4.5).

Substrats du CYP2C8

La prudence est requise chez les patients traités de façon concomitante par le clopidogrel et les médicaments substrats du CYP2C8 (voir rubrique 4.5).

Réactions croisées entre thiényridines

Les patients doivent être évalués pour détecter des antécédents d'hypersensibilité aux thiényridines (telles que le clopidogrel, la ticlopidine, le prasugrel) car des réactions croisées entre les thiényridines ont été rapportées (voir rubrique 4.8). Les thiényridines peuvent provoquer des réactions allergiques légères à sévères telles qu'une éruption cutanée, un angioedème, ou des réactions hématologiques croisées telles qu'une thrombocytopenie et une neutropénie. Les patients ayant déjà développé une réaction allergique et/ou une réaction hématologique à une thiényridine peuvent avoir un risque accru de développer la même ou une autre réaction à une autre thiényridine. Il est conseillé de surveiller les signes d'hypersensibilité chez les patients présentant une allergie connue aux thiényridines.

Insuffisance rénale

L'expérience thérapeutique avec le clopidogrel est limitée chez les patients atteints d'insuffisance rénale. Par conséquent, le clopidogrel doit être utilisé avec prudence chez ces patients (voir rubrique 4.2).

Insuffisance hépatique

L'expérience est limitée chez les patients présentant une maladie hépatique modérée et pouvant présenter des diathèses hémorragiques. Le clopidogrel doit donc être utilisé avec prudence dans cette population (voir rubrique 4.2).

4.5 Interaction avec d'autres médicaments et autres formes d'interaction

Médicaments associés à un risque hémorragique : Il existe un risque accru de saignement en raison de l'effet additif potentiel. L'administration concomitante de médicaments associés à un risque de saignement doit être entreprise avec prudence (voir rubrique 4.4).

Anticoagulants oraux : l'administration concomitante de clopidogrel avec des anticoagulants oraux n'est pas recommandée car elle peut augmenter l'intensité des saignements (voir rubrique 4.4). Bien que l'administration de clopidogrel 75 mg/jour n'ait pas modifié la pharmacocinétique de la S-warfarine ou l'International Normalised Ratio (INR) chez les patients recevant un traitement à long terme par warfarine, l'administration concomitante de clopidogrel et de warfarine augmente le risque de saignement en raison d'effets indépendants sur l'hémostase.

Inhibiteurs de la glycoprotéine IIb/IIIa : le clopidogrel doit être utilisé avec prudence chez les patients recevant de façon concomitante des inhibiteurs de la glycoprotéine IIb/IIIa (voir rubrique 4.4).

Acide acétylsalicylique (AAS) : L'AAS n'a pas modifié l'inhibition de l'agrégation plaquettaire induite par l'ADP médiée par le clopidogrel, mais le clopidogrel a potentialisé l'effet de l'AAS sur l'agrégation plaquettaire induite par le collagène. Cependant, l'administration concomitante de 500 mg d'AAS deux fois par jour pendant un jour n'a pas augmenté de façon significative l'allongement du temps de saignement induit par la prise de clopidogrel. Une interaction pharmacodynamique entre le clopidogrel et l'acide acétylsalicylique est possible, entraînant un risque accru de saignement. Par conséquent, l'utilisation concomitante doit être entreprise avec prudence (voir rubrique 4.4). Cependant, le clopidogrel et l'AAS ont été administrés ensemble jusqu'à un an (voir rubrique 5.1).

Héparine : dans une étude clinique menée chez des sujets sains, le clopidogrel n'a pas nécessité de modification de la dose d'héparine ni altéré l'effet de l'héparine sur la coagulation. L'administration simultanée d'héparine n'a pas eu d'effet sur l'inhibition de l'agrégation plaquettaire induite par le clopidogrel. Une interaction pharmacodynamique entre le clopidogrel et l'héparine est possible, entraînant une augmentation du risque de saignement. Par conséquent, l'utilisation concomitante doit être entreprise avec prudence (voir rubrique 4.4).

Thrombolytiques : la sécurité de l'administration concomitante de clopidogrel, d'agents thrombolytiques spécifiques de la fibrine ou de la non-fibrine et d'héparines a été évaluée chez des patients présentant un infarctus du myocarde aigu. L'incidence des saignements cliniquement significatifs était similaire à celle observée lorsque les agents thrombolytiques et l'héparine sont administrés en même temps que l'AAS (voir rubrique 4.8).

AINS : dans une étude clinique menée chez des volontaires sains, l'administration concomitante de clopidogrel et de naproxène a augmenté les pertes sanguines gastro-intestinales occultes. Cependant, en raison de l'absence d'études d'interaction avec d'autres AINS, il est actuellement difficile de déterminer s'il existe un risque accru de saignement gastro-intestinal avec tous les

OMCACLOP 75 Comprimés

AINS. Par conséquent, les AINS incluant les inhibiteurs de la Cox-2 et le clopidogrel doivent être co-administrés avec prudence (voir rubrique 4.4).

Inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS) : étant donné que les ISRS affectent l'activation plaquettaire et augmentent le risque de saignement, l'administration concomitante d'ISRS et de clopidogrel doit être entreprise avec prudence.

Autres traitements concomitants :

Inducteurs du CYP2C19

Le clopidogrel étant métabolisé en partie en son métabolite actif par le CYP2C19, l'utilisation de médicaments qui induisent l'activité de cette enzyme devrait entraîner une augmentation des concentrations médicamenteuses du métabolite actif du clopidogrel.

La rifampicine induit fortement le CYP2C19, entraînant à la fois une augmentation du taux du métabolite actif du clopidogrel et une inhibition plaquettaire, ce qui pourrait notamment potentialiser le risque de saignement. Par mesure de précaution, l'utilisation concomitante d'inducteurs puissants du CYP2C19 doit être déconseillée (voir rubrique 4.4).

Inhibiteurs du CYP2C19

Le clopidogrel étant métabolisé en partie en son métabolite actif par le CYP2C19, l'utilisation de médicaments inhibant l'activité de cette enzyme devrait entraîner une réduction des concentrations médicamenteuses du métabolite actif du clopidogrel. La pertinence clinique de cette interaction est incertaine. Par mesure de précaution, l'utilisation concomitante d'inhibiteurs forts ou modérés du CYP2C19 doit être déconseillée (voir rubriques 4.4 et 5.2).

Les médicaments qui sont des inhibiteurs forts ou modérés du CYP2C19 comprennent, par exemple, l'oméprazole et l'ésoméprazole, la fluvoxamine, la fluoxétine, le moclobémide, le voriconazole, le fluconazole, la ticlopidine, la carbamazépine et l'éfavirenz.

Inhibiteurs de la pompe à protons (IPP) :

L'oméprazole 80 mg une fois par jour, administré soit en même temps que le clopidogrel, soit à 12 heures d'intervalle entre les administrations des deux médicaments, a diminué l'exposition du métabolite actif de 45 % (dose de charge) et de 40 % (dose d'entretien). Cette diminution a été associée à une réduction de 39 % (dose de charge) et de 21 % (dose d'entretien) de l'inhibition de l'agrégation plaquettaire. L'ésoméprazole devrait donner une interaction similaire avec le clopidogrel.

Des données incohérentes sur les implications cliniques de cette interaction pharmacocinétique (PK)/pharmacodynamique (PD) en termes d'événements cardiovasculaires majeurs ont été rapportées par 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 réductions moins prononcées de l'exposition au métabolite ont été observées avec le pantoprazole ou le lansoprazole.

Les concentrations plasmatiques du métabolite actif ont été réduites de 20 % (dose de charge) et de 14 % (dose d'entretien) lors d'un traitement concomitant avec 80 mg de pantoprazole une fois par jour. Ceci a été associé à une réduction de l'inhibition moyenne de l'agrégation

OMCACLOP 75 Comprimés

plaquettaire de 15 % et de 11 %, respectivement. Ces résultats indiquent que le clopidogrel peut être administré avec le pantoprazole.

Il n'y a pas de preuve que d'autres médicaments qui réduisent l'acidité de l'estomac tels que les bloqueurs H2 ou les antiacides interfèrent avec l'activité antiplaquettaire du clopidogrel.

Traitement antirétroviral boosté (ART) : les patients séropositifs traités par des thérapies antirétrovirales boostées (ART) présentent un risque élevé d'événements vasculaires.

Une réduction significative de l'inhibition plaquettaire a été mise en évidence chez les patients séropositifs traités par un ART boosté par le ritonavir ou le cobicistat. Bien que la pertinence clinique de ces résultats soit incertaine, il existe des rapports spontanés de patients infectés par le VIH traités par un TAR boosté par le ritonavir, qui ont présenté des événements ré-occlusifs après désobstruction ou qui ont souffert d'événements thrombotiques sous un traitement de charge au clopidogrel. L'inhibition plaquettaire moyenne peut-être diminuée par l'utilisation concomitante de clopidogrel et de ritonavir. Par conséquent, l'utilisation concomitante du clopidogrel avec des thérapies renforcées par des ART doit être déconseillée.

Autres médicaments : Un certain nombre d'autres études cliniques ont été menées avec le clopidogrel et d'autres médicaments concomitants afin d'étudier le potentiel d'interactions pharmacodynamiques et pharmacocinétiques. Aucune interaction pharmacodynamique cliniquement significative n'a été observée lorsque le clopidogrel a été administré en même temps que l'aténolol, la nifédipine ou à la fois l'aténolol et la nifédipine. De plus, l'activité pharmacodynamique du clopidogrel n'a pas été influencée de façon significative par l'administration conjointe de phénobarbital ou d'œstrogènes.

La pharmacocinétique de la digoxine ou de la théophylline n'a pas été modifiée par l'administration simultanée de clopidogrel. Les antiacides n'ont pas modifié le degré d'absorption du clopidogrel.

Les données de l'étude CAPRIE indiquent que la phénytoïne et le tolbutamide qui sont métabolisés par le CYP2C9 peuvent être coadministrés sans danger avec le clopidogrel.

Médicaments substrats du CYP2C8 : Il a été démontré que le clopidogrel augmente l'exposition au répaglinide chez les volontaires sains. Des études in vitro ont montré que l'augmentation de l'exposition au répaglinide est due à l'inhibition du CYP2C8 par le métabolite glucuronide du clopidogrel. En raison du risque d'augmentation des concentrations plasmatiques, l'administration concomitante de clopidogrel et de médicaments principalement éliminés par le métabolisme du CYP2C8 (par exemple, le répaglinide, le paclitaxel) doit être entreprise avec prudence (voir rubrique 4.4).

En dehors des informations sur les interactions médicamenteuses spécifiques décrites ci-dessus, aucune étude d'interaction entre le clopidogrel et certains médicaments couramment administrés chez les patients atteints de maladie athérombotique n'a été réalisée. Toutefois, les patients ayant participé aux essais cliniques sur le clopidogrel ont reçu divers médicaments concomitants, notamment des diurétiques, des bêtabloquants, des IEC, des antagonistes du calcium, des hypocholestérolémiants, des vasodilatateurs coronariens, des antidiabétiques (y compris l'insuline), des antiépileptiques et des antagonistes de la GPIIb/IIIa, sans que l'on constate d'interactions indésirables cliniquement significatives.

OMCACLOP 75 Comprimés

Comme pour les autres inhibiteurs P2Y₁₂ oraux, l'administration simultanée d'agonistes opioïdes peut retarder et réduire l'absorption du clopidogrel, probablement en raison d'un ralentissement de la vidange gastrique. La pertinence clinique est inconnue. Envisager l'utilisation d'un agent antiplaquettaire parentéral chez les patients atteints de syndrome coronarien aigu nécessitant une Co-administration de morphine ou d'autres agonistes opioïdes.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

En l'absence de données cliniques sur l'exposition au clopidogrel pendant la grossesse, il est préférable, par mesure de précaution, de ne pas utiliser le clopidogrel pendant la grossesse.

Les études chez l'animal n'indiquent pas d'effets nocifs directs ou indirects sur la grossesse, le développement embryonnaire/fœtal, la parturition ou le développement postnatal (voir rubrique 5.3).

Allaitement maternel

On ne sait pas si le clopidogrel est excrété dans le lait maternel humain. Des études chez l'animal ont montré une excrétion du clopidogrel dans le lait maternel. Par mesure de précaution, l'allaitement ne doit pas être poursuivi pendant le traitement par OMCACLOP.

Fertilité

Les études chez l'animal n'ont pas montré que le clopidogrel pouvait altérer la fertilité.

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

Le clopidogrel n'a aucune influence ou une influence négligeable sur l'aptitude à conduire et à utiliser des machines.

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

La sécurité du clopidogrel a été évaluée chez plus de 44 000 patients ayant participé à des études cliniques, dont plus de 12 000 patients traités pendant 1 an ou plus. Dans l'ensemble, le clopidogrel 75 mg/jour a été comparable à l'AAS 325 mg/jour dans l'étude CAPRIE, quels que soient l'âge, le sexe et la race. Les effets indésirables cliniquement pertinents observés dans les études CAPRIE, CURE, CLARITY, COMMIT et ACTIVE-A sont discutés ci-dessous. En plus de l'expérience des études cliniques, des effets indésirables ont été signalés spontanément.

Les saignements sont la réaction la plus fréquente rapportée à la fois dans les études cliniques et dans l'expérience post-marketing où ils ont été principalement rapportés au cours du premier mois de traitement.

OMCACLOP 75 Comprimés

Dans l'étude CAPRIE, chez les patients traités soit par le clopidogrel soit par l'AAS, l'incidence globale des saignements était de 9,3 %. L'incidence des cas graves était similaire pour le clopidogrel et l'AAS.

Dans l'étude CURE, il n'y a pas eu d'excès de saignements majeurs avec le clopidogrel plus l'AAS dans les 7 jours suivant un pontage coronarien chez les patients qui ont arrêté le traitement plus de cinq jours avant l'intervention. Chez les patients qui ont poursuivi le traitement dans les cinq jours suivant le pontage coronarien, le taux d'événements était de 9,6 % pour le clopidogrel plus AAS et de 6,3 % pour le placebo plus AAS.

Dans l'étude CLARITY, on a observé une augmentation globale des hémorragies dans le groupe clopidogrel plus AAS par rapport au groupe placebo plus AAS. L'incidence des hémorragies majeures était similaire entre les groupes. Ceci était cohérent dans les sous-groupes de patients définis par les caractéristiques de base et le type de traitement fibrinolytique ou héparinique.

Dans l'étude COMMIT, le taux global d'hémorragie majeure non cérébrale ou d'hémorragie cérébrale était faible et similaire dans les deux groupes.

Dans l'étude ACTIVE-A, le taux d'hémorragie majeure était plus élevé dans le groupe clopidogrel + AAS que dans le groupe placebo + AAS (6,7 % contre 4,3 %). Les hémorragies majeures étaient principalement d'origine extracrânienne dans les deux groupes (5,3 % dans le groupe clopidogrel + AAS ; 3,5 % dans le groupe placebo + AAS), principalement du tractus gastro-intestinal (3,5 % contre 1,8 %). Il y a eu un excès d'hémorragies intracrâniennes dans le groupe de traitement clopidogrel + AAS par rapport au groupe placebo + AAS (1,4 % contre 0,8 %, respectivement). Il n'y a pas eu de différence statistiquement significative entre les groupes en ce qui concerne les taux d'hémorragie fatale (1,1 % dans le groupe clopidogrel + AAS et 0,7 % dans le groupe placebo + AAS) et d'accident vasculaire cérébral hémorragique (0,8 % et 0,6 %, respectivement).

Liste tabulée des effets indésirables

Les effets indésirables qui sont survenus au cours des études cliniques ou qui ont été signalés spontanément sont présentés dans le tableau ci-dessous. Leur fréquence est définie selon 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 ($< 1/10\ 000$), non connu (ne peut être estimé à partir des données disponibles). Au sein de chaque classe de systèmes d'organes, les effets indésirables sont présentés par ordre de gravité décroissante.

Système Classe- Organe	Fréquent	Peu fréquent	Rare	Très rare, Fréquence indéterminée
Troubles du sang et du système lymphatique		Thrombocytopénie, leucopénie, éosinophilie	Neutropénie, y compris neutropénie sévère	Purpura thrombocytopénique thrombotique (PTT) (voir rubrique 4.4), anémie aplasique, pancytopénie, agranulocytose, thrombocytopénie sévère,

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

OMCACLOP 75 Comprimés

				hémophilie A acquise, granulocytopénie, anémie.
Troubles cardiaques				Syndrome de Kounis (angor allergique vasospastique / infarctus du myocarde allergique) dans le cadre d'une réaction d'hypersensibilité due au clopidogrel*.
Troubles du système immunitaire				Maladie sérique, réactions anaphylactoïdes, hypersensibilité médicamenteuse à réaction croisée avec les thiényopyridines (telles que la ticlopidine, le prasugrel) (voir rubrique 4.4)*, syndrome auto-immun à l'insuline, pouvant entraîner une hypoglycémie sévère, notamment chez les patients présentant le sous-type HLA DRA4 (plus fréquent dans la population japonaise)*.
Troubles psychiatriques				Hallucinations, confusion
Troubles du système nerveux		Hémorragie intracrânienne (certains cas ont été signalés avec une issue fatale), céphalées, paresthésie, vertiges.		Troubles du goût, âgusie
Troubles oculaires		Hémorragie oculaire (conjonctivale, oculaire, rétinienne)		
Troubles de l'oreille et du labyrinthe			Vertige	

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

OMCACLOP 75 Comprimés

Troubles vasculaires	Hématome			Hémorragie grave, hémorragie de la plaie opératoire, vascularite, hypotension.
Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux	Epistaxis			Hémorragie des voies respiratoires (hémoptysie, hémorragie pulmonaire), bronchospasme, pneumonie interstitielle, pneumonie éosinophile.
Troubles gastro-intestinaux	Hémorragie gastro-intestinale, diarrhée, douleurs abdominales, dyspepsie.	Ulcère gastrique et ulcère duodénal, gastrite, vomissements, nausées, constipation, flatulences.	Hémorragie rétropéritonéale	Hémorragie gastro-intestinale et rétropéritonéale d'issue fatale, pancréatite, colite (y compris colite ulcéreuse ou lymphocytaire), stomatite.
Troubles hépto-biliaires				Insuffisance hépatique aiguë, hépatite, test de fonction hépatique anormal
Troubles de la peau et du tissu sous-cutané	Ecchymoses	Éruption, prurit, saignement de la peau (purpura)		Dermatite bulleuse (nécrolyse épidermique toxique, syndrome de Stevens Johnson, érythème polymorphe, pustulose exanthématique aiguë généralisée (PEAG)), œdème de Quincke, syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse, éruption médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques (DRESS), éruption érythémateuse ou exfoliative, urticaire, eczéma, lichen plan.
Systèmes reproductifs et troubles du sein			Gynécomastie	

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

OMCACLOP 75 Comprimés

Troubles musculo-squelettiques, du tissu conjonctif et des os				Saignement musculo-squelettique (hémarthrose), arthrite, arthralgie, myalgie
Troubles rénaux et urinaires		Hématurie		Glomérulonéphrite, créatinine sanguine augmentée
Troubles généraux et conditions du site d'administration	Saignement au point de ponction			Fièvre
Enquêtes		Temps de saignement prolongé, diminution du nombre de neutrophiles, diminution du nombre de plaquettes.		

* Informations relatives au clopidogrel avec une fréquence "non connue".

4.9 Surdosage

Un surdosage suite à l'administration de clopidogrel peut entraîner un temps de saignement prolongé et des complications hémorragiques ultérieures. Un traitement approprié doit être envisagé si des saignements sont observés.

Aucun antidote à l'activité pharmacologique du clopidogrel n'a été trouvé. Si une correction rapide du temps de saignement prolongé est nécessaire, la transfusion de plaquettes peut inverser les effets du clopidogrel.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Groupe pharmacothérapeutique : inhibiteurs de l'agrégation plaquettaire hors héparine, Code ATC : B01AC-04.

Mécanisme d'action

Le clopidogrel est une prodrogue dont l'un des métabolites est un inhibiteur de l'agrégation plaquettaire. Le clopidogrel doit être métabolisé par les enzymes du CYP450 pour produire le métabolite actif qui inhibe l'agrégation plaquettaire. Le métabolite actif du clopidogrel inhibe sélectivement la liaison de l'adénosine diphosphate (ADP) à son récepteur plaquettaire P2Y₁₂ et l'activation subséquente, médiée par l'ADP, du complexe glycoprotéine GPIIb/IIIa, inhibant ainsi l'agrégation plaquettaire. En raison de la liaison irréversible, les plaquettes exposées sont affectées pour le reste de leur durée de vie (environ 7 à 10 jours) et la récupération de la fonction plaquettaire normale se produit à un rythme compatible avec le renouvellement des plaquettes. L'agrégation plaquettaire induite par des agonistes autres que l'ADP est également inhibée en bloquant l'amplification de l'activation plaquettaire par l'ADP libéré.

Le métabolite actif étant formé par les enzymes CYP450, dont certains sont polymorphes ou sujets à une inhibition par d'autres médicaments, tous les patients n'auront pas une inhibition plaquettaire adéquate.

Effets pharmacodynamiques

Des doses répétées de 75 mg par jour ont produit une inhibition substantielle de l'agrégation plaquettaire induite par l'ADP dès le premier jour ; cette inhibition a augmenté progressivement et a atteint l'état d'équilibre entre le troisième et le septième jour. A l'état d'équilibre, le niveau moyen d'inhibition observé avec une dose de 75 mg par jour était compris entre 40 % et 60 %. L'agrégation plaquettaire et le temps de saignement sont progressivement revenus aux valeurs de base, généralement dans les 5 jours suivant l'arrêt du traitement.

Efficacité et sécurité cliniques

La sécurité et l'efficacité du clopidogrel ont été évaluées dans 7 études en double aveugle portant sur plus de 100 000 patients : l'étude CAPRIE, comparant le clopidogrel à l'AAS, et les études CURE, CLARITY, COMMIT, CHANCE, POINT et ACTIVE-A comparant le clopidogrel à un placebo, les deux médicaments étant administrés en association avec l'AAS et d'autres traitements standard.

Infarctus du myocarde (IM) récent, accident vasculaire cérébral (AVC) récent ou artériopathie périphérique établie

L'étude CAPRIE a inclus 19 185 patients atteints d'athérombose se manifestant par un infarctus du myocarde récent (<35 jours), un accident vasculaire cérébral ischémique récent (entre 7 jours et 6 mois) ou une maladie artérielle périphérique (MAP) établie. Les patients ont été randomisés entre le clopidogrel 75 mg/jour et l'AAS 325 mg/jour, et ont été suivis pendant 1 à 3 ans. Dans le sous-groupe des infarctus du myocarde, la plupart des patients ont reçu de l'AAS pendant les premiers jours suivant l'infarctus aigu du myocarde.

Le clopidogrel a réduit de manière significative l'incidence de nouveaux événements ischémiques (point final combiné d'infarctus du myocarde, d'accident vasculaire cérébral ischémique et de décès d'origine vasculaire) par rapport à l'AAS. Dans l'analyse en intention de traiter, 939 événements ont été observés dans le groupe clopidogrel et 1 020 événements avec l'AAS (réduction du risque relatif (RRR) 8,7 %, [IC 95 % : 0,2 à 16,4] ; p=0,045), ce qui correspond, pour 1 000 patients traités pendant 2 ans, à 10 [IC : 0 à 20] patients supplémentaires empêchés de subir un nouvel événement ischémique. L'analyse de la mortalité totale comme

OMCACLOP 75 Comprimés

critère secondaire n'a pas montré de différence significative entre le clopidogrel (5,8 %) et l'AAS (6,0 %).

Dans une analyse de sous-groupe par condition d'éligibilité (infarctus du myocarde, accident vasculaire cérébral ischémique et MAP), le bénéfice est apparu plus important (atteignant une signification statistique à $p=0,003$) chez les patients recrutés en raison d'une MAP (en particulier ceux qui avaient également des antécédents d'infarctus du myocarde) (RRR = 23,7 % ; IC : 8,9 à 36,2) et plus faible (pas significativement différent de l'AAS) chez les patients victimes d'un accident vasculaire cérébral (RRR = 7,3 % ; IC : -5,7 à 18,7 [$p=0,258$]). Chez les patients qui ont été recrutés dans l'essai sur la seule base d'un infarctus du myocarde récent, le clopidogrel était numériquement inférieur, mais pas statistiquement différent de l'AAS (RRR = -4,0 % ; IC : -22,5 à 11,7 [$p=0,639$]). En outre, une analyse de sous-groupe par âge a suggéré que le bénéfice du clopidogrel chez les patients de plus de 75 ans était inférieur à celui observé chez les patients ≤ 75 ans.

Étant donné que l'essai CAPRIE n'avait pas la puissance nécessaire pour évaluer l'efficacité de sous-groupes individuels, il n'est pas clair si les différences de réduction du risque relatif entre les conditions de qualification sont réelles ou le résultat du hasard.

Syndrome coronarien aigu

L'étude CURE a inclus 12 562 patients présentant un syndrome coronarien aigu sans élévation du segment ST (angor instable ou infarctus du myocarde sans onde Q) et se présentant dans les 24 heures suivant l'apparition du dernier épisode de douleur thoracique ou de symptômes compatibles avec une ischémie. Les patients devaient présenter soit des modifications ECG compatibles avec une nouvelle ischémie, soit une élévation des enzymes cardiaques ou de la troponine I ou T à au moins deux fois la limite supérieure de la normale. Les patients ont été randomisés entre le clopidogrel (dose de charge de 300 mg suivie de 75 mg/jour, N=6 259) et le placebo (N=6 303), tous deux administrés en association avec l'AAS (75-325 mg une fois par jour) et d'autres traitements standard. Les patients ont été traités pendant un an au maximum. Dans l'étude CURE, 823 (6,6 %) patients ont reçu un traitement concomitant par antagoniste des récepteurs GPIIb/IIIa. Des héparines ont été administrées chez plus de 90 % des patients et le taux relatif de saignement entre le clopidogrel et le placebo n'a pas été significativement affecté par le traitement héparinique concomitant.

Le nombre de patients ayant présenté le critère d'évaluation principal [décès d'origine cardiovasculaire (CV), infarctus du myocarde (MI) ou accident vasculaire cérébral (AVC)] était de 582 (9,3 %) dans le groupe traité par le clopidogrel et de 719 (11,4 %) dans le groupe traité par le placebo, soit une réduction du risque relatif de 20 % (IC à 95 % de 10 % à 28 % ; $p=0,00009$) pour le groupe traité par le clopidogrel (réduction du risque relatif de 17 % lorsque les patients ont reçu un traitement conservateur, de 29 % lorsqu'ils ont subi une angioplastie coronaire transluminale percutanée (ACTP) avec ou sans stent et de 10 % lorsqu'ils ont subi un pontage aorto-coronarien (PAC)). De nouveaux événements cardiovasculaires (critère d'évaluation principal) ont été évités, avec des réductions du risque relatif de 22 % (IC : 8,6 à 33,4), 32 % (IC : 12,8 à 46,4), 4 % (IC : -26,9 à 26,7), 6 % (IC : -33,5 à 34,3) et 14 % (IC : -31,6 à 44,2), pendant les intervalles d'étude de 0-1, 1-3, 3-6, 6-9 et 9-12 mois, respectivement. Ainsi, au-delà de 3 mois de traitement, le bénéfice observé dans le groupe clopidogrel + AAS n'a pas été davantage augmenté, alors que le risque d'hémorragie a persisté (voir rubrique 4.4).

OMCACLOP 75 Comprimés

L'utilisation du clopidogrel dans l'étude CURE a été associée à une diminution du besoin de traitement thrombolytique (RRR = 43,3 % ; IC : 24,3 %, 57,5 %) et d'inhibiteurs de GPIIb/IIIa (RRR = 18,2 % ; IC : 6,5 %, 28,3 %).

Le nombre de patients présentant le critère d'évaluation Co primaire (décès d'origine cardiovasculaire, infarctus du myocarde, accident vasculaire cérébral ou ischémie réfractaire) était de 1 035 (16,5 %) dans le groupe traité par le clopidogrel et de 1 187 (18,8 %) dans le groupe traité par le placebo, soit une réduction du risque relatif de 14 % (IC à 95 % : 6 %-21 %, $p=0,0005$) pour le groupe traité par le clopidogrel. Ce bénéfice est principalement dû à la réduction statistiquement significative de l'incidence des infarctus [287 (4,6 %) dans le groupe traité par le clopidogrel et 363 (5,8 %) dans le groupe traité par le placebo]. Aucun effet n'a été observé sur le taux de ré hospitalisation pour angor instable.

Les résultats obtenus dans des populations présentant des caractéristiques différentes (par exemple, angor instable ou infarctus sans onde Q, niveaux de risque faible à élevé, diabète, nécessité d'une revascularisation, âge, sexe, etc. En particulier, dans une analyse post-hoc portant sur 2 172 patients (17 % de la population totale de l'étude CURE) ayant bénéficié de la pose d'un stent (Stent-CURE), les données ont montré que le clopidogrel, comparé au placebo, présentait un RRR significatif de 26,2 % en faveur du clopidogrel pour le critère d'évaluation Co-primaire (décès d'origine cardiovasculaire, infarctus du myocarde, accident vasculaire cérébral) et également un RRR significatif de 23,9 % pour le second critère d'évaluation Co-primaire (décès d'origine cardiovasculaire, infarctus du myocarde, accident vasculaire cérébral ou ischémie réfractaire). En outre, le profil de sécurité du clopidogrel dans ce sous-groupe de patients n'a pas soulevé de préoccupation particulière. Ainsi, les résultats de ce sous-groupe sont conformes aux résultats de l'ensemble de l'essai.

Les bénéfices observés avec le clopidogrel étaient indépendants des autres traitements cardiovasculaires aigus et à long terme (tels que l'héparine/LMWH, les antagonistes GPIIb/IIIa, les médicaments hypolipidémiants, les bêtabloquants et les inhibiteurs de l'ECA). L'efficacité du clopidogrel a été observée indépendamment de la dose d'AAS (75-325 mg une fois par jour).

Chez les patients présentant un infarctus aigu du myocarde avec sus-décalage du segment ST, la sécurité et l'efficacité du clopidogrel ont été évaluées dans deux études randomisées, contrôlées par placebo et en double aveugle, CLARITY et COMMIT.

L'étude CLARITY a inclus 3 491 patients se présentant dans les 12 heures suivant le début d'un infarctus du myocarde avec sus-décalage du segment ST et devant recevoir un traitement thrombolytique. Les patients ont reçu du clopidogrel (300 mg en dose de charge, puis 75 mg/jour, $n=1 752$) ou un placebo ($n=1 739$), tous deux en association avec de l'AAS (150 à 325 mg en dose de charge, puis 75 à 162 mg/jour), un agent fibrinolytique et, le cas échéant, de l'héparine. Les patients ont été suivis pendant 30 jours. Le critère d'évaluation principal était la survenue du composite suivant : occlusion d'une artère liée à l'infarctus sur l'angiographie réalisée avant la sortie de l'hôpital, décès ou récurrence d'infarctus avant la coronarographie. Pour les patients qui n'ont pas subi d'angiographie, le critère d'évaluation principal était le décès ou la récurrence d'infarctus du myocarde au jour 8 ou à la sortie de l'hôpital.

La population de patients comprenait 19,7% de femmes et 29,2% de patients ≥ 65 ans. Au total, 99,7 % des patients ont reçu des fibrinolytiques (spécifiques de la fibrine : 68,7 %, non

OMCACLOP 75 Comprimés

spécifiques de la fibrine : 31,1 %), 89,5 % de l'héparine, 78,7 % des bêtabloquants, 54,7 % des IEC et 63 % des statines.

Quinze pour cent (15,0 %) des patients du groupe clopidogrel et 21,7 % du groupe placebo ont atteint le critère d'évaluation principal, ce qui représente une réduction absolue de 6,7 % et une réduction de la probabilité de 36 % en faveur du clopidogrel (IC 95 % : 24, 47 % ; $p < 0,001$), principalement liée à une réduction des artères occluses liées à l'infarctus. Ce bénéfice était cohérent dans tous les sous-groupes pré spécifiés, y compris l'âge et le sexe des patients, la localisation de l'infarctus et le type de fibrinolytique ou d'héparine utilisé.

L'essai COMMIT, de conception factorielle 2x2, a inclus 45 852 patients se présentant dans les 24 heures suivant l'apparition des symptômes d'une suspicion d'infarctus avec des anomalies ECG à l'appui (c'est-à-dire un sus-décalage ou une dépression du segment ST ou un bloc de branche gauche). Les patients ont reçu du clopidogrel (75 mg/jour, $n=22\ 961$) ou un placebo ($n=22\ 891$), en association avec de l'AAS (162 mg/jour), pendant 28 jours ou jusqu'à la sortie de l'hôpital. Les critères d'évaluation Co primaires étaient le décès, quelle qu'en soit la cause, et la première survenue d'un nouvel infarctus, d'un accident vasculaire cérébral ou d'un décès. La population comprenait 27,8% de femmes, 58,4% de patients ≥ 60 ans (26% ≥ 70 ans) et 54,5% de patients ayant reçu des fibrinolytiques.

Le clopidogrel a réduit significativement le risque relatif de décès toutes causes confondues de 7 % ($p=0,029$) et le risque relatif de l'association ré-infarctus, AVC ou décès de 9 % ($p=0,002$), soit une réduction absolue de 0,5 % et 0,9 %, respectivement. Ce bénéfice était constant quel que soit l'âge, le sexe et avec ou sans fibrinolytiques, et a été observé dès 24 heures.

Désescalade des inhibiteurs P2Y12 dans le syndrome coronarien aigu

Le passage d'un inhibiteur des récepteurs P2Y12 plus puissant au clopidogrel en association avec l'aspirine après la phase aiguë dans le syndrome coronarien aigu (SCA) a été évalué dans deux études randomisées parrainées par des investigateurs (ISS) - TOPIC et TROPICAL-ACS - avec des données sur les résultats cliniques.

Le bénéfice clinique apporté par les inhibiteurs de P2Y12 les plus puissants, le ticagrelor et le prasugrel, dans leurs études pivots est lié à une réduction significative des événements ischémiques récurrents (y compris la thrombose aiguë et subaiguë du stent (ST), l'infarctus du myocarde (MI) et la revascularisation urgente). Bien que le bénéfice ischémique ait été constant tout au long de la première année, une réduction plus importante de la récurrence ischémique après un SCA a été observée au cours des premiers jours suivant le début du traitement. En revanche, les analyses post-hoc ont montré une augmentation statistiquement significative du risque hémorragique avec les inhibiteurs P2Y12 les plus puissants, principalement pendant la phase d'entretien, après le premier mois suivant le SCA. TOPIC et TROPICAL-ACS ont été conçus pour étudier comment atténuer les événements hémorragiques tout en maintenant l'efficacité.

TOPIC : Timing Of Platelet Inhibition after acute Coronary syndrome (Moment de l'inhibition des plaquettes après un syndrome coronarien aigu)

Cet essai randomisé et ouvert a inclus des patients atteints de SCA nécessitant une intervention coronarienne percutanée (ICP). Les patients sous aspirine et un inhibiteur de P2Y12 plus puissant et ne présentant pas d'événement indésirable à un mois ont été affectés au passage à

OMCACLOP 75 Comprimés

l'aspirine à dose fixe plus clopidogrel (double thérapie antiplaquettaire désescaladée (DAPT)) ou à la poursuite de leur régime médicamenteux (DAPT inchangé).

Au total, 645 des 646 patients présentant un infarctus du myocarde avec surélévation du segment ST (STEMI) ou sans surélévation du segment ST (NSTEMI) ou un angor instable ont été analysés (DAPT désescalée (n=322) ; DAPT inchangée (n=323)). Un suivi à un an a été effectué pour 316 patients (98,1%) dans le groupe DAPT désescaladé et 318 patients (98,5%) dans le groupe DAPT inchangé. Le suivi médian pour les deux groupes était de 359 jours. Les caractéristiques de la cohorte étudiée étaient similaires dans les 2 groupes.

L'issue primaire, un composite de décès cardiovasculaire, d'accident vasculaire cérébral, de revascularisation urgente et de saignement BARC (Bleeding Academic Research Consortium) ≥ 2 un an après le SCA, est survenue chez 43 patients (13,4 %) dans le groupe DAPT désescaladé et chez 85 patients (26,3 %) dans le groupe DAPT inchangé ($p < 0,01$). Cette différence statistiquement significative s'explique principalement par la diminution du nombre d'événements hémorragiques, aucune différence n'ayant été signalée pour les critères d'évaluation ischémiques ($p = 0,36$), tandis que les hémorragies BARC ≥ 2 sont survenues moins fréquemment dans le groupe DAPT désescaladé (4,0 %) contre 14,9 % dans le groupe DAPT inchangé ($p < 0,01$). Les événements hémorragiques définis comme tous les BARC sont survenus chez 30 patients (9,3%) dans le groupe DAPT désescaladé et chez 76 patients (23,5%) dans le groupe DAPT inchangé ($p < 0,01$).

TROPICAL-ACS : Testing Responsiveness to Platelet Inhibition on Chronic Antiplatelet Treatment for Acute Coronary Syndromes (Test de réactivité à l'inhibition plaquettaire lors d'un traitement antiplaquettaire chronique pour les syndromes coronariens aigus)

Cet essai randomisé et ouvert a inclus 2 610 patients atteints de SCA et présentant des biomarqueurs positifs après une ICP réussie. Les patients ont été randomisés pour recevoir soit du prasugrel à 5 ou 10 mg/j (jours 0-14) (n=1306), soit du prasugrel à 5 ou 10 mg/j (jours 0-7), puis du clopidogrel à 75 mg/j (jours 8-14) (n=1304), en association avec de l'AAS (<100 mg/jour). Au jour 14, un test de la fonction plaquettaire (PFT) a été effectué. Les patients sous prasugrel seul ont été maintenus sous prasugrel pendant 11,5 mois.

Les patients désescaladés ont subi un test de réactivité plaquettaire élevée (HPR). Si l'HPR ≥ 46 unités, les patients sont repassés au prasugrel 5 ou 10 mg/j pendant 11,5 mois ; si l'HPR < 46 unités, les patients ont continué à prendre du clopidogrel 75 mg/j pendant 11,5 mois. Par conséquent, dans le bras de désescalade guidée, les patients étaient soit sous prasugrel (40%), soit sous clopidogrel (60%). Tous les patients ont continué à prendre de l'aspirine et ont été suivis pendant un an.

Le critère d'évaluation principal (l'incidence combinée de décès d'origine cardiovasculaire, d'infarctus du myocarde, d'accident vasculaire cérébral et d'hémorragie de grade BARC ≥ 2 à 12 mois) a été atteint, montrant une non-infériorité. Quatre-vingt-quinze patients (7 %) dans le groupe de désescalade guidée et 118 patients (9 %) dans le groupe témoin (p de non-infériorité = 0,0004) ont eu un événement. La désescalade guidée n'a pas entraîné d'augmentation du risque combiné d'événements ischémiques (2,5 % dans le groupe de désescalade contre 3,2 % dans le groupe témoin ; p de non-infériorité = 0,0115), ni du critère secondaire clé de saignement BARC ≥ 2 (5 %) dans le groupe de désescalade contre 6 % dans le groupe témoin ($p = 0,23$). L'incidence cumulée de tous les événements hémorragiques (BARC classe 1 à 5) était de 9%

OMCACLOP 75 Comprimés

(114 événements) dans le groupe de désescalade guidée contre 11% (137 événements) dans le groupe témoin ($p=0,14$).

Double thérapie antiplaquettaire (DAPT) dans les cas d'IS mineur aigu ou d'AIT à risque modéré ou élevé

La DAPT avec l'association de clopidogrel et d'AAS comme traitement de prévention de l'AVC après un IS mineur aigu ou un AIT à risque modéré ou élevé a été évaluée dans deux études randomisées parrainées par des investigateurs (ISS) - CHANCE et POINT - avec des données sur la sécurité clinique et l'efficacité.

CHANCE (Clopidogrel chez les patients à haut risque présentant des événements cérébrovasculaires aigus non invalidants)

Cet essai clinique randomisé, en double aveugle, multicentrique et contrôlé par placebo a inclus 5 170 patients chinois présentant une AIT aiguë (score ABCD2 ≥ 4) ou un AVC mineur aigu (NIHSS ≤ 3). Les patients des deux groupes ont reçu de l'AAS en ouvert le premier jour (avec une dose allant de 75 à 300 mg, à la discrétion du médecin traitant). Les patients affectés de manière aléatoire au groupe clopidogrel-ASA ont reçu une dose de charge de 300 mg de clopidogrel le jour 1, suivie d'une dose de 75 mg de clopidogrel par jour du jour 2 au jour 90, et de l'AAS à une dose de 75 mg par jour du jour 2 au jour 21. Les patients répartis aléatoirement dans le groupe ASA ont reçu une version placebo du clopidogrel du jour 1 au jour 90 et de l'ASA à la dose de 75 mg par jour du jour 2 au jour 90.

Le principal critère d'efficacité était la survenue d'un nouvel accident vasculaire cérébral (ischémique et hémorragique) dans les 90 premiers jours suivant un IS mineur aigu ou un AIT à haut risque. Cet événement est survenu chez 212 patients (8,2%) dans le groupe clopidogrel-ASA par rapport à 303 patients (11,7%) dans le groupe ASA (hazard ratio [HR], 0,68 ; 95% confidence interval [CI], 0,57 to 0,81 ; $P < 0,001$). Un infarctus du myocarde est survenu chez 204 patients (7,9 %) dans le groupe clopidogrel-ASA, contre 295 (11,4 %) dans le groupe AAS (HR, 0,67 ; IC à 95 %, 0,56 à 0,81 ; $P < 0,001$). Un AVC hémorragique est survenu chez 8 patients dans chacun des deux groupes d'étude (0,3 % de chaque groupe). Une hémorragie modérée ou grave est survenue chez sept patients (0,3 %) dans le groupe clopidogrel-ASA et chez huit (0,3 %) dans le groupe AAS ($P = 0,73$). Le taux de tout événement hémorragique était de 2,3 % dans le groupe clopidogrel-ASA comparativement à 1,6 % dans le groupe AAS (HR, 1,41 ; IC à 95 %, 0,95 à 2,10 ; $P = 0,09$).

POINT (Platelet-Oriented Inhibition in New TIA and Minor Ischemic Stroke)

Cet essai clinique randomisé, en double aveugle, multicentrique et contrôlé par placebo a inclus 4 881 patients internationaux présentant une AIT aiguë (score ABCD2 ≥ 4) ou un AVC mineur (NIHSS ≤ 3). Tous les patients des deux groupes ont reçu de l'AAS en ouvert du jour 1 au jour 90 (50 à 325 mg selon l'appréciation du médecin traitant). Les patients randomisés dans le groupe clopidogrel ont reçu une dose de charge de 600 mg de clopidogrel le jour 1, suivie de 75 mg de clopidogrel par jour du jour 2 au jour 90. Les patients répartis au hasard dans le groupe placebo ont reçu un placebo de clopidogrel du 1er au 90e jour.

Le principal critère d'efficacité était un composite d'événements ischémiques majeurs (IS, MI ou décès dû à un événement vasculaire ischémique) au jour 90. Ces événements sont survenus

OMCACLOP 75 Comprimés

chez 121 patients (5,0 %) recevant le clopidogrel et l'AAS, comparativement à 160 patients (6,5 %) recevant l'AAS seul (HR, 0,75 ; IC à 95 %, 0,59 à 0,95 ; P = 0,02). L'issue secondaire de l'IS est survenue chez 112 patients (4,6 %) recevant le clopidogrel plus l'AAS par rapport à 155 patients (6,3 %) recevant l'AAS seul (HR, 0,72 ; IC 95 %, 0,56 à 0,92 ; P = 0,01). Le principal critère d'évaluation de la sécurité, à savoir une hémorragie majeure, est survenu chez 23 des 2 432 patients (0,9 %) recevant le clopidogrel plus l'AAS et chez 10 des 2 449 patients (0,4 %) recevant l'AAS seul (HR, 2,32 ; IC à 95 %, 1,10 à 4,87 ; P = 0,02). Une hémorragie mineure est survenue chez 40 patients (1,6 %) recevant le clopidogrel plus l'AAS et chez 13 (0,5 %) recevant l'AAS seul (HR, 3,12 ; IC à 95 %, 1,67 à 5,83 ; P = 0,001).

Analyse de l'évolution temporelle de CHANCE et POINT

Il n'y a pas eu d'avantage en termes d'efficacité à poursuivre la DAPT au-delà de 21 jours. Une distribution dans le temps des événements ischémiques majeurs et des hémorragies majeures par affectation de traitement a été effectuée pour analyser l'impact de la durée à court terme de la DAPT.

Tableau 1 - Distribution dans le temps des événements ischémiques majeurs et des hémorragies majeures par affectation de traitement dans CHANCE et POINT.

Nombre d'événements					
Résultats dans CHANCE et POINT	Affectation du traitement	Total	1 st semaine	2 nd semaine	3 rd semaine
Événements ischémiques majeurs	ASA (n=5 035)	458	330	36	21
	CLP+ASA(n=5 016)	328	217	30	14
	Différence	130	113	6	7
Hémorragie majeure	ASA (n=5 035)	18	4	2	1
	CLP+ASA(n=5 016)	30	10	4	2
	Différence	-12	-6	-2	-1

Fibrillation auriculaire

Les études ACTIVE-W et ACTIVE-A, essais distincts du programme ACTIVE, ont inclus des patients souffrant de fibrillation auriculaire (FA) et présentant au moins un facteur de risque d'événements vasculaires. Sur la base des critères de recrutement, les médecins ont inscrit les patients à l'étude ACTIVE-W s'ils étaient candidats à un traitement par antagoniste de la vitamine K (AVK) (comme la warfarine). L'étude ACTIVE-A a inclus des patients qui ne pouvaient pas recevoir de traitement par AVK parce qu'ils étaient incapables de le faire ou ne le souhaitaient pas.

L'étude ACTIVE-W a démontré que le traitement anticoagulant par les antagonistes de la vitamine K était plus efficace que le traitement par le clopidogrel et l'AAS.

OMCACLOP 75 Comprimés

L'étude ACTIVE-A (N=7 554) était une étude multicentrique, randomisée, en double aveugle, contrôlée par placebo, qui a comparé le clopidogrel 75 mg/jour + AAS (N=3 772) au placebo + AAS (N=3 782). La dose recommandée d'AAS était de 75 à 100 mg/jour. Les patients ont été traités pendant une durée maximale de 5 ans.

Les patients randomisés dans le programme ACTIVE étaient ceux présentant une FA documentée, c'est-à-dire soit une FA permanente, soit au moins deux épisodes de FA intermittente au cours des six derniers mois, et qui présentaient au moins l'un des facteurs de risque suivants : âge ≥ 75 ans ou âge de 55 à 74 ans et soit un diabète sucré nécessitant un traitement médicamenteux, soit un antécédent d'infarctus du myocarde documenté, soit une coronaropathie documentée ; traitement pour une hypertension artérielle systémique ; antécédent d'accident vasculaire cérébral, d'accident ischémique transitoire (AIT) ou d'embolie systémique hors SNC ; dysfonctionnement ventriculaire gauche avec fraction d'éjection ventriculaire gauche < 45 % ; ou maladie vasculaire périphérique documentée. Le score CHADS2 moyen était de 2,0 (intervalle 0-6).

Les principaux critères d'exclusion des patients étaient les suivants : ulcère gastroduodéal documenté au cours des six mois précédents ; hémorragie intracérébrale antérieure ; thrombocytopénie significative (numération plaquettaire $< 50 \times 10^9/l$) ; nécessité de prendre du clopidogrel ou des anticoagulants oraux (ACO) ; ou intolérance à l'un des deux composés.

Soixante-treize pour cent (73 %) des patients recrutés dans l'étude ACTIVE-A ne pouvaient pas prendre d'AVK en raison de l'évaluation du médecin, de l'incapacité à se conformer à la surveillance de l'INR (rapport international normalisé), d'une prédisposition aux chutes ou aux traumatismes crâniens, ou d'un risque spécifique de saignement ; pour 26 % des patients, la décision du médecin était fondée sur le refus du patient de prendre des AVK.

La population de patients comprenait 41,8 % de femmes. L'âge moyen était de 71 ans, 41,6 % des patients étaient ≥ 75 ans. Au total, 23,0 % des patients ont reçu des antiarythmiques, 52,1 % des bêta-bloquants, 54,6 % des inhibiteurs de l'ECA et 25,4 % des statines.

Le nombre de patients ayant atteint le critère d'évaluation principal (délai avant la première survenue d'un accident vasculaire cérébral, d'un infarctus du myocarde, d'une embolie systémique hors SNC ou d'un décès d'origine vasculaire) était de 832 (22,1 %) dans le groupe traité par le clopidogrel + AAS et de 924 (24,4 %) dans le groupe placebo + AAS (réduction du risque relatif de 11,1 % ; IC à 95 % de 2,4 % à 19,1 % ; $p=0,013$), principalement en raison d'une réduction importante de l'incidence des accidents vasculaires cérébraux. Des accidents vasculaires cérébraux sont survenus chez 296 (7,8 %) patients recevant le clopidogrel + AAS et chez 408 (10,8 %) patients recevant le placebo + AAS (réduction du risque relatif, 28,4 % ; IC à 95 %, 16,8 % à 38,3 % ; $p=0,00001$).

Population pédiatrique

Dans une étude d'escalade de dose portant sur 86 nouveau-nés ou nourrissons âgés de 24 mois maximum présentant un risque de thrombose (PICOLO), le clopidogrel a été évalué à des 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 uniquement chez les nouveau-nés. La dose de 0,2 mg/kg a permis d'obtenir un pourcentage moyen d'inhibition de 49,3 % (agrégation plaquettaire induite par l'ADP 5 μM), comparable à celui des adultes prenant Omcaclop 75 mg/jour.

OMCACLOP 75 Comprimés

Dans une étude randomisée, en double aveugle et en groupes parallèles (CLARINET), 906 patients pédiatriques (nouveau-nés et nourrissons) souffrant de cardiopathie congénitale cyanosée et ayant bénéficié d'une dérivation artérielle systémique-pulmonaire ont été randomisés pour recevoir du clopidogrel à raison de 0,2 mg/kg (n=467) ou un placebo (n=439) en même temps qu'un traitement de fond concomitant jusqu'au moment de la seconde intervention chirurgicale. Le délai moyen entre la palliation du shunt et la première administration du médicament de l'étude était de 20 jours. Environ 88 % des patients ont reçu de l'AAS en concomitance (entre 1 et 23 mg/kg/jour). Il n'y a pas eu de différence significative entre les groupes en ce qui concerne le critère composite primaire de décès, de thrombose du shunt ou d'intervention d'origine cardiaque avant l'âge de 120 jours à la suite d'un événement considéré comme de nature thrombotique (89 [19,1 %] pour le groupe clopidogrel et 90 [20,5 %] pour le groupe placebo) (voir section 4.2). Les saignements ont été l'effet indésirable le plus fréquemment rapporté dans les groupes clopidogrel et placebo ; cependant, il n'y a pas eu de différence significative dans le taux de saignement entre les groupes. Dans le cadre du suivi de sécurité à long terme de cette étude, 26 patients dont le shunt était toujours en place à l'âge d'un an ont reçu du clopidogrel jusqu'à l'âge de 18 mois. Aucun nouveau problème de sécurité n'a été noté au cours de ce suivi à long terme.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques**Absorption**

Après administration de doses orales uniques et répétées de 75 mg par jour, le clopidogrel est rapidement absorbé. Le pic plasmatique moyen de clopidogrel inchangé (environ 2,2-2,5 ng/ml après une dose orale unique de 75 mg) est atteint environ 45 minutes après l'administration. L'absorption est d'au moins 50 %, d'après l'excrétion urinaire des métabolites du clopidogrel.

Distribution

Le clopidogrel et le principal métabolite circulant (inactif) se lient de manière réversible in vitro aux protéines plasmatiques humaines (98 % et 94 % respectivement). La liaison est non saturable in vitro sur une large gamme de concentrations.

Biotransformation

Le clopidogrel est largement métabolisé par le foie. In vitro et in vivo, le clopidogrel est métabolisé selon deux voies métaboliques principales : une voie médiée par les estérases et conduisant à l'hydrolyse en son dérivé acide carboxylique inactif (85% des métabolites circulants), et une voie médiée par de multiples cytochromes P450. Le clopidogrel est d'abord métabolisé en un métabolite intermédiaire, le 2-oxo-clopidogrel. Le métabolisme ultérieur du métabolite intermédiaire 2-oxo-clopidogrel entraîne la formation du métabolite actif, un dérivé thiol du clopidogrel. Le métabolite actif est formé principalement par le CYP2C19 avec des contributions de plusieurs autres enzymes CYP, dont le CYP1A2, le CYP2B6 et le CYP3A4. Le métabolite thiol actif, qui a été isolé in vitro, se lie 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 qu'après quatre jours de dose d'entretien de 75 mg. La C_{max} survient environ 30 à 60 minutes après l'administration de la dose.

Élimination

Après l'administration d'une dose orale de clopidogrel marqué au ^{14}C chez l'homme, environ 50 % a été excrété dans l'urine et environ 46 % dans les fèces dans l'intervalle de 120 heures après l'administration. Après une dose orale unique de 75 mg, le clopidogrel a une demi-vie d'environ 6 heures. La demi-vie d'élimination du principal métabolite circulant (inactif) était de 8 heures après administration unique et répétée.

Pharmacogénétique

Le CYP2C19 intervient dans la formation du métabolite actif et du métabolite intermédiaire 2-oxo-clopidogrel. La pharmacocinétique du métabolite actif du clopidogrel et les effets antiplaquettaires, mesurés par des tests d'agrégation plaquettaire *ex vivo*, diffèrent selon le génotype du CYP2C19.

L'allèle CYP2C19*1 correspond à un métabolisme entièrement fonctionnel tandis que les allèles CYP2C19*2 et CYP2C19*3 sont non fonctionnels. Les allèles CYP2C19*2 et CYP2C19*3 représentent la majorité des allèles à fonction réduite chez les mauvais métaboliseurs caucasiens (85 %) et asiatiques (99 %). D'autres allèles associés à un métabolisme absent ou réduit sont moins fréquents et comprennent CYP2C19*4, *5, *6, *7 et *8. Un patient ayant le statut de métaboliseur pauvre possédera deux allèles de perte de fonction tels que définis ci-dessus. Les fréquences publiées pour les génotypes de mauvais métaboliseurs du CYP2C19 sont d'environ 2 % pour les Caucasiens, 4 % pour les Noirs et 14 % pour les Chinois. Des tests sont disponibles pour déterminer le génotype du CYP2C19 d'un patient.

Une étude croisée menée chez 40 sujets sains, 10 chacun dans les quatre groupes de métaboliseurs du CYP2C19 (ultrarapide, extensif, intermédiaire et pauvre), a évalué les réponses pharmacocinétiques et antiplaquettaires en utilisant 300 mg suivis de 75 mg/jour et 600 mg suivis de 150 mg/jour, chacun pendant un total de 5 jours (état d'équilibre). Aucune différence substantielle dans l'exposition au métabolite actif et l'inhibition moyenne de l'agrégation plaquettaire (IPA) n'a été observée entre les métaboliseurs ultrarapides, extensifs et intermédiaires. Chez les métaboliseurs médiocres, l'exposition au métabolite actif a diminué de 63 à 71 % par rapport aux métaboliseurs extensifs. Après le schéma posologique de 300 mg/75 mg, les réponses antiplaquettaires ont été diminuées chez les métaboliseurs pauvres avec une IPA moyenne (5 μM ADP) de 24 % (24 heures) et 37 % (jour 5) par rapport à une IPA de 39 % (24 heures) et 58 % (jour 5) chez les métaboliseurs extensifs et 37 % (24 heures) et 60 % (jour 5) chez les métaboliseurs intermédiaires. Lorsque les métaboliseurs médiocres ont reçu le schéma thérapeutique de 600 mg/150 mg, l'exposition aux métabolites actifs était plus importante qu'avec le schéma thérapeutique de 300 mg/75 mg. De plus, l'IPA était de 32 % (24 heures) et de 61 % (jour 5), ce qui était supérieur à celui des métaboliseurs médiocres recevant le régime de 300 mg/75 mg, et était similaire à celui des autres groupes de métaboliseurs du CYP2C19 recevant le régime de 300 mg/75 mg. Un schéma posologique approprié pour cette population de patients n'a pas été établi dans des essais de résultats cliniques.

Conformément aux résultats ci-dessus, dans une méta-analyse incluant 6 études portant sur 335 sujets traités par le clopidogrel à l'état d'équilibre, il a été montré que l'exposition au métabolite actif était diminuée de 28 % chez les métaboliseurs intermédiaires, et de 72 % chez les métaboliseurs faibles, tandis que l'inhibition de l'agrégation plaquettaire (5 μM ADP) était

OMCACLOP 75 Comprimés

diminuée avec des différences d'IPA de 5,9 % et 21,4 %, respectivement, par rapport aux métaboliseurs importants.

L'influence du génotype du CYP2C19 sur les résultats cliniques des patients traités par le clopidogrel n'a pas été évaluée dans le cadre d'essais prospectifs, randomisés et contrôlés. Un certain nombre d'analyses rétrospectives ont toutefois été réalisées pour évaluer cet effet chez les patients traités par clopidogrel pour lesquels il existe des résultats de génotypage : CURE (n=2721), CHARISMA (n=2428), CLARITY-TIMI 28 (n=227), TRITON-TIMI 38 (n=1477) et ACTIVE-A (n=601), ainsi qu'un certain nombre d'études de cohorte publiées.

Dans l'étude TRITON-TIMI 38 et dans trois des études de cohorte (Collet, Sibbing, Giusti), le groupe combiné de patients ayant un statut de métaboliseur intermédiaire ou faible présentait un taux plus élevé d'événements cardiovasculaires (décès, infarctus du myocarde et accident vasculaire cérébral) ou de thrombose de stent par rapport aux métaboliseurs importants.

Dans l'étude CHARISMA et dans une étude de cohorte (Simon), une augmentation du taux d'événements a été observée uniquement chez les métaboliseurs pauvres par rapport aux métaboliseurs extensifs.

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

Aucune de ces analyses n'avait une taille suffisante pour détecter des différences de résultats chez les métaboliseurs pauvres.

Populations particulières

La pharmacocinétique du métabolite actif du clopidogrel n'est pas connue dans ces populations particulières.

Insuffisance rénale

Après administration de doses répétées de 75 mg de clopidogrel par jour à des sujets atteints d'insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine comprise 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 recevant 75 mg de clopidogrel par jour. En outre, la tolérance clinique était bonne chez tous les patients.

Insuffisance hépatique

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

Race

La prévalence des allèles du CYP2C19 qui entraînent un métabolisme intermédiaire et faible du CYP2C19 diffère selon la race/ethnie (voir Pharmacogénétique). Dans la littérature, les données disponibles sur les populations asiatiques sont limitées pour évaluer l'implication clinique du génotypage de ce CYP sur les résultats cliniques.

OMCACLOP 75 Comprimés

5.3 Données de sécurité précliniques

Au cours des études non cliniques chez le rat et le babouin, les effets les plus fréquemment observés ont été des modifications hépatiques. Celles-ci sont survenues à des doses représentant au moins 25 fois l'exposition observée chez l'homme recevant la dose clinique de 75 mg/jour et étaient la conséquence d'un effet sur les enzymes du métabolisme hépatique. Aucun effet sur les enzymes du métabolisme hépatique n'a été observé chez l'homme recevant le clopidogrel à la dose thérapeutique.

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

Aucun effet cancérigène n'a été mis en évidence lorsque le clopidogrel a été administré pendant 78 semaines à des souris et 104 semaines à des rats à des doses allant jusqu'à 77 mg/kg par jour (ce qui représente au moins 25 fois l'exposition observée chez l'homme recevant la dose clinique de 75 mg/jour).

Le clopidogrel a été testé dans une série d'études de génotoxicité in vitro et in vivo, et n'a montré aucune activité génotoxique.

Le clopidogrel n'a pas eu d'effet sur la fertilité des rats mâles et femelles et n'a pas été tératogène chez les rats ou les lapins. Administré à des rates en lactation, le clopidogrel a entraîné un léger retard dans le développement de la progéniture. Des études pharmacocinétiques spécifiques réalisées avec du clopidogrel radiomarké ont montré que la molécule mère ou ses métabolites sont excrétés dans le lait. Par conséquent, un effet direct (légère toxicité) ou indirect (faible appétence) ne peut être exclu.

6. PARTICULARITES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Cellulose microcristalline (102)

Glycolate d'amidon sodique

Talc purifié

Fumarate de stéaryle sodique

Opadry AMB OY-B 28920 (Blanc)

Opadry II 31K50508 (Bleu)

HPMC 15 CPS

Eau purifiée

6.2 Incompatibilités

Non applicable

6.3 Durée de conservation

2 ans

6.4 Précautions particulières de stockage

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

OMCACLOP 75 Comprimés

Conserver à une température inférieure à 30°C, à l'abri de la lumière et de l'humidité.

Garder tous les médicaments hors de portée des enfants

6.5 Nature et contenu du récipient

Alu - PVDC/PVC Blister, emballé dans un carton avec un insert d'emballage

Alu - Alu Blister, emballé dans un carton avec une notice d'accompagnement

6.6 Précautions particulières d'élimination et autres manipulations

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément aux exigences locales.

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

Omnicals Pharma (Pvt.) Ltd

43/2B, Raheja Building, Windermere,

Andheri-West, Mumbai-400053, Inde

ADRESSE DU SITE DE FABRICATION :

The Acme Laboratories Ltd

Adresse : Manufacturing Plant : Dhamrai, Dhaka-1350

Entreprise : Court de la ACME, 1/4, Mirpur Road, Kallayanpur, Dhaka-1207

Pays : République populaire du Bangladesh

8. Numéro(s) d'autorisation de mise sur le marché

-

9. Date de la première autorisation/du renouvellement de l'autorisation

-

10. Date de révision du texte :

23 août 2021