

COPLAVIX® 75 mg/100 mg
Clopidogrel hydrogène sulfate/ Acide acétylsalicylique

FORME ET PRESENTATION : Comprimé pelliculé, boîte de 30 . **COMPOSITION** : Clopidogrel hydrogène sulfate : 97.875 mg (soit 75 mg de clopidogrel exprimé en base). Acide acétylsalicylique : 100,00 mg. Excipients : Mannitol, Macrogol 6000, Hydroxypropylcellulose faiblement substituée, Cellulose microcristalline, Huile de ricin hydrogénée, Amidon de maïs, Acide stéarique, Silice colloïdale anhydre, Opadry (lactose monohydrate, hypromellose, dioxyde de titane, triacétine et oxyde de fer rouge), Cire de carnauba. **INDICATIONS** : Coplavix est une association fixe pour la poursuite du traitement d'un : - syndrome coronaire aigu sans sus-décalage du segment ST (angor instable ou infarctus du myocarde sans onde Q), y compris chez les patients bénéficiant d'une angioplastie coronaire avec pose de stent (PCI), - infarctus du myocarde aigu avec sus-décalage du segment ST (STEMI) chez les patients bénéficiant d'une intervention coronarienne percutanée (y compris avec pose de stent) ou chez les patients traités médicalement et éligibles à un traitement thrombolytique/fibrinolytique. Pour plus d'information voir rubrique 5.1. **POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION** : **Posologie** : *Chez l'adulte et chez le sujet âgé* : COPLAVIX doit être administré en une prise quotidienne d'un comprimé à 75 mg/100 mg. L'association fixe COPLAVIX est utilisé après un traitement initial par clopidogrel et AAS administrés séparément, et remplace la prise individuelle de clopidogrel et d'AAS. - *Chez les patients présentant un syndrome coronaire aigu sans sus-décalage du segment ST* (angor instable ou infarctus du myocarde sans onde Q) : la durée optimale du traitement n'a pas été formellement établie. Les données de l'essai clinique supportent son utilisation jusqu'à 12 mois et le bénéfice maximum a été constaté à 3 mois (Cf. Propriétés pharmacodynamiques). En cas d'interruption de COPLAVIX, les patients peuvent bénéficier de la poursuite d'un antiagrégant plaquettaire. - *Chez les patients présentant un infarctus du myocarde aigu avec sus-décalage du segment ST* : - Pour les patients traités médicalement, le traitement par Coplavix doit être initié le plus tôt possible après le début des symptômes et poursuivi 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. Propriétés pharmacodynamiques). En cas d'interruption de COPLAVIX, les patients peuvent bénéficier de la poursuite d'un antiagrégant plaquettaire. - Lorsque l'ICP est prévue, le traitement par Coplavix doit être initié le plus tôt possible après l'apparition des symptômes et poursuivi jusqu'à 12 mois (voir rubrique 5.1.). En cas d'oubli d'une prise : - si le patient s'en aperçoit 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. - si le patient s'en aperçoit plus de 12 heures après l'horaire prévu : le patient doit prendre la dose suivante à l'horaire habituel, sans doubler la dose. • **Population pédiatrique** : La tolérance et l'efficacité de COPLAVIX chez l'enfant et l'adolescent de moins de 18 ans n'ont pas été établies. COPLAVIX n'est pas recommandé dans cette population. • **Chez l'insuffisant rénal** : COPLAVIX ne doit pas être utilisé chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère (Cf. Contre-indications). L'expérience de ce traitement est limitée chez les patients présentant une insuffisance rénale légère à modérée (Cf. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi). Par conséquent, COPLAVIX doit être utilisé avec prudence chez ces

MLC COPLAVIX, 75mg/100 mg comprimé pelliculé, B/30

Selon la décision de la commission européenne en date du 09/02/2023

patients. • *Chez l'insuffisant hépatique* :COPLAVIX ne doit pas être utilisé chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère (Cf. Contre-indications). L'expérience de ce traitement est limitée chez les patients présentant une insuffisance hépatique modérée susceptible d'entraîner une diathèse hémorragique (Cf. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi). Par conséquent, COPLAVIX doit être utilisé avec prudence chez ces patients. **Mode d'administration** :Voie orale. Ce médicament peut être administré au cours ou en dehors des repas. **CONTRE-INDICATIONS** : En raison de la présence des deux composants dans le médicament, COPLAVIX est contre-indiqué en cas de : • Hypersensibilité aux substances actives ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition. • Insuffisance hépatique sévère. • Lésion hémorragique évolutive telle qu'un ulcère gastroduodéal ou une hémorragie intracrânienne. De plus, en raison de la présence de l'AAS, son utilisation est également contre-indiquée en cas de : • Hypersensibilité aux anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) et syndrome associant asthme, rhinite et polypes nasaux. Patients atteints d'une mastocytose, chez lesquels l'utilisation de l'acide acétylsalicylique peut entraîner des réactions d'hypersensibilité sévères (y compris les chocs circulatoires avec bouffées vasomotrices, hypotension, tachycardie et des vomissements). • Insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine < 30 ml/min). • Troisième trimestre de la grossesse (Cf. Fécondité, grossesse, et allaitement). **MISES EN GARDE ET PRECAUTIONS PARTICULIERES 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 (Cf. Effets indésirables). COPLAVIX étant une association de deux antiagrégants plaquettaires, il 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 une autre pathologie et chez les patients traités par d'autres AINS y compris les inhibiteurs de la Cox-2, héparine, anti GPIIb-IIIa, inhibiteur sélectif de la recapture de la sérotonine (ISRS), ou avec des inducteurs puissants du CYP2C19, thrombolytiques, ou par un autre médicament associé à un risque de saignement tel que pentoxifylline (Cf. Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions). En raison du risque accru d'hémorragie, la trithérapie antiplaquettaire (clopidogrel + AAS + dipyridamole) en prévention secondaire de l'AVC n'est pas recommandée chez les patients présentant un AVC ischémique aigu non cardioembolique ou un AIT (voir rubriques 4.5 et 4.8). Une recherche soigneuse de tout signe de saignement, y compris de saignement occulte, doit être effectuée notamment pendant les premières semaines de traitement et/ou après gestes cardiaques invasifs ou chirurgie. L'administration simultanée de COPLAVIX et d'anticoagulants oraux n'est pas recommandée, ces associations pouvant augmenter l'intensité des saignements (Cf. Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions). Les malades doivent informer leurs médecins et dentistes du traitement par COPLAVIX avant un geste chirurgical programmé et avant la prescription d'un nouveau médicament. Dans le cas d'une intervention chirurgicale programmée, la nécessité d'une bithérapie antiagrégante doit être réévaluée et le traitement par un seul antiagrégant plaquettaire doit être envisagé. Si le traitement doit être temporairement arrêté, il convient d'interrompre le traitement par COPLAVIX 7 jours avant

MLC COPLAVIX, 75mg/100 mg comprimé pelliculé, B/30

Selon la décision de la commission européenne en date du 09/02/2023

l'intervention. COPLAVIX allonge le temps de saignement et doit donc être utilisé avec prudence chez les patients ayant des lésions susceptibles de saigner (en particulier gastro-intestinales et intraoculaires). Les malades doivent être informés que le traitement par COPLAVIX 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 thrombopénie et une anémie hémolytique microangiopathique associées à des troubles neurologiques, des troubles de la fonction rénale ou de la fièvre. Le PTT est une affection d'évolution potentiellement fatale, qui impose un traitement rapide incluant la plasmaphérèse. Hémophilie acquise : Des cas d'hémophilie acquise ont été rapportés lors de l'utilisation de clopidogrel. En cas de confirmation de prolongation du temps de céphaline activée (TCA) isolée, avec ou sans saignement, une hémophilie acquise doit être envisagée. Les patients chez 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 ischémique transitoire récent ou accident vasculaire cérébral récent : Chez les patients ayant fait récemment un accident ischémique transitoire ou un accident vasculaire cérébral, lesquels sont à haut risque de récurrences d'événements ischémiques, l'association de l'AAS et du clopidogrel a montré une augmentation des saignements majeurs. Aussi, une telle association doit être envisagée avec prudence en dehors des situations cliniques où celle-ci a montré un bénéfice. 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. Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions pour la liste des inhibiteurs du CYP2C19 ; voir aussi Cf. Propriétés pharmacocinétiques). L'utilisation de médicaments induisant l'activité du CYP2C19 serait susceptible d'entraîner une augmentation des taux du métabolite actif du clopidogrel et pourrait potentialiser le risque de saignement. Par mesure de précaution, l'association d'inducteurs puissants du CYP2C19 doit être déconseillée (voir rubrique 4.5.). Substrats du CYP2C8 : La prudence est nécessaire chez les patients recevant un traitement concomitant par clopidogrel et un médicament substrat du CYP2C8 (Cf. Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions). Réactions croisées entre thiényridines : Des réactions croisées entre thiényridines ayant été rapportées, il convient donc de rechercher chez les patients tout antécédent d'hypersensibilité à une thiényridine (telle que clopidogrel, ticlopidine, prasugrel) (Cf. effets indésirables). Les thiényridines peuvent provoquer des réactions allergiques légères à sévères tels qu'un rash, un angioedème, ou des réactions hématologiques croisées telles qu'une thrombocytopenie ou une neutropénie. Les patients ayant

MLC COPLAVIX, 75mg/100 mg comprimé pelliculé, B/30

Selon la décision de la commission européenne en date du 09/02/2023

un antécédent de réaction allergique et/ou de réaction hématologique à une thiényridine ont un risque accru de présenter la même ou une autre réaction à une autre thiényridine. Il est recommandé de surveiller la survenue des signes d'hypersensibilité chez les patients ayant un antécédent d'allergie à une thiényridine. En raison de la présence d'AAS, la prudence est requise :

- Chez les patients présentant un antécédent d'asthme ou de réactions allergiques, ces patients présentant un risque accru d'hypersensibilité.
- Chez les patients présentant une goutte, les concentrations d'acide urique étant augmentées par de faibles doses d'AAS.
- Chez l'enfant de moins de 18 ans, en raison d'un lien possible avec le Syndrome de Reye, qui est une maladie très rare à l'issue parfois fatale.
- Chez les patients présentant un déficit en glucose-6-phosphate déshydrogénase (G6PD), en raison du risque d'hémolyse (Cf. Effets indésirables). Ce médicament doit être administré sous contrôle médical strict chez ces patients.
- L'alcool peut augmenter le risque de lésions gastro-intestinales lorsqu'il est pris avec l'AAS. Les patients doivent être informés du risque de lésions gastro-intestinales et de saignement en cas de prise d'alcool lors du traitement par clopidogrel + AAS, en particulier si la consommation d'alcool est chronique ou importante (Cf. Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions).

Syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques (syndrome DRESS): Un syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques (syndrome DRESS) a été rapporté chez des patients prenant des AINS tels que l'AAS. Certains de ces événements ont été fatals ou ont mis en jeu le pronostic vital. Le syndrome DRESS, se manifeste généralement, bien que non exclusivement, par de la fièvre, une éruption cutanée, une lymphadénopathie et/ou un gonflement du visage. D'autres manifestations cliniques peuvent inclure une hépatite, une néphrite, des anomalies hématologiques, une myocardite ou une myosite. Parfois, les symptômes du DRESS peuvent ressembler à une infection virale aiguë. Une éosinophilie est souvent présente. Ce trouble étant de forme variable dans sa manifestation, d'autres systèmes d'organes non mentionnés ici peuvent être impliqués. Il est important de noter que des manifestations précoces d'hypersensibilité, telles que de la fièvre ou une lymphadénopathie, peuvent être présentes, même si l'éruption cutanée n'est pas apparente. Si de tels signes ou symptômes sont présents, l'AAS doit être arrêté et le patient doit être évalué immédiatement (voir rubrique 4.8).

Troubles gastro-intestinaux (GI) : COPLAVIX doit être utilisé avec prudence chez les patients ayant des antécédents d'ulcère gastrique ou d'hémorragie gastro-duodénale ou des symptômes mineurs digestifs hauts car ceux-ci peuvent être dus à une ulcération gastrique pouvant entraîner une hémorragie gastrique. Des effets indésirables gastro-intestinaux incluant des douleurs gastriques, brûlures d'estomac, nausées, vomissements et saignements gastro-intestinaux peuvent survenir. Des symptômes gastro-intestinaux, tels que la dyspepsie, sont fréquents et peuvent apparaître à tout moment pendant le traitement. Les médecins doivent rester vigilants face à des signes d'ulcération et de saignement gastro-intestinaux, et ce même en l'absence d'antécédents de troubles gastro-intestinaux. Les patients doivent être informés des signes et symptômes des effets indésirables gastro-intestinaux potentiels et de la conduite à tenir (Cf. Effets indésirables). Chez les patients recevant de manière concomitante du nicorandil et des AINS, y compris AAS et ASL, il existe un risque accru de complications graves telles que ulcération gastro-intestinale, perforation et hémorragie (Cf. Interactions avec d'autres

MLC COPLAVIX, 75mg/100 mg comprimé pelliculé, B/30

Selon la décision de la commission européenne en date du 09/02/2023

médicaments et autres formes d'interactions). Excipients : COPLAVIX contient du lactose. Les patients atteints de maladies héréditaires rares telles que : intolérance au galactose, déficit total en lactase ou malabsorption du glucose ou du galactose ne doivent pas prendre ce médicament. Ce médicament contient de l'huile de ricin hydrogénée susceptibles de causer des troubles gastriques ou une diarrhée. **INTERACTIONS MEDICAMENTEUSES ET AUTRES FORMES D'INTERACTIONS** : Médicaments associés à un risque de saignement : 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 réalisée avec prudence. Anticoagulants oraux : L'administration simultanée de COPLAVIX et d'anticoagulants oraux n'est pas recommandée, ces associations pouvant augmenter l'intensité des saignements (Cf. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi). Bien que l'administration de 75 mg/jr 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. Anti GPIIb-IIIa : COPLAVIX doit être utilisé avec prudence chez les patients traités par anti GPIIb-IIIa (Cf. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi). 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 COPLAVIX 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. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi). 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. Effets indésirables). La tolérance de l'administration simultanée de COPLAVIX et d'autres thrombolytiques n'ayant pas été formellement établie, cette association devra être entreprise avec prudence (Cf. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi). 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. Par conséquent, l'utilisation concomitante d'AINS y compris les inhibiteurs de la Cox-2 n'est pas recommandée (Cf. Mises en garde spéciales et précaution d'emploi). Des données expérimentales suggèrent que l'ibuprofène pourrait inhiber l'effet sur l'agrégation plaquettaire de faibles doses d'aspirine. Cependant, les limites de ces données et les incertitudes sur l'extrapolation de données *ex vivo* à des situations cliniques ne permettent pas de conclure de façon formelle sur une utilisation régulière d'ibuprofène, et aucun effet notable au plan clinique n'est considéré comme plausible en cas d'utilisation occasionnelle d'ibuprofène (Cf. propriétés pharmacodynamiques). Metamizole : Le metamizole peut réduire les effets de l'acide acétylsalicylique sur l'agrégation plaquettaire en cas d'administration concomitante. Par conséquent, cette association doit être utilisée avec prudence chez les patients prenant de l'aspirine à faible dose en prévention cardiovasculaire.

MLC COPLAVIX, 75mg/100 mg comprimé pelliculé, B/30

Selon la décision de la commission européenne en date du 09/02/2023

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

Interactions entre le clopidogrel et d'autres médicaments : Inducteurs du CYP2C19: Le clopidogrel étant transformé en son métabolite actif en partie par le CYP2C19, l'utilisation de médicaments induisant l'activité de cette enzyme serait susceptible d'entraîner une augmentation du taux du métabolite actif du clopidogrel. La rifampicine induit fortement le CYP2C19, entraînant à la fois une augmentation du taux de métabolite actif du clopidogrel et une inhibition de l'activité des plaquettes, ce qui pourrait en particulier potentialiser le risque de saignement. Par mesure de précaution, l'association d'inducteurs puissants du CYP2C19 doit être déconseillée (voir rubrique 4.4.).

Inhibiteurs du CYP2C19: 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. Mises en garde spéciale et précaution d'emploi et propriétés pharmacocinétiques). Les médicaments suivants sont des exemples d'inhibiteurs puissants ou modérés du CYP2C19 : oméprazole et ésoméprazole, fluvoxamine, fluoxétine, moclobémide, voriconazole, fluconazole, ticlopidine, carbamazépine et efavirenz.

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. Mises en garde spéciales et précaution d'emploi). 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.

Thérapie antirétrovirale (TAR) boostée : Les patients infectés par le VIH et traités par des thérapies antirétrovirales boostées (TAR) présentent un risque élevé d'événements vasculaires. Une réduction significative de l'inhibition plaquettaire a été démontrée chez des patients infectés par le VIH et traités par TAR boostée par ritonavir ou cobicistat. Bien que la pertinence clinique de ces résultats soit incertaine, des cas spontanés tels que des événements de réocclusion après une désobstruction ou des événements thrombotiques après administration d'une dose de charge de clopidogrel, ont été rapportés chez des patients infectés par le VIH et

MLC COPLAVIX, 75mg/100 mg comprimé pelliculé, B/30

Selon la décision de la commission européenne en date du 09/02/2023

traités au moyen d'un TAR boosté par ritonavir. L'inhibition plaquettaire moyenne peut-être diminuée en cas d'administration concomitante de clopidogrel et de ritonavir. Par conséquent, l'utilisation du clopidogrel en association avec les thérapies antirétrovirales boostées n'est pas recommandée. *Autres médicaments* : Plusieurs autres études cliniques ont été réalisées en vue de déterminer les éventuelles interactions pharmacodynamiques et pharmacocinétiques (PK) entre le clopidogrel et d'autres médicaments administrés simultanément. Aucune interaction pharmacodynamique notable au plan clinique n'a été constatée lors de l'administration simultanée de clopidogrel et d'aténolol, de nifédipine, ou de ces deux médicaments à la fois. De plus, l'activité pharmacodynamique du clopidogrel n'a pas présenté de modification sensible en cas d'administration simultanée de phénobarbital 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. *Substrats du CYP2C8* : Il a été montré que le clopidogrel augmentait l'exposition au répaglinide chez des 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 métabolisation par le CYP2C8 (par exemple, le répaglinide, le paclitaxel) doit être réalisée avec prudence (Cf. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi). *Interactions entre l'AAS et d'autres médicaments* : Les interactions avec les médicaments suivants ont été rapportées avec l'AAS : *Uricosuriques* (benzbromarone, probénécide, sulfapyrazone) La prudence est recommandée en raison de la possibilité d'inhibition par l'AAS de l'effet des uricosuriques par élimination compétitive de l'acide urique. *Méthotrexate* : En raison de la présence d'AAS, le méthotrexate à des doses supérieures à 20 mg/semaine doit être utilisé avec prudence avec COPLAVIX car l'AAS peut inhiber l'élimination rénale du méthotrexate, pouvant entraîner une toxicité médullaire. *Ténofovir* : L'administration concomitante de fumarate de ténofovir disoproxil et d'AINS peut augmenter le risque d'insuffisance rénale. *Acide valproïque* : L'administration concomitante de salicylés et d'acide valproïque peut entraîner une diminution de la liaison aux protéines et l'inhibition du métabolisme de l'acide valproïque entraînant une augmentation des taux sériques d'acide valproïque total et libre. *Vaccin contre la varicelle* : Il est recommandé que les patients ne reçoivent pas de salicylés pendant une durée de six semaines après avoir été vaccinés contre la varicelle. Des cas de syndrome de Reye sont survenus après l'utilisation de salicylés lors d'infections de varicelle (Cf. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi). *Acétazolamide* : La prudence est recommandée en cas d'association d'acétazolamide et de salicylés en raison d'un risque augmenté d'acidose métabolique. *Nicorandil* : Chez les patients recevant de manière concomitante du nicorandil et des AINS, y compris AAS et ASL, il existe un risque accru de complications graves telles que ulcération gastro-intestinale, perforation et hémorragie (Cf. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi). *Autres interactions avec l'AAS* : Des interactions ont également été rapportées à des doses plus élevées d'AAS (doses anti-inflammatoires) avec les médicaments suivants : inhibiteurs de l'enzyme de conversion de

MLC COPLAVIX, 75mg/100 mg comprimé pelliculé, B/30

Selon la décision de la commission européenne en date du 09/02/2023

l'angiotensine (IEC), phénytoïne, bêtabloquants, diurétiques et antidiabétiques oraux. Alcool :L'alcool peut augmenter le risque de lésions gastro-intestinales lorsqu'il est pris avec l'AAS. Les patients doivent être informés du risque de lésions gastro-intestinales et de saignement en cas de prise d'alcool lors du traitement par clopidogrel + AAS, en particulier si la consommation d'alcool est chronique ou importante (Cf. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi). *Autres interactions avec le clopidogrel et l'AAS* : Plus de 30 000 patients inclus dans des essais cliniques avec du clopidogrel et de l'AAS à des doses inférieures ou égales à 325 mg par jour ont reçu de nombreux médicaments associés incluant des diurétiques, bêtabloquants, IEC, inhibiteurs calciques, hypocholestérolémiants, vasodilatateurs coronariens, antidiabétiques (dont l'insuline), antiépileptiques et anti GPIIb-IIIa, sans manifestation notable d'interaction médicamenteuse cliniquement significative. En dehors des interactions médicamenteuses spécifiques décrites ci-dessus, aucune autre étude d'interaction entre COPLAVIX et certains médicaments couramment utilisés chez les patients présentant une maladie athérotrombotique n'a été réalisée. Comme avec les autres traitements oraux inhibiteurs de P2Y12, la co-administration des agonistes opioïdes peut retarder et réduire l'absorption du clopidogrel, vraisemblablement en raison d'un ralentissement de la vidange gastrique. La pertinence clinique n'est pas connue. Envisager l'utilisation d'un médicament antiplaquettaire par voie parentérale chez les patients présentant un syndrome coronaire aigu nécessitant la co-administration de morphine ou d'autres agonistes opioïdes. Rosuvastatine : il a été démontré que le clopidogrel augmentait l'exposition à la rosuvastatine chez les patients à savoir une multiplication par 1,4 de l'ASC sans effet sur la Cmax, après une administration répétée d'une dose de 75 mg de clopidogrel. **FERTILITE, GROSSESSE ET ALLAITEMENT** : **Grossesse** : Il n'existe pas de données cliniques sur l'utilisation de COPLAVIX pendant la grossesse. COPLAVIX ne doit pas être utilisé pendant les deux premiers trimestres de la grossesse sauf si l'état clinique de la patiente nécessite un traitement par clopidogrel et AAS. En raison de la présence d'AAS, COPLAVIX est contre-indiqué pendant le troisième trimestre de la grossesse. **Clopidogrel** : Dans la mesure où il n'existe pas de données cliniques sur l'utilisation de clopidogrel pendant la grossesse, il est préférable de ne pas utiliser le clopidogrel pendant la grossesse. Les études chez l'animal n'ont pas montré d'effets délétères directs ou indirects sur la gestation, le développement embryonnaire ou fœtal, l'accouchement ou le développement post-natal (Cf. Données de sécurité préclinique). **AAS** : Faibles doses (jusqu'à 100 mg/jour) : Des études cliniques montrent que l'administration de doses allant jusqu'à 100 mg/jour dans des utilisations obstétricales restreintes et sous surveillance spécialisée, s'est révélée sûre. Doses comprises entre 100 et 500 mg/jour : Dans la mesure où il n'existe pas de données cliniques suffisantes sur l'utilisation d'AAS à des doses comprises entre 100 et 500 mg/jour, les mêmes recommandations que pour les doses supérieures ou égales à 500 mg s'appliquent pour cette posologie (voir ci-après). Doses de 500 mg/jour et plus : L'inhibition de la synthèse de la prostaglandine est susceptible d'entraîner des effets nocifs sur le déroulement de la grossesse et/ou le développement de l'embryon /du fœtus. Des études épidémiologiques sur l'utilisation d'inhibiteurs de la synthèse de la prostaglandine en début de grossesse montrent une augmentation du risque de fausses couches, de malformations cardiaques et de gastroschisis. Le risque absolu de malformations cardiovasculaires a augmenté de moins de 1% à environ 1,5%. Ce risque semble augmenter avec

MLC COPLAVIX, 75mg/100 mg comprimé pelliculé, B/30

Selon la décision de la commission européenne en date du 09/02/2023

la dose et la durée du traitement. Chez l'animal, l'administration d'inhibiteurs de la synthèse de la prostaglandine a mis en évidence une toxicité sur la reproduction (Cf. Données de sécurité préclinique). Jusqu'à la 24^{ème} semaine d'aménorrhée (5^{ème} mois de grossesse), l'acide acétylsalicylique ne doit pas être administré sauf si cela s'avère clairement nécessaire. L'administration d'AAS chez la femme souhaitant concevoir ou jusqu'à la 24^{ème} semaine d'aménorrhée (5^{ème} mois de grossesse) devra être réalisée à la dose la plus faible et la durée du traitement la plus courte possible. A partir du début du 6^{ème} mois de grossesse, tous les inhibiteurs de la synthèse de la prostaglandine peuvent exposer : -le fœtus à : o une toxicité cardiopulmonaire (avec une fermeture prématurée du canal artériel et une hypertension pulmonaire) ; o un dysfonctionnement rénal pouvant entraîner une insuffisance rénale avec oligo-hydramnios ; -la mère et le nouveau-né, à la fin de la grossesse, à : o un allongement du temps de saignement, un effet antiagrégant pouvant survenir même à très faibles doses ; o une diminution des contractions utérines entraînant un travail retardé ou prolongé. **Allaitement** : Dans l'espèce humaine, il n'existe pas de données concernant l'excrétion du clopidogrel dans le lait maternel. Les études réalisées chez l'animal ont montré une excrétion du clopidogrel dans le lait maternel. L'AAS est excrété dans le lait maternel en quantité limitée. L'allaitement devra donc être arrêté pendant le traitement par COPLAVIX. **Fertilité** : Il n'y a pas de données de fertilité en cas de traitement par COPLAVIX. Les études effectuées chez l'animal n'ont pas montré d'altération de la fertilité avec le clopidogrel. On ne sait pas si l'AAS aux doses contenues dans COPLAVIX peut altérer la fertilité. **FFETS SUR L'APTITUDE A CONDUIRE DES VEHICULES ET A UTILISER DES MACHINES** : COPLAVIX n'a aucun effet ou qu'un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. **EFFETS INDESIRABLES** : *Résumé du profil de tolérance* : La tolérance du clopidogrel a été étudiée chez plus de 42 000 patients ayant participé aux études cliniques dont plus de 30 000 ont été traités par clopidogrel et AAS, et plus de 9 000 traités pendant un an ou plus. Les effets indésirables notables au plan clinique qui ont été enregistrés au cours de 4 grandes études, l'étude CAPRIE (étude comparant le clopidogrel seul à l'AAS) et les études CURE, CLARITY et COMMIT (études comparant le clopidogrel associé avec l'AAS à l'AAS seul) sont présentés ci-après. Dans CAPRIE, la tolérance du clopidogrel 75 mg/jour s'est révélée comparable à celle de l'AAS 325 mg/jour, indépendamment de l'âge, du sexe et de la race. En plus de l'expérience au cours des études cliniques, des effets indésirables ont été spontanément rapportés. Les saignements sont les effets indésirables les plus fréquemment rapportés tant dans les études cliniques que depuis la mise sur le marché. Ils sont principalement rapportés pendant le premier mois de traitement. Dans CAPRIE, chez les malades traités par clopidogrel ou par AAS, la fréquence globale des saignements a été de 9,3%. La fréquence des épisodes sévères était similaire pour le clopidogrel et pour l'AAS. Dans CURE, il n'a pas été constaté d'augmentation des saignements majeurs avec l'association clopidogrel + AAS dans les 7 jours suivant un pontage coronarien chez les malades qui avaient arrêté leur traitement plus de 5 jours avant la chirurgie. Chez les malades qui sont restés sous traitement au cours de ces 5 jours, cette fréquence a été de 9,6% pour l'association clopidogrel + AAS et de 6,3% pour l'AAS. Dans CLARITY, une augmentation globale des saignements a été constatée dans le groupe clopidogrel + AAS vs le groupe AAS seul. La fréquence des saignements majeurs était similaire entre les 2 groupes. Ceci

MLC COPLAVIX, 75mg/100 mg comprimé pelliculé, B/30

Selon la décision de la commission européenne en date du 09/02/2023

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 COMMIT, le taux global des hémorragies majeures non cérébrales et des hémorragies cérébrales était faible et similaire dans les 2 groupes. Dans TARDIS, les patients ayant subi un accident vasculaire cérébral ischémique récent et recevant un traitement antiplaquettaire intensif à base de trois médicaments (AAS + clopidogrel + dipyridamole) présentaient plus d'hémorragies et des hémorragies plus graves par rapport au clopidogrel seul ou à l'AAS et au dipyridamole combinés (OR commun ajusté 2,54, IC 95 % 2,05-3,16, $p < 0,0001$). *Tableau des effets indésirables* : Les effets indésirables survenus soit avec le clopidogrel seul, soit avec l'AAS seul, soit avec l'association clopidogrel + AAS, pendant les études cliniques ou 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 ($\geq 1/1\ 000$ à $< 1/100$) ; rare ($\geq 1/10\ 000$ à $< 1/1\ 000$) ; très rare ($< 1/10\ 000$), 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.

Système classe- organe	Fréquent	Peu fréquent	Rare	Très rare, fréquence indéterminée*
Affections hématologique et du système lymphatique		Thrombocytopénie, leucopénie, éosinophilie	Neutropénie, y compris neutropénie sévère	Purpura thrombopénique thrombotique (PTT) (cf. Mises en garde et précautions d'emploi), insuffisance médullaire*, aplasie médullaire, pancytopénie, bicytopénie*, agranulocytose, thrombocytopénie sévère, hémophilie A acquise, granulocytopénie, anémie, anémie hémolytique chez les patients ayant un déficit en G6PD*

MLC COPLAVIX, 75mg/100 mg comprimé pelliculé, B/30

Selon la décision de la commission européenne en date du 09/02/2023

				(cf. Mises en garde et précautions d'emploi)
Affections cardiaques				Syndrome de Kounis (Angine vasospastique d'origine allergique/ Infarctus du myocarde d'origine allergique) dans le contexte d'une réaction d'hypersensibilité à l'acide acétylsalicylique* ou au clopidogrel**
Affections du système immunitaire				Choc anaphylactique*, maladie sérique, réactions anaphylactoïdes, réactions allergiques croisées entre thiénoxyridines (telles que ticlopidine, prasugrel) (cf. Mises en garde et précautions d'emploi)**, syndrome hypoglycémique autoimmun, pouvant conduire à

MLC COPLAVIX, 75mg/100 mg comprimé pelliculé, B/30

Selon la décision de la commission européenne en date du 09/02/2023

				des hypoglycémies sévères, particulièrement chez les patients avec un sous-type HLA DRA4 (plus fréquent chez la population japonaise)**, aggravation des symptômes d'allergie alimentaire*
Troubles du métabolisme et de la nutrition				Hypoglycémie*, goutte*, (Cf. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi)
Affections psychiatriques				Hallucinations, confusion
Affections du système nerveux		Hémorragie intracrânienne (quelques cas dont l'issue a été fatale ont été rapportés en particulier chez le sujet âgé),		Troubles du goût agueusie

MLC COPLAVIX, 75mg/100 mg comprimé pelliculé, B/30

Selon la décision de la commission européenne en date du 09/02/2023

		céphalée, paresthésie, étourdissement		
Affections oculaires		Saignement oculaire (conjonctival, intra-oculaire, rétinien)		
Affections de l'oreille et du labyrinthe			Vertige	Perte de l'audition* ou acouphènes*
Affections vasculaires	Hématome			Hémorragie grave, hémorragie d'une plaie opératoire, vascularite (incluant le purpura rhumatoïde de Henoch- Schönlein*), hypotension
Affections respiratoires thoraciques et médiastinales	Epistaxis			Saignement des voies respiratoires (hémoptysie, hémorragie pulmonaire), bronchospasme, pneumopathie interstitielle, pneumopathie à éosinophiles, oedème pulmonaire non cardiogénique en cas d'utilisation

MLC COPLAVIX, 75mg/100 mg comprimé pelliculé, B/30

Selon la décision de la commission européenne en date du 09/02/2023

				au long cours et dans le contexte d'une réaction d'hypersensibilité liée à l'acide acétylsalicylique*
Affections gastro-intestinales	Hémorragie Gastro-intestinale, diarrhée, douleur abdominale, dyspepsie	Ulcère gastrique et ulcère duodéal, gastrite, vomissement, nausée, constipation, flatulence	Hémorragie rétropéritonéale	Hémorragie gastro-intestinale et rétropéritonéale à issue fatale, pancréatite Troubles du tube digestif haut (oesophagite, ulcération oesophagienne, perforation, gastrite érosive, duodénite érosive ; ulcères/perforations gastroduodénaux)* Troubles du tube digestif bas (ulcères de l'intestin grêle [jéjunum, iléon] et du gros intestin [colon, rectum], colite et perforation intestinale)* ; symptômes digestifs hauts tels que gastralgie* (Cf. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi) ; ces réactions gastro-

MLC COPLAVIX, 75mg/100 mg comprimé pelliculé, B/30

Selon la décision de la commission européenne en date du 09/02/2023

				<p>intestinales liées à l'AAS peuvent ou non être associées à une hémorragie et peuvent se produire quelle que soit la dose d'AAS et chez les patients avec ou sans signes d'alerte ou d'antécédents gastro-intestinaux graves*.</p> <p>Colite (dont colite ulcéreuse et colite lymphocytaire), stomatite, pancréatite aiguë dans le contexte d'une réaction d'hypersensibilité à l'acide acétylsalicylique*</p>
Affections hépatobiliaires				<p>Insuffisance hépatique aiguë, atteinte hépatique, principalement hépatocellulaire*, hépatite, élévation des enzymes hépatiques*, anomalie des tests de la fonction hépatique, hépatite chronique*</p>

MLC COPLAVIX, 75mg/100 mg comprimé pelliculé, B/30

Selon la décision de la commission européenne en date du 09/02/2023

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, éruptions cutanées avec éosinophilie et symptômes systémiques (syndrome de DRESS)(voir rubrique 4.4*), rash érythémateux, exfoliation cutanée, urticaire, eczéma, lichen plan, érythème pigmenté fixe*
Affections des organes de reproduction et du sein			Gynécomastie	
Affections musculo-squelettiques, et systémiques				Saignement musculo-articulaire (hémarthrose),

MLC COPLAVIX, 75mg/100 mg comprimé pelliculé, B/30

Selon la décision de la commission européenne en date du 09/02/2023

				arthrite, arthralgie, myalgie
Affections du rein et des voies urinaires		Hématurie		Insuffisance rénale*, insuffisance rénale aiguë (particulièrement chez les patients souffrant déjà d'une insuffisance rénale, d'une décompensation cardiaque, d'un syndrome néphrétique, ou traités avec des diurétiques)*, glomérulonéphrite, augmentation de la créatinine sanguine
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Saignement au point d'injection			Fièvre, oedème*
Investigations		Allongement du temps de saignement, diminution du nombre de neutrophiles, diminution du nombre des plaquettes		

MLC COPLAVIX, 75mg/100 mg comprimé pelliculé, B/30

Selon la décision de la commission européenne en date du 09/02/2023

*Information provenant de données publiées pour l'AAS avec fréquence "indéterminée".**Information relative au clopidogrel, avec fréquence "indéterminée".

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

AAS : Les symptômes suivants sont associés à une intoxication modérée : étourdissement, céphalée, acouphènes, confusion et symptômes gastro-intestinaux (nausée, vomissement et douleurs gastriques). Les intoxications sévères entraînent de graves perturbations de l'équilibre acido-basique. Le premier effet est une hyperventilation menant à une alcalose respiratoire. Une acidose respiratoire intervient dans un second temps en raison d'une dépression du centre respiratoire. Une acidose métabolique survient également en raison de la présence de salicylates. Etant donné que les enfants, les nourrissons et les tout-petits sont souvent vus à un stade tardif de l'intoxication, ils ont généralement déjà atteint le stade de l'acidose. Les symptômes suivants sont aussi susceptibles de survenir : hyperthermie avec transpiration conduisant à une déshydratation, une agitation, des convulsions, des hallucinations et une hypoglycémie. La dépression du système nerveux central peut conduire au coma, au collapsus cardiovasculaire et à l'arrêt respiratoire. La dose létale d'acide acétylsalicylique est de 25-30 g. Des concentrations plasmatiques en salicylate supérieures à 300 mg/l (1,67 mmol/l) suggèrent une intoxication. Le surdosage en association fixe d'AAS et clopidogrel peut être associé à une augmentation des saignements ainsi qu'à des complications de saignements existants en raison de l'activité pharmacologique du clopidogrel et de l'AAS. Un œdème pulmonaire non cardiogénique peut survenir en cas de surdosage aigu et chronique avec l'acide acétylsalicylique (Cf. Effets indésirables). En cas d'ingestion d'une dose toxique, l'hospitalisation est impérative. S'il s'agit d'une intoxication modérée, une tentative de vomissement forcé peut être pratiquée ; en cas d'échec, un lavage gastrique est indiqué. Du charbon actif (adsorbant) et du sulfate de sodium (laxatif) sont alors administrés. Une alcalinisation de l'urine (250 mmol de bicarbonate de sodium pendant 3 heures) associée à une surveillance du pH urinaire est indiquée. L'hémodialyse reste le traitement de choix pour les intoxications sévères. Le traitement des autres signes d'intoxication est un traitement symptomatique.

PROPRIETES PHARMACODYNAMIQUES : Classe pharmacothérapeutique : inhibiteurs de l'agrégation plaquettaire à l'exclusion de l'héparine, Code ATC : **B01AC30**. **Mécanisme d'action** : Le clopidogrel est une pro-drogue dont l'un des métabolites est un inhibiteur de l'agrégation plaquettaire. Le clopidogrel doit être métabolisé par les enzymes du cytochrome P450 pour que soit synthétisé 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 P2Y₁₂, 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 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 d'autres agonistes de l'ADP est également inhibée par la

MLC COPLAVIX, 75mg/100 mg comprimé pelliculé, B/30

Selon la décision de la commission européenne en date du 09/02/2023

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 de clopidogrel par jour s'est traduite par une inhibition importante de l'agrégation plaquettaire induite par l'ADP à partir du 1er jour de traitement ; cette inhibition augmente progressivement pour atteindre un plateau d'équilibre entre le 3^{ème} et le 7^{ème} 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. L'acide acétylsalicylique inhibe l'agrégation plaquettaire par inhibition irréversible de la prostaglandine cyclo-oxygénase, diminuant ainsi la synthèse du thromboxane A2 qui est un inducteur de l'agrégation plaquettaire et de la vasoconstriction. Cet effet dure toute la durée de vie de la plaquette. Des données expérimentales suggèrent que l'ibuprofène pourrait inhiber l'effet sur l'agrégation plaquettaire de faibles doses d'aspirine. Dans une étude dans laquelle une dose unique de 400 mg d'ibuprofène était administrée dans un intervalle de 8 heures avant et 30 minutes après l'administration de 81 mg d'aspirine à libération immédiate, une réduction de l'effet de l'AAS sur la synthèse du thromboxane ou sur l'inhibition de l'agrégation plaquettaire a été observée. Cependant, les limites de ces données et les incertitudes sur l'extrapolation de données ex vivo à des situations cliniques ne permettent pas de conclure de façon formelle sur une utilisation régulière d'ibuprofène, et aucun effet notable au plan clinique n'est considéré comme plausible en cas d'utilisation occasionnelle d'ibuprofène. Efficacité et sécurité clinique : La tolérance et l'efficacité du clopidogrel en association à l'AAS ont été évaluées au cours de 3 études menées en double-aveugle chez plus de 61 900 patients : les études CURE, CLARITY et COMMIT qui ont comparé le clopidogrel + l'AAS à l'AAS seul, d'autres traitements conventionnels étant associés dans les 2 groupes. 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) + de l'AAS (75-325 mg en une prise par jour) ou de l'AAS seul (75-325 mg en une prise par jour ; N=6 303), les deux groupes recevant d'autres traitements standards. Les patients 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 GPIIb-IIIa. Un traitement par héparine a été administré chez plus de 90% des patients et le risque relatif de saignement entre les groupes clopidogrel + AAS et AAS seul n'a pas été significativement influencé par le traitement concomitant par héparine. Le nombre de patients présentant un des composants du critère du 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 + AAS et de 719 (11,4%) dans le groupe traité par AAS seul, correspondant à une réduction du risque relatif (RRR) de 20% (IC à 95% : 10%-28%, p=0,00009) en faveur du

MLC COPLAVIX, 75mg/100 mg comprimé pelliculé, B/30

Selon la décision de la commission européenne en date du 09/02/2023

groupe traité par clopidogrel + AAS (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 de 3 mois de traitement, le bénéfice observé dans le groupe clopidogrel + AAS n'a pas augmenté alors que le risque hémorragique persistait (Cf. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi). 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 GPIIb-IIIa (RRR=18,2% ; IC : 6,5%-28,3%). Le nombre de patients présentant un des composants du co-critère de jugement principal (décès CV, IDM, accident vasculaire cérébral ou ischémie réfractaire) a été de 1 035 (16,5%) dans le groupe traité par clopidogrel + AAS et de 1 187 (18,8%) dans le groupe traité par AAS seul, correspondant à une réduction du risque relatif de 14% (IC à 95% : 6%-21%, p=0,0005) en faveur du groupe traité par clopidogrel + AAS. Ce bénéfice était surtout lié à la réduction statistiquement significative de l'incidence des infarctus du myocarde [287 (4,6%) dans le groupe traité par clopidogrel + AAS et 363 (5,8%) dans le groupe AAS seul]. 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 élever, 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. 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) + de l'AAS ou de l'AAS seul (n=1 739) (150 à 325 mg en dose de charge puis 75 à 162 mg/jour), en association pour les 2 groupes 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^{ème} jour ou avant la sortie de l'hôpital.

MLC COPLAVIX, 75mg/100 mg comprimé pelliculé, B/30

Selon la décision de la commission européenne en date du 09/02/2023

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 + AAS et 21,7% du groupe AAS seul ont présenté un événement du critère principal ce qui représente une réduction du risque absolu de 6,7% et une réduction des odds de 36% en faveur du clopidogrel (IC 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'analyse des sous-groupes de l'ICP CLARITY a porté sur 1 863 patients atteints de syndrome coronarien aigu avec sus-décalage du segment ST (STEMI) traités par ICP. Les patients recevant une dose de charge de 300 mg de clopidogrel ($n = 933$) ont présenté une réduction significative de l'incidence du critère associant décès cardiovasculaire, IDM ou accident vasculaire cérébral après une ICP, par rapport à ceux recevant un placebo ($n = 930$) (3,6 % avec le prétraitement par clopidogrel contre 6,2 % avec le placebo, RC : 0,54 ; IC à 95 % : 0,35 à 0,85 ; $p = 0,008$). Les patients recevant une dose de charge de 300 mg de clopidogrel ont présenté une réduction significative de l'incidence du critère décès cardiovasculaire, IDM ou accident vasculaire cérébral dans les 30 jours suivant l'ICP par rapport à ceux recevant le placebo (7,5 % avec le prétraitement par clopidogrel contre 12,0 % avec le placebo, RC : 0,59 ; IC à 95 % : 0,43 à 0,81 ; $p = 0,001$). Cependant, ce critère d'évaluation composite, lorsqu'il a été évalué dans la population globale de l'étude CLARITY, n'était pas statistiquement significatif comme critère d'évaluation secondaire. Aucune différence significative n'a été observée au niveau des taux de saignement mineur ou majeur entre les deux traitements (2,0 % avec le prétraitement par clopidogrel contre 1,9 % avec le placebo, $p > 0,99$). Les résultats de cette analyse soutiennent l'utilisation précoce de la dose de charge de clopidogrel dans le syndrome coronarien aigu avec sus-décalage du segment ST (STEMI) et la stratégie de prétraitement de routine par clopidogrel chez les patients subissant une ICP. 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, $n=22\ 961$) + de l'AAS (162 mg/jour) ou de l'AAS seul (162 mg/jour) ($n=22\ 891$) 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 1ère 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. L'association clopidogrel + AAS a réduit significativement le risque relatif de décès toutes causes de 7% ($p=0,029$) et le risque relatif du critère combiné associant récurrence d'infarctus, accident vasculaire cérébral ou décès de 9% ($p=0,002$), ce qui représente une réduction du risque absolu de 0,5% et 0,9% respectivement. Ce bénéfice était homogène quel que soit l'âge, le sexe et la présence ou non d'un traitement fibrinolytique et ce bénéfice a été observé dès les premières 24

MLC COPLAVIX, 75mg/100 mg comprimé pelliculé, B/30

Selon la décision de la commission européenne en date du 09/02/2023

heures. Traitement à long terme (12 mois) par clopidogrel plus AAS chez les patients atteints de syndrome coronarien aigu avec sus-décalage du segment ST (STEMI) après une ICP : CREDO (Clopidogrel for the Reduction of Adverse Events During Observation): Cet essai randomisé, en double aveugle, contrôlé versus placebo a été mené aux États-Unis et au Canada pour évaluer le bénéfice d'un traitement à long terme (12 mois) par clopidogrel après une ICP. Il y avait 2 116 patients randomisés pour recevoir une dose de charge de clopidogrel de 300 mg (n = 1 053) ou un placebo (n = 1 063) 3 à 24 heures avant l'ICP. Tous les patients ont également reçu 325 mg d'aspirine. Par la suite, tous les patients ont reçu 75 mg/jour de clopidogrel jusqu'au Jour 28 dans les deux groupes. Du jour 29 jusqu'à 12 mois, les patients du groupe clopidogrel ont reçu 75 mg/jour de clopidogrel et ceux du groupe témoin ont reçu un placebo. Les deux groupes ont reçu de l'AAS tout au long de l'étude (81 à 325 mg/jour). À 1 an, une réduction significative du risque combiné de décès, d'IM ou d'accident vasculaire cérébral a été observée avec le clopidogrel (réduction relative de 26,9 % ; IC à 95 % : 3,9 % à 44,4 % ; p = 0,02 ; réduction absolue de 3 %) par rapport au placebo. Aucune augmentation significative du taux de saignement majeur (8,8 % avec le clopidogrel contre 6,7 % avec le placebo ; p = 0,07) ou de saignement mineur (5,3 % avec le clopidogrel contre 5,6 % avec le placebo ; p = 0,84) à 1 an n'a été observée. Le principal résultat de cette étude est que la poursuite du clopidogrel et de l'AAS pendant au moins 1 an entraîne une réduction statistiquement et cliniquement significative des événements thrombotiques majeurs.

EXCELLENT (Efficacy of Xience/Promus Versus Cypher to Reduce Late Loss After Stenting) Cet essai prospectif, randomisé, en ouvert, a été mené en Corée afin d'évaluer si la double antiagrégation-plaquettaire (DAPT) à 6 mois était non inférieure à une DAPT à 12 mois après l'implantation de stents à élution de médicaments. L'étude incluait 1 443 patients ayant subi une implantation et randomisés pour recevoir une DAPT de 6 mois (AAS 100 à 200 mg/jour plus clopidogrel 75 mg/jour pendant 6 mois, puis AAS seul jusqu'à 12 mois) ou une DAPT de 12 mois (AAS 100 à 200 mg/jour plus clopidogrel 75 mg/jour pendant 12 mois). Aucune différence significative n'a été observée au niveau de l'incidence des défaillances du vaisseau cible (critère composite associant décès cardiaque, IDM ou revascularisation du vaisseau cible), qui constituait le critère d'évaluation principal, entre les groupes DAPT à 6 mois et à 12 mois (RR : 1,14 ; IC à 95 % : 0,70 à 1,86 ; p = 0,60). En outre, l'étude n'a montré aucune différence significative au niveau du critère d'évaluation de la sécurité d'emploi (composite de décès, IDM, accident vasculaire cérébral, thrombose de stent ou saignement majeur TIMI) entre les groupes DAPT à 6 mois et à 12 mois (RR : 1,15 ; IC à 95 % : 0,64 à 2,06 ; p = 0,64). Le principal résultat de cette étude était que la DAPT à 6 mois était non inférieure à la DAPT à 12 mois en termes de risque de défaillance du vaisseau cible.

Désescalade des agents inhibiteurs des P2Y12 dans le SCA : Le changement de traitement (switch) à partir d'un plus puissant inhibiteur des récepteurs P2Y12 vers le clopidogrel en association à l'aspirine, après la phase aigüe d'un SCA a été évalué dans deux études randomisées - TOPIC et TROPICAL-ACS. Il s'agit de deux études indépendantes réalisées par un tiers et portant sur des événements cliniques. Le bénéfice clinique apporté par les plus puissants inhibiteurs des P2Y12, ticagrelor et prasugrel, dans leurs études pivotales est lié à une réduction significative des récidives d'événements ischémiques (incluant la Thrombose de Stent (TS) aigüe et sub-aigüe, l'Infarctus du Myocarde (IDM) et la revascularisation en urgence). Bien

MLC COPLAVIX, 75mg/100 mg comprimé pelliculé, B/30

Selon la décision de la commission européenne en date du 09/02/2023

que le bénéfice ischémique ait été constant au cours de la première année, une réduction plus importante de la récurrence ischémique post SCA a été observée dans les premiers jours suivants l'initiation du traitement. En revanche, des analyses post-hoc ont démontré une augmentation statistiquement significative du risque de saignement avec les plus puissants inhibiteurs des P2Y₁₂, survenant principalement durant la phase d'entretien, au-delà du premier mois après un SCA. TOPIC et TROPICAL-ACS ont été conçues pour étudier comment limiter les événements hémorragiques tout en maintenant l'efficacité. **TOPIC** (Timing Of Platelet Inhibition after acute Coronary syndrome) Cet essai randomisé, en ouvert, a inclus des patients avec SCA nécessitant une Intervention Coronarienne Percutanée (ICP). Les patients sous traitement par aspirine associée à un plus puissant inhibiteur des P2Y₁₂ et ne présentant pas d'effets indésirables à un mois, changeaient de traitement pour une association fixe de clopidogrel plus aspirine (désescalade de la double antiagrégation-plaquettaire (DAPT)) ou continuaient le même traitement (DAPT inchangée). Au total, 645 sur 646 patients avec syndrome coronarien aigu avec sus-décalage du segment ST (STEMI), ou sans sus décalage du segment ST (NSTEMI) ou angor instable ont été analysés. (DAPT Désescalade (n=322) ; DAPT inchangée (n=323)). 316 patients (98,1%) dans le groupe DAPT désescalade et 318 patients (98,5%) dans le groupe DAPT inchangée ont été suivis pendant un an. La durée médiane de suivi pour les deux groupes était de 359 jours. Les caractéristiques de la cohorte étudiée étaient similaires dans les deux groupes. Le critère composite principal, comportant les décès cardiovasculaires, accidents vasculaires cérébraux, revascularisation en urgence, saignements avec un score hémorragique BARC (Bleeding Academic Research Consortium) ≥ 2 , a été mesuré un an après un SCA. Ce critère composite est survenu chez 43 patients (13,4%) dans le groupe DAPT désescalade et chez 85 patients (26,3%) dans le groupe DAPT inchangée ($p < 0,01$). Cette différence statistiquement significative était principalement soutenue par des événements hémorragiques moins fréquents, sans différence constatée dans les événements ischémiques ($p = 0,36$), alors que les saignements avec un score BARC ≥ 2 sont apparus moins fréquemment dans le groupe DAPT désescalade (4,0%) contre (14,9%) dans le groupe DAPT inchangée ($p < 0,01$). Les événements hémorragiques définis comme tous types de saignements BARC sont survenus chez 30 patients (9,3%) dans le groupe DAPT désescalade et chez 76 patients (23,5%) dans le groupe DAPT inchangée ($p < 0,01$). **TROPICAL-ACS** (*Testing Responsiveness to Platelet Inhibition on Chronic Antiplatelet Treatment for Acute Coronary Syndromes*). Cet essai randomisé, en ouvert, a inclus 2 610 patients avec des biomarqueurs de SCA positifs après une ICP réussie. Les patients étaient randomisés pour recevoir soit prasugrel 5 ou 10mg/j (Jours 0-14) (n=1306), soit prasugrel 5 ou 10mg/j (Jours 0-7) puis une désescalade vers le clopidogrel 75mg/j (Jours 8-14) (n=1 304) en association avec l'aspirine (<100mg/j). Au jour 14, un test de fonction plaquettaire était effectué. Les patients uniquement sous prasugrel seul poursuivaient leur traitement pendant 11,5 mois. Les patients en désescalade étaient soumis à un test de Haute Réactivité Plaquettaire (HRP). Si ce test montrait un HRP ≥ 46 unités, les patients étaient re-escaladés vers prasugrel 5 ou 10mg/j pour 11,5 mois ; si ce test montrait un HRP < 46 unités, les patients poursuivaient leur traitement sous clopidogrel 75mg/j pendant 11,5 mois. En conséquence, le groupe désescalade guidée par le test de fonction plaquettaire comportait des patients sous prasugrel (40%) et sous clopidogrel (60%). Tous les

MLC COPLAVIX, 75mg/100 mg comprimé pelliculé, B/30

Selon la décision de la commission européenne en date du 09/02/2023

patients poursuivaient leur traitement par aspirine et étaient suivis pendant un an. Le critère principal (incidence combinée de décès cardio-vasculaires, infarctus du myocarde, accidents vasculaires cérébraux et saignements avec un score BARC \geq 2 à 12 mois) a été atteint, montrant une noninfériorité – Quatre-vingt-quinze patients (7%) dans le groupe de la désescalade guidée et 118 patients (9%) dans le groupe contrôle (p non-infériorité = 0,0004) ont présenté un évènement. La désescalade guidée n'a pas conduit à une augmentation du risque combiné évènements ischémiques (2,5% dans le groupe désescalade vs 3,2% dans le groupe contrôle ; p non-infériorité = 0,0115), ni sur le principal critère secondaire comportant les saignements avec un score BARC \geq 2 ((5%) dans le groupe désescalade contre 6% dans le groupe contrôle (p=0,23)). L'incidence cumulée de tous les évènements hémorragique (score BARC de 1 à 5) était de 9% (114 évènements) dans le groupe de désescalade guidée versus 11% (137 évènements) dans le groupe contrôle (p=0,14).

Population pédiatrique : L'Agence européenne des médicaments a accordé une dérogation à l'obligation de soumettre des résultats d'études réalisées avec COPLAVIX dans tous les sous-groupes de population pédiatrique dans le traitement de l'athérosclérose coronaire (Cf. Posologie et mode d'administration pour les informations concernant l'usage pédiatrique).

PROPRIETES PHARMACOCYNETIQUES : **Clopidogrel** : **Absorption** : Le clopidogrel est rapidement absorbé après administration orale d'une dose unique ou de doses répétées de 75 mg/jour. Les concentrations plasmatiques maximales moyennes de clopidogrel inchangé (environ 2,2 à 2,5 ng/ml après administration orale d'une dose unique de 75 mg) sont obtenues environ 45 minutes après l'administration. Les données 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. Le métabolite actif est formé principalement par le CYP2C19 avec des contributions de plusieurs autres enzymes CYP, notamment les CYP1A2, CYP2B6 et CYP3A4. 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 de charge unique de 300 mg de clopidogrel versus après 4 jours de traitement à une dose d'entretien de 75 mg par jour. La C_{max} est observée environ 30 à 60 minutes après la prise. **Elimination** : Après l'administration par voie orale d'une dose de clopidogrel marqué au ¹⁴C 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

MLC COPLAVIX, 75mg/100 mg comprimé pelliculé, B/30

Selon la décision de la commission européenne en date du 09/02/2023

heures tant après administration d'une dose unique qu'après administration répétée.

Pharmacogénétique :Le CYP2C19 est impliqué dans la synthèse à la fois du métabolite actif et du métabolite intermédiaire 2-oxo-clopidogrel. Selon des études d'agrégation plaquettaire réalisées ex-vivo, les propriétés pharmacocinétiques et antiagrégantes du métabolite actif du clopidogrel diffèrent selon le génotype du CYP2C19. L'allèle CYP2C19*1 correspond à un métabolisme fonctionnel complet tandis que les allèles CYP2C19*2 et CYP2C19*3 ne sont pas fonctionnels. Les allèles CYP2C19*2 et CYP2C19*3 représentent la majorité des allèles à fonction réduite chez les métaboliseurs lents caucasiens (85%) et asiatiques (99%). Les autres allèles associés à une absence de métabolisme ou à un métabolisme réduit sont moins fréquents et sont notamment les CYP2C19*4, *5, *6, *7 et *8. Un patient métaboliseur lent possède 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 5µM 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 supérieur 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 µM 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 : CURE (n=2721), CHARISMA (n=2428), CLARITY-TIMI 28 (n=227), TRITON-TIMI 38 (n=1477) et ACTIVE-A (n=601), ainsi que plusieurs études de cohorte publiées. Dans TRITON-TIMI 38 et dans 3 des études de cohorte (Collet, Sibbing, Giusti), les

MLC COPLAVIX, 75mg/100 mg comprimé pelliculé, B/30

Selon la décision de la commission européenne en date du 09/02/2023

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 CHARISMA et dans 1 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 CURE, CLARITY, ACTIVE-A et dans 1 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 répétée 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. *Acide acétylsalicylique (AAS)* :*Absorption* :Suite à l'absorption, l'AAS contenu dans COPLAVIX est hydrolysé en acide salicylique avec un pic plasmatique atteint 1 heure après l'administration. L'AAS est quasiment indétectable dans le plasma au bout de 1,5 à 3 heures après administration. *Distribution* : L'AAS est faiblement lié aux protéines plasmatiques et son volume de distribution apparent est faible (10 l). Son métabolite, l'acide salicylique, est en grande partie lié aux protéines plasmatiques, mais cette liaison est dépendante de la concentration (non linéaire). A de faibles concentrations (<100 microgrammes/ml), environ 90% de l'acide salicylique est lié à l'albumine. L'acide salicylique est largement distribué dans tous les tissus et les liquides de l'organisme, incluant le système nerveux central, le lait maternel, et le tissu fœtal. *Biotransformation et élimination* : L'AAS dans COPLAVIX est rapidement hydrolysé en acide salicylique dans le plasma, avec une demi-vie de 0,3 à 0,4 heure pour des doses d'AAS de 75 à 100 mg. L'acide salicylique est d'abord conjugué dans le foie pour former de l'acide salicylurique, du glucuronide phénolique, un acyl glucuronide, et un certain nombre de métabolites mineurs. L'acide salicylique dans COPLAVIX a une demi-vie plasmatique d'environ 2 heures. Le métabolisme des salicylates est saturable, ainsi, la clairance corporelle totale diminue à de fortes concentrations dans le sérum en raison de la capacité limitée du foie à former l'acide salicylurique et le glucuronide phénolique. Après administration de doses toxiques (10-20 g), la demi-vie plasmatique peut augmenter jusqu'à plus de 20 heures. A de fortes doses d'AAS, l'élimination de l'acide salicylique suit une réaction cinétique d'ordre 0 (cad, la

MLC COPLAVIX, 75mg/100 mg comprimé pelliculé, B/30

Selon la décision de la commission européenne en date du 09/02/2023

vitesse d'élimination est constante indépendamment de la concentration plasmatique), avec une demi-vie apparente de 6 heures ou plus. L'excrétion rénale de la substance active inchangée est dépendante du pH urinaire. Quand ce dernier dépasse 6,5, la clairance rénale de l'acide salicylique libre augmente de moins de 5% à plus de 80%. Environ 10% de l'AAS administré sont excrétés dans l'urine sous forme d'acide salicylique, 75% sous forme d'acide salicylurique et respectivement 10 et 5% sous forme de glucuronide phénolique et d'acyl glucuronide. Du fait des caractéristiques pharmacocinétiques et métaboliques des 2 molécules, une interaction d'ordre pharmacocinétique cliniquement significative est peu probable. **DONNEES DE SECURITE PRECLINIQUES: Clopidogrel** : Les effets les plus fréquemment observés lors des essais non cliniques réalisés chez le rat et le babouin ont été des modifications hépatiques. Celles-ci se sont produites à des doses représentant une exposition au moins 25 fois supérieure à celle observée chez l'homme recevant une dose thérapeutique de 75 mg/jour et ont été la conséquence de l'effet sur les enzymes du métabolisme hépatique. Aucun effet sur les enzymes du métabolisme hépatique n'a été observé chez l'homme recevant du clopidogrel à la dose thérapeutique. A des doses très importantes, une mauvaise tolérance gastrique du clopidogrel (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 radiomarké ont montré que la molécule mère ou ses métabolites étaient excrétés dans le lait. En conséquence, un effet direct (légère toxicité) ou indirect (goût peu agréable) ne peut être exclu. **Acide acétylsalicylique** : Les études de dose unique ont montré que la toxicité de l'AAS par voie orale est faible. Les études de doses répétées ont montré que des posologies allant jusqu'à 200 mg/kg/jour sont bien tolérées chez le rat ; en revanche les chiens semblent plus sensibles, probablement en raison de leur plus grande sensibilité aux effets ulcérogènes des AINS. Il n'a été retrouvé aucun effet génotoxique ni clastogène avec l'AAS. Bien qu'aucune étude de carcinogénicité n'ait été réalisée, l'AAS est connu comme n'induisant pas de tumeur. Les données de toxicité sur la reproduction montrent que l'AAS est tératogène chez plusieurs espèces animales. Chez l'animal, l'administration d'inhibiteurs de la synthèse de la prostaglandine a mis en évidence une augmentation des pertes pré et post-implantation et de la létalité embryo-fœtale. De plus, une augmentation des fréquences de diverses malformations, dont des malformations cardiovasculaires, ont été rapportées chez des animaux traités par des inhibiteurs de la synthèse de la prostaglandine pendant l'organogénèse. **Liste I (Tableau A)**. Pour toute information complémentaire, s'adresser aux Laboratoires **sanofi-aventis Maroc**, Route de Rabat R.P 1-Aïn Sebaâ. 20250. Casablanca. Site internet : www.sanofi.ma. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via l'adresse email : pharmacovigilance.maroc@sanofi.com / Tel standard : +212 (0)5 22 66 90 00.

MLC COPLAVIX, 75mg/100 mg comprimé pelliculé, B/30

Selon la décision de la commission européenne en date du 09/02/2023

Date de mise à jour : 06/2024

MLC COPLAVIX, 75mg/100 mg comprimé pelliculé, B/30

Selon la décision de la commission européenne en date du 09/02/2023