

## MONOGRAPHIE DE PRODUIT

<sup>Pr</sup> **MYLAN-CLOPIDOGREL**

Comprimés de clopidogrel

75 mg et 300 mg de clopidogrel (sous forme de bisulfate de clopidogrel)

USP

Inhibiteur de l'agrégation plaquettaire

Mylan Pharmaceuticals ULC  
85, chemin Advance  
Etobicoke, ON  
M8Z 2S6

Date de révision : 28 février 2017

N° de contrôle de la présentation : 202677

## Table des matières

<b>PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ .....</b>	<b>3</b>
RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT .....	3
INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE .....	3
CONTRE-INDICATIONS .....	4
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS .....	4
EFFETS INDÉSIRABLES .....	8
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES .....	18
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION .....	23
SURDOSAGE .....	24
MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE .....	24
STABILITÉ ET CONSERVATION .....	28
DIRECTIVES PARTICULIÈRES DE MANIPULATION .....	28
FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT .....	28
<b>PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES .....</b>	<b>30</b>
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES .....	30
ESSAIS CLINIQUES .....	31
PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE .....	51
TOXICOLOGIE .....	53
RÉFÉRENCES .....	55
<b>PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR.....</b>	<b>57</b>

# Pr **MYLAN-CLOPIDOGREL**

Comprimés de clopidogrel

75 mg et 300 mg de clopidogrel (sous forme de bisulfate de clopidogrel)

USP

## **PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ**

### **RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT**

<b>Voie d'administration</b>	<b>Forme posologique et teneur</b>	<b>Tous les ingrédients non médicinaux</b>
Orale	Comprimés dosés à 75 mg et à 300 mg	<b>Cœur du comprimé :</b> lactose anhydre, dioxyde de silice colloïdal, croscarmellose de sodium, stéarate de magnésium/laurisulfate de sodium, cellulose microcristalline.  <b>L'enrobage rose contient :</b> hydroxypropylméthylcellulose, oxyde de fer rouge, oxyde de fer jaune, polydextrose, polyéthylèneglycol, dioxyde de titane.

### **INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE**

#### **Infarctus du myocarde, accident vasculaire cérébral (AVC) ou maladie artérielle périphérique établie**

- L'emploi de MYLAN-CLOPIDOGREL (bisulfate de clopidogrel) est indiqué dans la prévention secondaire des événements athérotrombotiques (infarctus du myocarde, AVC et décès d'origine vasculaire) chez les patients atteints d'athérosclérose attestée par un AVC, un infarctus du myocarde ou une maladie artérielle périphérique établie.

#### **Syndrome coronarien aigu**

- L'emploi de MYLAN-CLOPIDOGREL, associé à l'acide acétylsalicylique (AAS), est indiqué dans la prévention secondaire précoce et à long terme des événements athérotrombotiques (infarctus du myocarde, accident vasculaire ischémique, décès d'origine cardiovasculaire et/ou ischémie réfractaire) chez les patients présentant un syndrome coronarien aigu sans sus-décalage du segment ST (c.-à-d., angine de poitrine instable ou infarctus du myocarde sans onde Q). Ces bienfaits de bisulfate de clopidogrel ont été observés uniquement chez les patients qui recevaient de l'AAS en concomitance, en plus des autres traitements standards, de même que chez les patients qui faisaient l'objet d'un traitement médical ou qui avaient subi une intervention coronarienne percutanée (avec ou sans endoprothèse vasculaire) ou un pontage aortocoronarien.
- Chez les patients présentant un infarctus du myocarde aigu avec sus-décalage du segment ST, l'emploi de bisulfate de clopidogrel a permis de réduire le taux de survenue d'un paramètre

d'évaluation constitué des décès toutes causes confondues, de même que le taux de survenue des composants d'un paramètre d'évaluation combinant les décès, les récurrences d'infarctus et les AVC.

### **Fibrillation auriculaire**

- L'emploi de MYLAN-CLOPIDOGREL, associé à l'AAS à faible dose, est indiqué pour la prévention des accidents athérombotiques et thromboemboliques, y compris l'accident vasculaire cérébral, chez les patients atteints de fibrillation auriculaire qui présentent au moins un facteur de risque d'accident vasculaire, pour lesquels l'anticoagulothérapie ne convient pas et qui présentent un faible risque hémorragique.
- Le traitement à l'aide d'un antagoniste de la vitamine K a apporté de plus grands bienfaits cliniques que l'AAS utilisé seul ou que l'association de bisulfate de clopidogrel et d'AAS pour ce qui est de réduire les accidents vasculaires cérébraux chez les patients atteints de fibrillation auriculaire qui sont exposés à un risque accru d'accidents vasculaires et qui peuvent suivre un traitement à l'aide d'un antagoniste de la vitamine K.

### **Pédiatrie (< 18 ans) :**

L'innocuité et l'efficacité de bisulfate de clopidogrel chez les enfants n'ont pas été établies (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Populations particulières, **Enfants (< 18 ans)**).

## **CONTRE-INDICATIONS**

MYLAN-CLOPIDOGREL (bisulfate de clopidogrel) est contre-indiqué chez:

- Les patients qui présentent une hypersensibilité à ce médicament ou à l'un des composants du produit ou du contenant. Pour obtenir une liste complète, veuillez consulter la section FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT.
- Les patients avec une hémorragie active telle que l'ulcère gastroduodéal ou l'hémorragie intracrânienne.
- Les patients souffrant d'une atteinte hépatique grave ou ictère cholestatique.
- Les patients qui utilisent répaglinide (voir INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES).

## **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**

### **Réactivité croisée entre les thiénoxyridines**

Les patients devraient être évalués pour des antécédents d'hypersensibilité à une autre thiénoxyridine (telle que la ticlopidine, le prasugrel) étant donné qu'une réactivité croisée entre les thiénoxyridines a été rapportée (voir la section EFFETS INDÉSIRABLES). Les thiénoxyridines peuvent provoquer des réactions allergiques légères à graves comprenant l'éruption cutanée et l'œdème de Quincke ou des réactions hématologiques telles que la thrombocytopénie et la neutropénie. Les patients qui ont présenté une réaction allergique antérieure et/ou une réaction hématologique à l'une des thiénoxyridines peuvent encourir un risque accru de subir la même réaction ou une réaction différente à une autre thiénoxyridine. Il est recommandé d'effectuer un suivi de la réactivité croisée.

## **Troubles hémorragiques et hématologiques**

Comme pour d'autres antiagrégants plaquettaires, le médecin doit s'enquérir des antécédents de saignement du patient avant de lui prescrire MYLAN-CLOPIDOGREL. Il faut faire preuve de prudence lorsque Mylan-Clopidogrel est utilisé chez les patients qui courent un risque plus élevé d'hémorragie en raison d'un traumatisme récent, d'une chirurgie ou d'un autre état pathologique ainsi que chez ceux qui reçoivent de l'acide acétylsalicylique, de l'héparine, des inhibiteurs de la glycoprotéine IIb/IIIa, des anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) ou des inhibiteurs sélectifs du recaptage de la sérotonine (ISRS).

En raison du risque accru d'hémorragie, la prudence s'impose lors de l'administration concomitante de bisulfate de clopidogrel et de warfarine (voir la section INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES).

En raison du risque d'hémorragie et d'effets indésirables d'ordre hématologique, la réalisation d'un hémogramme et de toute autre épreuve appropriée doit être rapidement envisagée chaque fois que des symptômes cliniques évocateurs de saignement surviennent pendant le traitement (voir la section EFFETS INDÉSIRABLES).

Chez les patients ayant récemment subi un accident ischémique transitoire ou un accident vasculaire cérébral et présentant un risque élevé d'événements ischémiques récurrents, il n'a pas été démontré que l'emploi d'AAS et de bisulfate de clopidogrel en association est plus efficace que le recours au bisulfate de clopidogrel en monothérapie, mais il a été démontré que l'association médicamenteuse augmente le risque d'hémorragie majeure (voir la section INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES).

Lorsqu'une inversion rapide des effets de MYLAN-CLOPIDOGREL est nécessaire, une transfusion de plaquettes peut être utilisée pour contrer les effets pharmacologiques du médicament.

On a signalé de rares cas de purpura thrombocytopénique thrombotique (PTT) après l'utilisation de bisulfate de clopidogrel, mais cet effet peut survenir à n'importe quel moment au cours de la première année d'exposition au médicament. Quelques cas ont également été signalés après cette période. Le PTT est une maladie potentiellement mortelle, qui requiert un traitement immédiat avec plasmaphérèse. Il se caractérise par une thrombocytopénie, une anémie microangiopathique, des modifications neurologiques, un dysfonctionnement rénal et de la fièvre.

L'hémophilie acquise a été signalée suite à l'utilisation de clopidogrel, se manifestant par une augmentation notable des saignements ou des ecchymoses. Dans les cas de prolongation du temps de thromboplastine partielle activée (PTTa) confirmés avec ou sans saignements, l'hémophilie acquise doit être considérée. Les patients présentant un diagnostic confirmé d'hémophilie acquise doivent être pris en charge et traités par des spécialistes, et le traitement par clopidogrel doit être interrompu.

## **Emploi de bisulfate de clopidogrel associé à l'AAS à faible dose chez des patients atteints de fibrillation auriculaire pour lesquels l'anticoagulothérapie ne convient pas**

Il a été démontré que l'emploi de ce traitement antiplaquettaire faisant appel à deux agents chez des patients atteints de fibrillation auriculaire réduit la fréquence des accidents cardiovasculaires (AVC fatal ou non, embolie systémique hors SNC, décès d'origine vasculaire), mais augmente

significativement la fréquence des hémorragies majeures, des hémorragies graves et des hémorragies intracrâniennes, et augmente la fréquence des hémorragies fatales comparativement au traitement par l'AAS seul. Avant d'entreprendre un traitement antiplaquettaire associant ces deux agents chez un patient atteint de fibrillation auriculaire, on doit évaluer soigneusement le risque hémorragique du patient.

### **Isoenzyme 2C19 du cytochrome P450 (CYP2C19)**

Le bisulfate de clopidogrel est un promédicament qui doit subir une transformation par l'isoenzyme hépatique CYP2C19 pour former son métabolite actif, un dérivé thiol. La fonction de cette isoenzyme est susceptible d'être altérée, soit par inhibition directe par d'autres médicaments, soit sous l'influence de variants génétiques dysfonctionnels qui réduisent l'activité enzymatique et, de ce fait, l'efficacité du bisulfate de clopidogrel.

#### ***Pharmacogénétique – Métaboliseurs faibles de l'isoenzyme CYP2C19 :***

Chez les métaboliseurs faibles de l'isoenzyme CYP2C19, l'administration de bisulfate de clopidogrel aux doses recommandées entraîne la formation d'une quantité moindre du métabolite actif du clopidogrel et se traduit par des effets moins marqués sur la fonction plaquettaire. Les métaboliseurs faibles victimes d'un syndrome coronarien aigu ou soumis à une intervention coronarienne percutanée traités par le bisulfate de clopidogrel aux doses recommandées sont susceptibles de présenter des taux plus élevés d'événements cardiovasculaires que les patients chez qui l'activité de l'isoenzyme CYP2C19 est normale. On doit envisager l'administration d'un autre traitement ou le recours à d'autres stratégies thérapeutiques chez les patients que l'on sait être des métaboliseurs faibles de l'isoenzyme CYP2C19 (voir les sections MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE – Pharmacocinétique et Pharmacogénétique – et POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

#### ***Emploi concomitant de bisulfate de clopidogrel et des inhibiteurs de la pompe à protons (IPP) :***

L'oméprazole, un inhibiteur modéré de l'isoenzyme CYP2C19, réduit l'activité pharmacologique du bisulfate de clopidogrel. On doit éviter l'emploi concomitant de bisulfate de clopidogrel et d'inhibiteurs puissants ou modérés de l'isoenzyme CYP2C19. On doit envisager l'utilisation d'un autre antiacide doté d'une activité inhibitrice moins marquée sur l'isoenzyme CYP2C19 ou le recours à d'autres stratégies thérapeutiques. Le pantoprazole, un faible inhibiteur de l'isoenzyme CYP2C19, interfère moins avec l'activité pharmacologique du bisulfate de clopidogrel que l'oméprazole (voir les sections INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES et MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE).

### **Appareil digestif**

#### **Lésions gastro-intestinales actives**

MYLAN-CLOPIDOGREL (bisulfate de clopidogrel) prolonge le temps de saignement. Bien qu'il ait été associé à une plus faible fréquence de saignements gastro-intestinaux que l'AAS lors d'un essai clinique comparatif de grande envergure (CAPRIE), MYLAN-CLOPIDOGREL ne devrait pas être administré à des patients qui présentent des lésions ayant tendance à saigner. Lors de l'essai CURE, la fréquence des hémorragies gastro-intestinales majeures a été de 1,3 % (bisulfate de clopidogrel + AAS) vs 0,7 % (placebo + AAS).

Chez les patients traités par MYLAN-CLOPIDOGREL, il convient d'utiliser avec prudence les médicaments qui peuvent provoquer des lésions gastro-intestinales.

### **Fonction hépatique/biliaire/pancréatique**

L'expérience avec le clopidogrel est limitée chez les patients atteints d'insuffisance hépatique modérée pouvant présenter une diathèse hémorragique. Comme dans tous les cas d'insuffisance hépatique, on doit surveiller étroitement la fonction hépatique et administrer MYLAN-CLOPIDOGREL avec prudence.

Lors de l'essai CAPRIE, 344 patients étaient atteints d'insuffisance hépatique (phosphatase alcaline > 300 U/L ou ALT > 120 U/L ou AST > 75 U/L) et 168 d'entre eux ont reçu du clopidogrel pendant 18 mois en moyenne. Les effets indésirables ont été plus fréquents dans cette population que chez le reste des patients de l'essai et plus fréquents dans le groupe recevant le clopidogrel ( $N = 168$ ) que dans le groupe recevant l'AAS ( $N = 176$ ) (trouble hémorragique :  $N = 17$  vs  $N = 14$ ; éruption cutanée :  $N = 11$  vs  $N = 6$ ; diarrhée :  $N = 8$  vs  $N = 3$ , respectivement).

### **Considérations périopératoires**

Si le patient doit subir une chirurgie non urgente, on doit envisager l'arrêt du traitement par MYLAN-CLOPIDOGREL de 5 à 7 jours avant l'intervention pour que l'effet du médicament ait le temps de disparaître (voir les sections MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE et ESSAIS CLINIQUES).

### **Fonction rénale**

L'expérience thérapeutique avec le clopidogrel est limitée chez les patients atteints d'insuffisance rénale grave ou modérée. Par conséquent, MYLAN-CLOPIDOGREL doit être utilisé avec précaution chez ces patients.

### **Sensibilité au lactose**

MYLAN-CLOPIDOGREL contient du lactose. Les patients atteints de maladies héréditaires rares telles qu'une intolérance au galactose, un déficit en lactase de Lapp ou une malabsorption du glucose ou du galactose ne doivent pas prendre ce médicament (voir la section CONTRE-INDICATIONS).

### **Populations particulières**

**Femmes enceintes :** Aucune étude adéquate et rigoureuse n'a été menée chez les femmes enceintes. Des études portant sur la reproduction ont été effectuées chez le rat et chez le lapin, à des doses pouvant atteindre 500 mg/kg/jour et 300 mg/kg/jour, respectivement. Elles n'ont révélé ni baisse de la fertilité, ni effet indésirable sur le fœtus dus au clopidogrel. Comme les études sur la reproduction chez l'animal ne permettent pas toujours de prévoir la réponse chez l'humain, MYLAN-CLOPIDOGREL ne devrait pas être administré à des femmes enceintes, à moins que ses bienfaits possibles ne l'emportent sur les risques pour le fœtus.

**Femmes qui allaitent :** Lorsqu'il a été administré à des rates en lactation, le clopidogrel a causé un léger retard dans le développement de la progéniture. Les études menées chez le rat montrent que le

clopidogrel et/ou ses métabolites sont excrétés dans le lait. On ignore si ce médicament est excrété dans le lait maternel (voir TOXICOLOGIE, **Tératogénicité et altération de la fertilité**). Puisque plusieurs médicaments sont excrétés dans le lait maternel humain et en raison du potentiel de graves réactions indésirables chez les nourrissons, on doit décider soit de cesser l'allaitement, soit de cesser le traitement, en tenant compte de l'importance du médicament pour la femme qui allaite.

**Pédiatrie (< 18 ans) :** L'innocuité et l'efficacité de MYLAN-CLOPIDOGREL chez les enfants n'ont pas été établies. Par conséquent, l'administration de MYLAN-CLOPIDOGREL est déconseillée pour cette population. Dans un essai avec randomisation et contrôlé par placebo (CLARINET) mené auprès de 906 nouveau-nés et nourrissons atteints de cardiopathie congénitale cyanogène palliée à l'aide d'une anastomose systémo-pulmonaire, l'administration de clopidogrel n'a été associée à aucun bienfait sur le plan clinique.

### **Effets sur l'aptitude à conduire un véhicule ou à accomplir des tâches dangereuses**

Aucune incidence sur l'aptitude à conduire un véhicule ni sur les performances psychométriques n'a été observée à la suite de l'administration de clopidogrel.

## **EFFETS INDÉSIRABLES**

### **Aperçu des effets indésirables du médicament**

L'innocuité du clopidogrel a été évaluée lors d'essais cliniques chez plus de 44 000 patients, y compris plus de 1200 patients traités pendant au moins 1 an, de même qu'au cours des périodes de surveillance post commercialisation.

Lors des essais CAPRIE, CURE et CLARITY, 3 études réalisées à double insu à l'échelle internationale, environ 50 % des participants avaient plus de 65 ans, et 15 % d'entre eux étaient âgés d'au moins 75 ans. Lors de l'essai ACTIVE A, 75 % des patients ayant reçu du bisulfate de clopidogrel avaient au moins 65 ans, et 41 % d'entre eux étaient âgés d'au moins 75 ans. Dans le cadre de l'essai COMMIT, environ 58 % des patients traités par le bisulfate de clopidogrel étaient âgés de 60 ans et plus, et parmi eux, 26 % avaient au moins 70 ans.

Les effets indésirables les plus fréquents ( $\geq 1$  %) liés à l'emploi du bisulfate de clopidogrel (associé ou non à de l'AAS) au cours des essais comparatifs réalisés ont été les hémorragies et les troubles hémorragiques, y compris le purpura, les éruptions cutanées, la dyspepsie, les douleurs abdominales et la diarrhée (voir la section Effets indésirables du médicament observés au cours des essais cliniques).

Les effets indésirables les plus graves, rarement signalés (< 1 %) au cours des essais comparatifs réalisés, ont été les troubles hémorragiques et les troubles de la coagulation, y compris les hémorragies gastro-intestinales, les ulcères hémorragiques et l'hémothorax.

*Troubles sanguins :* Agranulocytose ou granulocytopenie, anémie aplasique, neutropénie et thrombocytopenie.

*Troubles gastro-intestinaux :* Ulcère duodéal, gastrique ou gastroduodéal.

*Affections de la peau :* Éruptions cutanées et éruptions bulleuses.



Lors de l'essai CAPRIE, la fréquence globale d'abandon du traitement à l'étude en raison d'effets indésirables s'est révélée comparable dans les 2 groupes (bisulfate de clopidogrel, 11,9 % et AAS, 11,9 %). Dans l'essai CURE, l'abandon du traitement à l'étude a atteint 5,8 % chez les patients qui recevaient du bisulfate de clopidogrel en association avec de l'AAS et 3,9 % chez ceux qui recevaient un placebo avec de l'AAS. Lors de l'essai CLARITY, la fréquence globale d'abandon du traitement à l'étude a été plus élevée chez les témoins placebo (8,6 %) que chez les patients traités par le clopidogrel (6,9 %). Par ailleurs, dans l'essai COMMIT, la fréquence globale d'abandon s'est révélée comparable dans les 2 groupes (clopidogrel, 2,4 % et placebo, 2,2 %). Lors de l'essai ACTIVE A, la fréquence globale d'abandon du traitement à l'étude en raison d'effets indésirables a été plus élevée dans le groupe traité par le clopidogrel en association avec de l'AAS (10,3 %) que dans le groupe recevant l'AAS seul (7,4 %), surtout en raison des troubles gastro-intestinaux (2,5 % vs 2,0 %).

### **Effets indésirables du médicament observés au cours des essais cliniques**

*Puisque les essais cliniques sont menés dans des conditions très particulières, les taux des effets indésirables qui y sont observés peuvent ne pas refléter les taux observés en pratique et ne doivent pas être comparés aux taux observés dans le cadre des essais cliniques portant sur un autre médicament. Les renseignements sur les effets indésirables à un médicament qui sont tirés d'essais cliniques s'avèrent utiles pour la détermination des manifestations indésirables liées aux médicaments et pour l'estimation des taux.*

#### **ESSAI CAPRIE :**

À quelques exceptions près (voir le Tableau 1), la tolérabilité globale du bisulfate de clopidogrel a été similaire dans toutes les tranches d'âge, sans égard au sexe et à la race. Chez les femmes, cependant, la fréquence des troubles hémorragiques a été légèrement plus élevée dans le groupe traité par le clopidogrel (11,36 % vs 9,88 %).

#### **Effets indésirables d'importance clinique**

Les effets indésirables d'importance clinique observés au cours de l'essai CAPRIE figurent ci-dessous. *Troubles hémorragiques et troubles de la coagulation* : Un cas de purpura de Schönlein-Henoch (symptômes viscéraux aigus : vomissements, diarrhée, météorisme, hématurie, colique néphrétique) a été signalé chez 1 patient prenant du bisulfate de clopidogrel. Le patient s'est rétabli en 1 mois sans séquelle. La fréquence des thrombopénies graves (< 80 G/L) était de 0,2 % avec le clopidogrel et de 0,1 % avec l'AAS; dans de très rares cas, une numération plaquettaire  $\leq 30\ 000/\text{mm}^3$  a été signalée. La fréquence globale d'hémorragie était la même après l'administration de clopidogrel et d'AAS (9,3 %). La fréquence des cas graves était de 1,4 % et de 1,6 % dans les groupes traités respectivement par le clopidogrel et l'AAS. La fréquence globale d'autres troubles hémorragiques était plus forte dans le groupe ayant reçu du clopidogrel (7,3 %) que dans celui traité par l'AAS (6,5 %). Cependant, la fréquence des cas graves était semblable dans les 2 groupes traités (0,6 % et 0,4 % respectivement).

Une neutropénie grave (< 0,450 G/L) a été observée chez quatre patients (0,04 %) ayant pris du clopidogrel et chez deux patients (0,02 %) ayant pris de l'AAS.

Chez deux des 9 599 patients ayant reçu du clopidogrel et chez aucun des 9 586 patients ayant reçu de l'AAS le taux de neutrophiles était égal à zéro. Bien que le risque de myélotoxicité semble assez faible

avec le clopidogrel, cette possibilité doit être envisagée quand un patient prenant du clopidogrel présente de la fièvre ou d'autres signes d'infection.

Un cas d'anémie aplasique est survenu pendant le traitement par le clopidogrel.

*Troubles gastro-intestinaux* : Dans l'ensemble, la fréquence des troubles gastro-intestinaux (p. ex., douleur abdominale, dyspepsie, gastrite et constipation) chez les patients ayant reçu du bisulfate de clopidogrel était de 27,1 %, comparativement à 29,8 % chez ceux traités par l'AAS. La fréquence d'abandons du traitement en raison d'effets indésirables gastro-intestinaux était de 3,2 % dans le cas du bisulfate de clopidogrel et de 4,0 % dans celui de l'AAS.

*Troubles hépatiques et biliaires* : La fréquence globale des troubles hépatiques et biliaires chez les patients traités par le clopidogrel (3,5 %) était comparable à celle observée chez les patients recevant l'AAS (3,4 %). Les effets indésirables les plus fréquents ont été une augmentation du nombre d'enzymes hépatiques et une bilirubinémie.

*Affections cutanées* : La fréquence des affections de la peau et des annexes cutanées chez les patients recevant du bisulfate de clopidogrel était de 15,8 % (0,7 % de cas graves) et de 13,1 % (0,5 % de cas graves) chez ceux traités par l'AAS. On n'a relevé aucune différence notable entre les groupes de traitement en ce qui a trait à la fréquence des éruptions bulleuses (bisulfate de clopidogrel, 0,23 % vs AAS, 0,16 %). Un cas d'éruption bulleuse grave a été signalé dans le groupe prenant du bisulfate de clopidogrel. La fréquence globale d'abandons du traitement en raison d'affections de la peau ou de ses annexes était de 1,5 % dans le cas du bisulfate de clopidogrel et de 0,8 % dans celui de l'AAS.

Le tableau ci-dessous présente un résumé des effets indésirables d'importance clinique qui ont été observés durant l'essai CAPRIE. Les patients qui présentaient une intolérance connue à l'AAS étaient exclus de l'essai.

**Tableau 1 - Résumé des effets indésirables étant survenus chez  $\geq 1$  % des patients traités par le bisulfate de clopidogrel – Essai CAPRIE**

Effet indésirable	BISULFATE DE CLOPIDOGREL n= 9599 (%)	AAS n= 9586 (%)
<b>Ensemble de l'organisme</b>		
Lésion accidentelle/infligée	7,9	7,3
Douleur thoracique	8,3	8,3
Symptômes pseudogrippaux	7,5	7
Fatigue	3,3	3,4
Douleurs	6,4	6,3
<b>Appareil cardiovasculaire</b>		
Cedème déclive	1,2	1,3
Cedème	1,0	1,2
Maladies cardiaques et troubles du rythme	4,3	5,0*
Hypertension	4,3	5,1
Cedème périphérique	1,2	1,6
<b>Système nerveux central</b>		
Étourdissements	6,2	6,7
Céphalées	7,6	7,2
<b>Système endocrinien et métabolisme</b>		
Hypercholestérolémie	4,0	4,4
<b>Appareil digestif</b>		
Tout effet indésirable	27,1	29,8
Douleur abdominale	5,6	7,1*
Constipation	2,4	3,3*

**Tableau 1 - Résumé des effets indésirables étant survenus chez  $\geq 1$  % des patients traités par le bisulfate de clopidogrel – Essai CAPRIE**

Effet indésirable	BISULFATE DE CLOPIDOGREL n= 9599 (%)	AAS n= 9586 (%)
Diarrhée	4,5*	3,4
- grave <sup>(1)</sup>	0,2	0,1
- nécessitant l'arrêt du traitement <sup>(1)</sup>	0,4	0,3
Dyspepsie	5,2	6,1*
Flatulence	1,0	1,1
Nausées	3,4	3,8
Vomissements	1,3	1,4
<b>Appareil génito-urinaire</b>		
Infection des voies urinaires	3,1	3,5
<b>Hémorragies ou saignements</b>		
Épistaxis	2,9	2,5
Hématome	1,6	1,5
Hémorragie gastro-intestinale	2,0	2,7*
- nécessitant une hospitalisation	0,7	1,1
Purpura (surtout ecchymoses)	5,3*	3,7
<b>Appareil locomoteur</b>		
Arthralgie	6,3	6,2
Dorsalgie	5,8	5,3
<b>Trouble mental</b>		
Dépression	3,6	3,9
<b>Peau</b>		
Tout effet indésirable	15,8	13,1
Prurit	3,3*	1,6
Éruptions cutanées	4,2*	3,5
- graves <sup>(1)</sup>	0,1	0,1
- nécessitant l'arrêt du traitement <sup>(1)</sup>	0,5	0,2
<b>Appareil respiratoire</b>		
Bronchite	3,7	3,7
Toux	3,1	2,7
Dyspnée	4,5	4,7
Rhinite	4,2	4,2
Infection des voies respiratoires supérieures	8,7	8,3

\* : Différence statistiquement significative entre les traitements ( $p \leq 0,05$ )

(1) : Les patients peuvent avoir été inclus dans plus de 1 catégorie.

Aucun effet indésirable d'importance clinique autre que ceux observés durant l'essai CAPRIE n'a été signalé à une fréquence  $\geq 2,5$  % lors des essais comparatifs CURE, CLARITY, ACTIVE A et COMMIT.

Le Tableau 2 montre la proportion de patients ayant interrompu le traitement par le médicament à l'étude en raison d'effets indésirables lors de l'essai CAPRIE.

**Tableau 2 – Abandons dus aux effets indésirables au cours de l'essai CAPRIE (nombre et pourcentage de patients)**

Effet indésirable	Interruption définitive du traitement par le médicament à l'étude	
	CLOPIDOGREL BISULFATE n = 9599 (%)	AAS n = 9586 (%)
Éruptions cutanées	0,9	0,41*
Diarrhée	0,42	0,27
Indigestions/nausées/vomissements	1,9	2,41*

Effet indésirable	Interruption définitive du traitement par le médicament à l'étude	
	CLOPIDOGREL BISULFATE n = 9599 (%)	AAS n = 9586 (%)
Tout trouble hémorragique	1,2	1,37
Hémorragie intracrânienne	0,21	0,33
Hémorragie gastro-intestinale	0,52	0,93*
Anomalie de la fonction hépatique	0,23	0,29

\* statistiquement significatif;  $p < 0,05$

## ESSAI CURE :

Dans l'essai CURE, le bisulfate de clopidogrel était administré avec de l'AAS et ne s'est accompagné d'aucune augmentation notable du taux d'hémorragies mortelles ou potentiellement mortelles comparativement au placebo administré avec de l'AAS. La fréquence des hémorragies (mineures et majeures) ne menaçant pas le pronostic vital a été significativement plus importante dans le groupe traité par le bisulfate de clopidogrel et l'AAS. La fréquence d'hémorragies intracrâniennes s'est chiffrée à 0,1 % dans les 2 groupes. Les hémorragies graves sont survenues principalement dans l'appareil digestif et aux points de ponction artériels. Le Tableau 3 montre la fréquence des hémorragies chez les patients ayant reçu du bisulfate de clopidogrel avec de l'AAS dans le cadre de l'essai CURE.

**Tableau 3 - Fréquence des complications hémorragiques – Essai CURE (% de patients)**

Événement	BISULFATE DE CLOPIDOGREL + AAS* (n = 6259)	Placebo + AAS* (n = 6303)	Valeur de p
Hémorragie menaçant le pronostic vital	2,2	1,8	0,13
Mortelle	0,2	0,2	
Chute d'hémoglobine de 5 g/dL	0,9	0,9	
Nécessitant une intervention chirurgicale	0,7	0,7	
AVC hémorragique	0,1	0,1	
Nécessitant des inotropes	0,5	0,5	
Nécessitant des transfusions ( $\geq 4$ unités)	1,2	1	
Autre hémorragie majeure	1,6	1	0,005
Significativement invalidante	0,4	0,3	
Hémorragie intraoculaire avec perte de vision importante	0,05	0,03	
Nécessitant 2 ou 3 unités de sang	1,3	0,9	
Hémorragie majeure†	3,7‡	2,7§	0,001
Hémorragie mineure¶	5,1	2,4	< 0,001
Total des événements avec complications hémorragiques	8,5	5	< 0,001

\* D'autres traitements standards ont été utilisés au besoin. Tous les patients ont reçu de l'AAS à raison de 75 à 325 mg par jour (moyenne = 160 mg).

† Hémorragies menaçant le pronostic vital et autres hémorragies majeures nécessitant la transfusion de  $\geq 2$  unités de sang.

‡ La fréquence des hémorragies majeures dans le groupe BISULFATE DE CLOPIDOGREL + AAS était liée à la dose d'AAS : < 100 mg = 2,6 %; entre 100 et 200 mg = 3,5 %; > 200 mg = 4,9%

§ La fréquence des hémorragies majeures dans le groupe placebo + AAS était liée à la dose d'AAS : < 100 mg = 2,0 %; entre 100 et 200 mg = 2,3 %; > 200 mg = 4,0% ¶

¶ A entraîné l'interruption du traitement par le médicament à l'étude.

Le nombre de patients ayant présenté une hémorragie correspondant aux critères d'hémorragie grave établis lors de l'essai TIMI (*Thrombolysis in Myocardial Infarction*) a été de 68 (1,09 %) dans le groupe

traité par le clopidogrel et de 73 (1,16 %) dans le groupe placebo (risque relatif : 0,94;  $p = 0,70$ ). Le nombre de patients ayant présenté une hémorragie correspondant aux critères d'hémorragie grave ou menaçant le pronostic vital établis lors de l'essai GUST (*Global Utilization of Streptokinase and Tissue Plasminogen Activator for Occluded Coronary Arteries*) a été de 78 dans le groupe traité par le clopidogrel et de 70 dans le groupe placebo (risque relatif : 1,12;  $p = 0,48$ ). Certains patients ont eu plus de 1 épisode d'hémorragie.

Quatre-vingt-douze pour cent (92 %) des patients de l'essai CURE ont reçu de l'héparine non fractionnée ou de faible poids moléculaire; la fréquence des hémorragies chez ces patients était comparable à la fréquence globale.

Chez les patients qui ont interrompu le traitement plus de 5 jours avant un pontage aortocoronarien, on n'a noté aucun excédent d'hémorragies majeures durant les 7 jours qui ont suivi la chirurgie (taux d'hémorragies de 4,4 % pour le bisulfate de clopidogrel + l'AAS et de 5,3 % pour le placebo + l'AAS). Chez les patients qui ont poursuivi le traitement pendant les 5 jours précédant le pontage, les taux d'hémorragies ont été de 9,6 % pour le bisulfate de clopidogrel + l'AAS et de 6,3 % pour le placebo + l'AAS (différence non significative).

Ci-dessous figurent d'autres effets indésirables éventuellement graves et pouvant être d'intérêt clinique, mais rarement signalés (fréquence < 1 %) chez les patients traités par le bisulfate de clopidogrel lors des essais comparatifs CAPRIE et CURE, sans égard à leur relation avec ce médicament. En général, la fréquence de ces effets était semblable à celle observée chez les patients ayant reçu l'AAS (essai CAPRIE) ou le placebo + l'AAS (essai CURE).

**Ensemble de l'organisme :** réaction allergique et nécrose ischémique.

**Trouble cardiovasculaire :** œdème généralisé.

**Troubles gastro-intestinaux :** ulcère gastrique perforé, gastrite hémorragique et ulcère hémorragique des voies digestives hautes.

**Troubles hépatiques et biliaires :** bilirubinémie, hépatite infectieuse et stéatose hépatique.

**Dysfonctions plaquettaires et troubles de la coagulation :** hémarthrose, hématurie, hémoptysie, hémorragie intracrânienne, hémorragie rétropéritonéale, hémorragie de la plaie opératoire, hémorragie oculaire, embolie pulmonaire, hémorragie pulmonaire, purpura allergique.

**Anomalies érythrocytaires :** anémie aplasique, anémie hypochrome.

**Trouble de la reproduction chez la femme :** ménorragie.

**Trouble de la fonction respiratoire :** hémothorax.

**Affections de la peau et de ses annexes :** éruption bulleuse, éruption érythémateuse, éruption maculopapuleuse, urticaire.

**Troubles urinaires :** anomalie de la fonction rénale, insuffisance rénale aiguë.

**Anomalies leucocytaires et troubles du système réticulo-endothélial :** agranulocytose,

granulocytopenie, leucemie.

Ci-dessous figurent d'autres effets indésirables d'importance clinique observés à une fréquence supérieure à 0,1 % lors des essais CAPRIE et CURE combinés ou dans le cadre d'autres études, ainsi que des effets indésirables graves et importants observés à une fréquence inférieure à 0,1 %.

**Troubles des systèmes nerveux central et périphérique :**

Peu courants : étourdissements, paresthésie

Rares : vertiges

**Troubles gastro-intestinaux :**

Courants : douleur abdominale, diarrhée, dyspepsie

Peu courants : constipation, ulcère duodénal, flatulence, ulcère gastrique, gastrite, nausées, vomissements

**Dysfonctions plaquettaires et troubles de la coagulation :**

Peu courants : allongement du temps de saignement, diminution de la numération plaquettaire

Très rare : purpura thrombocytopénique thrombotique (PTT)

**Affections de la peau et de ses annexes :**

Peu courants : éruptions cutanées, prurit

**Anomalies leucocytaires et troubles du système réticulo-endothélial :**

Peu courants : leucopénie, diminution de la numération des neutrophiles, éosinophilie

**ESSAI CLARITY :**

Lors de l'essai CLARITY, la fréquence des hémorragies graves (définies comme une hémorragie intracrânienne ou une hémorragie associée à une baisse de l'hémoglobine  $> 5$  g/dL) a été semblable dans les 2 groupes (1,3 % dans le groupe traité par le bisulfate de clopidogrel en association avec de l'AAS vs 1,1 % dans celui qui recevait un placebo en association avec de l'AAS). On a observé des résultats analogues dans l'ensemble des sous-groupes de patients évalués en fonction de leurs caractéristiques initiales et du type de traitement fibrinolytique ou d'héparinothérapie reçu. Les hémorragies mortelles (0,8 % chez les patients traités par le bisulfate de clopidogrel et l'AAS vs 0,6 % chez ceux recevant un placebo et l'AAS) et intracrâniennes (0,5 % vs 0,7 %, respectivement) sont survenues à une fréquence comparable et peu élevée dans les 2 groupes.

**ESSAI COMMIT :**

Comme l'indique le Tableau 4, la fréquence globale d'hémorragies intracrâniennes et extracrâniennes graves survenues au cours de l'essai COMMIT a été faible et comparable dans les 2 groupes.

**Tableau 4 – Nombre et pourcentage de patients ayant présenté des hémorragies lors de l’essai COMMIT**

Type d’hémorragie	Bisulfate de Clopidogrel (+ AAS) (N = 22 961)	Placebo (+ AAS) (N = 22 891)	Valeur de <i>p</i>
Hémorragie grave* (intracrânienne ou extracrânienne)**	134 (0,6 %)	125 (0,5 %)	0,59
Extracrânienne grave	82 (0,4 %)	73 (0,3 %)	0,48
Mortelle	36 (0,2 %)	37 (0,2 %)	0,90
AVC hémorragique	55 (0,2 %)	56 (0,2 %)	0,91
Mortel	39 (0,2 %)	41 (0,2 %)	0,81
Autre hémorragie extracrânienne (mineure)	831 (3,6 %)	721 (3,1 %)	0,005
Toute hémorragie extracrânienne	896 (3,9 %)	777 (3,4 %)	0,004

\* Hémorragie grave : hémorragie intracrânienne ou extracrânienne potentiellement mortelle ou ayant nécessité des transfusions

\*\* La fréquence relative d’hémorragies extracrâniennes ou intracrâniennes graves n’était pas liée à l’âge des patients. Dans le groupe bisulfate de clopidogrel + AAS, les taux d’hémorragies graves en fonction de l’âge s’établissaient comme suit : < 60 ans = 0,3 %; ≥60 ans et < 70 ans = 0,7 %; ≥70 ans = 0,8 %. Dans le groupe placebo + AAS, les taux en fonction de l’âge étaient les suivants : < 60 ans = 0,4 %; ≥60 ans et < 70 ans = 0,6 %; ≥70 ans = 0,7 %.

### ESSAI ACTIVE A :

Lors de l’essai ACTIVE A, le taux d’hémorragie majeure était plus élevé dans le groupe bisulfate de clopidogrel + AAS que dans le groupe placebo + AAS (6,7 % vs 4,3 %); il s’agissait surtout d’hémorragies extracrâniennes dans les 2 groupes (5,3 % pour le bisulfate de clopidogrel + AAS vs 3,5 % pour le placebo + l’AAS), et plus particulièrement d’hémorragies gastro-intestinales (3,5 % pour le bisulfate de clopidogrel + AAS vs 1,8 % pour le placebo + l’AAS). On a aussi observé un excédent d’hémorragies intracrâniennes dans le groupe de traitement par le bisulfate de clopidogrel + AAS par comparaison au groupe de traitement par le placebo + l’AAS (1,4 % vs 0,8 %, respectivement). Dans le groupe ayant reçu le bisulfate de clopidogrel + l’AAS (voir le Tableau 5), on a également relevé un excédent numérique des taux d’hémorragies mortelles et des taux d’AVC hémorragiques (0,8 % pour le bisulfate de clopidogrel + AAS vs 0,6 % pour le placebo + l’AAS).

**Tableau 5 - Nombre et pourcentage de patients ayant présenté des accidents hémorragiques durant l'essai ACTIVE A<sup>c</sup>**

Hémorragie	N <sup>brc</sup> (%) de patients ayant présenté des accidents hémorragiques			
	Bisulfate de Clopidogrel + AAS (N = 3772)	Placebo + AAS (N = 3782)	Risque relatif (%) (IC de 95 %)	Valeur de p
Majeure <sup>ab</sup> (surtout extracrânienne)	251 (6,7)	162 (4,3)	1,6 (de 1,3 à 1,9)	< 0,0001
• Grave <sup>ab</sup>	190 (5,0)	122 (3,2)	1,6 (de 1,3 à 2,0)	< 0,0001
• Mortelle	42 (1,1)	27 (0,7)	1,6 (de 1,0 à 2,5)	0,0680
• Hémorragie intracrânienne <sup>ab</sup>	54 (1,4)	29 (0,8)	1,9 (de 1,2 à 2,9)	0,0056
Mineure <sup>d</sup>	408 (10,8)	175 (4,6)	2,4 (de 2,0 à 2,9)	< 0,0001
Toute hémorragie <sup>b</sup>	1014 (26,9)	651 (17,2)	1,7 (de 1,5 à 1,8)	< 0,0001

<sup>a</sup>

Tels que documentés

<sup>b</sup>

Incluant 1 patient ayant présenté un accident vasculaire ischémique documenté comme étant un événement hémorragique, mais sans saignement.

<sup>c</sup>

Dans le groupe du bisulfate de clopidogrel + AAS, les taux d'accidents hémorragiques majeurs en fonction de l'âge s'établissaient comme suit : < 65 ans = 3,3 %; ≥65 ans et < 75 ans = 7,1 %; ≥75 ans = 8,3 %.

<sup>c</sup>

Dans le groupe de l'AAS seul, les taux d'accidents hémorragiques majeurs en fonction de l'âge s'établissaient comme suit : < 65 ans = 1,9 %; ≥65 ans et < 75 ans = 3,9 %; ≥75 ans = 6,0 %. L'hémorragie intracrânienne comprend l'AVC hémorragique et l'hématome sous-dural.

<sup>d</sup>

L'hémorragie mineure était définie comme une hémorragie entraînant l'abandon du traitement par le médicament à l'étude.

### Effets indésirables du médicament signalés après la commercialisation du produit

On a également signalé les effets indésirables suivants après la commercialisation du médicament, mais la relation de cause à effet entre ces réactions et le clopidogrel n'a pas été clairement établie.

Les fréquences des effets indésirables suivants ne sont pas connues (ne peuvent pas être estimées à partir des données disponibles).

#### *Troubles sanguins et troubles du système lymphatique :*

Agranulocytose, hémophilie acquise A, anémie aplasique/pancytopénie; cas d'hémorragies à issue mortelle (surtout gastro-intestinales, intracrâniennes et rétropéritonéales); cas graves d'hémorragies (surtout oculaires [conjonctive, rétine], musculosquelettiques, cutanées et des voies respiratoires), d'épistaxis, d'hématurie et d'hémorragie de la plaie opératoire, d'hématome; hémophilie acquise, purpura thrombocytopénique thrombotique (PTT). Dans certains cas, le PTT s'est avéré mortel (voir la section MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

#### *Troubles cardiovasculaires :*

- Hypotension, souvent liée à une hémorragie ou à une réaction allergique
- Syndrome de Kounis (angine vasospastique allergique ou infarctus du myocarde allergique) dans le contexte d'une réaction d'hypersensibilité ou anaphylactoïde/anaphylactique ou au clopidogrel.



*Troubles gastro-intestinaux :*

Colite (y compris rectocolite hémorragique et colite lymphocytaire), pancréatite, stomatite

*Troubles généraux et touchant le point d'administration :*

Fièvre

*Troubles hépatiques et biliaires :*

Hépatite, anomalie fonctionnelle hépatique, insuffisance hépatique aiguë

*Troubles du système immunitaire :*

Réactions anaphylactoïdes, maladie sérique

Réaction d'hypersensibilité médicamenteuse croisée entre les thiénoxydines (telles que la ticlopidine, le prasugrel) (voir la section MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

*Troubles musculosquelettiques et osseux :*

Arthralgie, arthrite, myalgie

*Troubles neurologiques :*

Altération du goût

*Troubles psychiatriques :*

Confusion, hallucinations

*Troubles des fonctions rénale et urinaire :*

Glomérulopathie, créatininémie élevée

*Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux :*

Bronchospasme, pneumonie interstitielle, pneumonie à éosinophile

*Troubles cutanés et sous-cutanés :*

Éruption maculopapuleuse, érythémateuse ou exfoliatrice, urticaire, prurit, oedème de Quincke, éruption bulleuse (érythème polymorphe), syndrome de Stevens-Johnson, nécrolyse épidermique toxique, pustulose exanthémateuse aiguë généralisée (PEAG), syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse, éruption cutanée avec éosinophilie et symptômes systémiques (DRESS), eczéma, lichen plan.

*Troubles vasculaires :*

Vascularite

*Troubles de l'appareil reproducteur et des seins :*

Gynécomastie.

## INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

### Aperçu

#### **Médicaments associés à un risque de saignement**

Un effet additif peut éventuellement entraîner une augmentation du risque de saignement. Il convient donc de faire preuve de prudence lors de l'administration concomitante de médicaments associés à un risque de saignement.

#### **Inhibiteurs de l'isoenzyme CYP2C19**

Le bisulfate de clopidogrel est transformé en métabolite actif principalement par l'isoenzyme CYP2C19. L'emploi concomitant de bisulfate de clopidogrel et de médicaments qui inhibent l'activité de cette isoenzyme entraîne une baisse des concentrations plasmatiques du métabolite actif du bisulfate de clopidogrel et une diminution de l'inhibition de l'agrégation plaquettaire (voir le Tableau 7 ayant trait aux médicaments qui inhibent l'isoenzyme CYP2C19; voir aussi la section MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

***Inhibiteurs de la pompe à protons (IPP)*** : Dans le cadre d'une étude clinique avec permutation, les sujets ont reçu pendant 5 jours un traitement reposant sur le bisulfate de clopidogrel (dose d'attaque de 300 mg, suivie d'une dose d'entretien de 75 mg par jour) administré seul ou en association avec de l'oméprazole (dose de 80 mg administrée au même moment que la dose de bisulfate de clopidogrel). Comme le montre le Tableau 6 ci-après, l'administration concomitante d'oméprazole et de bisulfate de clopidogrel s'est traduite par une diminution considérable de l'exposition ( $C_{max}$  et ASC) au métabolite actif du bisulfate de clopidogrel et de l'inhibition de l'agrégation plaquettaire. Des résultats similaires ont été observés lorsque le bisulfate de clopidogrel et l'oméprazole ont été administrés à 12 heures d'intervalle (données non présentées).

Aucune étude adéquate n'a été réalisée sur l'administration d'une dose plus faible d'oméprazole ni d'une dose de bisulfate de clopidogrel plus élevée que la dose recommandée.

On a mené une étude portant sur l'administration de bisulfate de clopidogrel (dose d'attaque de 300 mg, suivie d'une dose d'entretien de 75 mg par jour) et d'une dose élevée (80 mg par jour) de pantoprazole, un faible inhibiteur de l'isoenzyme CYP2C19. Les concentrations plasmatiques du métabolite actif du bisulfate de clopidogrel et le degré d'inhibition de l'agrégation plaquettaire se sont révélés inférieurs à ceux que l'on a observés après l'administration de bisulfate de clopidogrel en monothérapie, mais supérieurs à ceux que l'on a obtenus à la suite d'un traitement d'association reposant sur l'oméprazole à 80 mg et le bisulfate de clopidogrel (dose d'attaque de 300 mg, suivie d'une dose d'entretien de 75 mg par jour) (voir le Tableau 6).

**Tableau 6 – Exposition au métabolite actif du bisulfate de clopidogrel et inhibition de l'agrégation plaquettaire à la suite d'un traitement par le bisulfate de clopidogrel en monothérapie ou en association avec un inhibiteur de la pompe à protons (oméprazole ou pantoprazole)**

	Variation par rapport à l'administration de bisulfate de clopidogrel (300 mg/75 mg) en monothérapie (%)					
	C <sub>max</sub> (ng/mL)		ASC		Inhibition de l'agrégation plaquettaire† (%)	
	Jour 1	Jour 5	Jour 1	Jour 5**	Jour 1	Jour 5
Bisulfate de clopidogrel plus						
Oméprazole* à 80 mg	↓ 46 %	↓ 42 %	↓ 45 %	↓ 40 %	↓ 39 %	↓ 21 %
Pantoprazole à 80 mg	↓ 24 %	↓ 28 %	↓ 20 %	↓ 14 %	↓ 15 %	↓ 11 %

† Inhibition de l'agrégation plaquettaire consécutive à l'administration de 5 µM d'ADP

\* Des résultats similaires ont été observés lorsque le bisulfate de clopidogrel et l'oméprazole ont été administrés à 12 heures d'intervalle.

\*\* L'ASC au jour 5 correspond à l'ASC0-24.

Selon certaines études d'observation sans randomisation, l'administration concomitante de bisulfate de clopidogrel et d'un IPP a été associée à une incidence plus élevée d'événements cardiovasculaires, mais les résultats de sous-études d'essais cliniques avec randomisation n'ont permis d'établir aucun lien significatif entre cette association médicamenteuse et les événements cardiovasculaires. L'emploi d'inhibiteurs puissants ou modérés de l'isoenzyme CYP2C19 en association avec le bisulfate de clopidogrel n'est pas recommandé.

### **Anticoagulants**

Étant donné le risque potentiellement accru d'hémorragie, les anticoagulants devraient être utilisés avec prudence, car la tolérabilité et l'innocuité d'un traitement concomitant avec le bisulfate de clopidogrel n'ont pas été établies. On doit évaluer les facteurs de risque pour chaque patient avant de lui prescrire du bisulfate de clopidogrel.

**Warfarine (substrats de l'isoenzyme CYP 2C9) :** Administré à de fortes concentrations *in vitro*, le bisulfate de clopidogrel inhibe l'activité de l'isoenzyme CYP 2C9. Bien que l'administration de bisulfate de clopidogrel à raison de 75 mg par jour n'ait pas modifié les paramètres pharmacocinétiques de la S-warfarine (un substrat de l'isoenzyme CYP 2C9), ni le RIN chez les patients traités au long cours par la warfarine, l'association du bisulfate de clopidogrel et de la warfarine augmente le risque d'hémorragie, en raison de leurs effets indépendants sur l'hémostase.

### **Autres traitements concomitants**

On n'a signalé aucune interaction indésirable cliniquement significative lors des essais cliniques sur le bisulfate de clopidogrel, au cours desquels les patients ont reçu divers médicaments en concomitance, dont de l'AAS, des diurétiques, des bêtabloquants, des inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (ECA), des inhibiteurs calciques, des hypolipémiants, des vasodilatateurs coronariens, des antidiabétiques (notamment de l'insuline), des thrombolytiques, de l'héparine non fractionnée et/ou de faible poids moléculaire, des inhibiteurs de la glycoprotéine IIb/IIIa, des antiépileptiques et une hormonothérapie substitutive (voir cependant le Tableau 6 en ce qui a trait à l'AAS et aux inhibiteurs de

la glycoprotéine IIb/IIIa.). Un examen des données des essais cliniques ne révèle aucun signe d'interaction entre le bisulfate de clopidogrel et l'atorvastatine. Dans l'essai CAPRIE, la fréquence des événements hémorragiques (épistaxis surtout) était plus élevée chez les patients traités par les inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase et par le bisulfate de clopidogrel. La fréquence des hémorragies intracrâniennes était plus élevée chez les patients traités par des inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase et l'AAS. Il n'existe aucune raison physiopathologique ou pharmacologique connue pour expliquer ces observations.

Le bisulfate de clopidogrel est peu susceptible d'interférer avec le métabolisme de médicaments comme la phénytoïne, le tolbutamide et les anti-inflammatoires non stéroïdiens, qui sont métabolisés par l'isoenzyme CYP 2C9 du cytochrome P450. D'après les données issues de l'essai CAPRIE, l'administration concomitante de bisulfate de clopidogrel et de phénytoïne ou de tolbutamide ne pose pas de risque.

On n'a observé aucune interaction pharmacodynamique cliniquement significative lors de l'administration de bisulfate de clopidogrel en concomitance avec l'aténolol, la nifédipine ou une association de ces 2 agents durant les essais cliniques visant à évaluer les interactions avec ces médicaments. On a noté une légère augmentation de l'activité pharmacodynamique du bisulfate de clopidogrel lors de l'administration simultanée de phénobarbital; cependant, cet effet n'a pas été considéré comme étant cliniquement significatif. L'activité pharmacodynamique de bisulfate de clopidogrel n'a pas été modifiée significativement par l'administration concomitante d'œstrogènes.

**Substrats de l'enzyme CYP2C8 :** Il a été démontré que le clopidogrel accroît l'exposition à la répaglinide chez les volontaires sains (voir le Tableau 7, ci-après). Selon des études *in vitro*, l'augmentation de l'exposition à la répaglinide serait due à la forte inhibition de la CYP2C8 par le métabolite glucuronide du clopidogrel. L'emploi concomitant du clopidogrel avec la répaglinide est contre-indiqué (voir CONTRE-INDICATIONS). L'administration concomitante de clopidogrel et d'autres médicaments éliminés principalement par le métabolisme de la CYP 2C8 (p. ex. le paclitaxel) doit être entreprise avec prudence, en raison du risque d'augmentation des concentrations plasmatiques.

### **Interactions médicament-médicament**

*Le choix des médicaments apparaissant dans ce tableau est fondé sur des exposés de cas ou des études sur les interactions médicamenteuses, ou encore sur les interactions potentielles en raison de l'ampleur ou de la gravité probable de l'interaction (soit les médicaments considérés comme étant contre-indiqués).*

**Tableau 7 – Interactions médicament-médicament établies ou possibles**

<b>Agent</b>	<b>Réf.</b>	<b>Effet</b>	<b>Commentaire</b>
AAS	EC	Potentialisation de l'effet de l'AAS sur l'agrégation plaquettaire induite par le collagène	L'AAS (2 x 500 mg, en 1 prise) n'a pas modifié l'effet inhibiteur du clopidogrel sur l'agrégation plaquettaire induite par l'ADP. Le risque d'hémorragie gastro-intestinale peut être plus marqué lorsque bisulfate de clopidogrel est administré en concomitance avec l'AAS. Le bisulfate de clopidogrel (75 mg) et l'AAS (de 75 à 325 mg) ont été administrés en concomitance pendant une période pouvant aller jusqu'à 1 an. En raison d'une possible interaction pharmacodynamique entre le clopidogrel et l'AAS, la prudence s'impose lorsqu'on emploie ces médicaments en concomitance.

Agent	Réf.	Effet	Commentaire
			Chez les patients ayant peu auparavant subi un accident ischémique transitoire ou un accident vasculaire cérébral et présentant un risque élevé d'événements ischémiques récurrents, il n'a pas été démontré que l'emploi d'AAS et de bisulfate de clopidogrel en association est plus efficace que le recours à bisulfate de clopidogrel en monothérapie, mais il a été démontré que l'association médicamenteuse augmente le risque d'hémorragie majeure.
Inhibiteurs de la glycoprotéine IIb/IIIa	T		Étant donné la possibilité d'une interaction pharmacodynamique, la prudence s'impose lorsqu'on emploie ces médicaments en concomitance avec le bisulfate de clopidogrel.
Inhibiteurs du CYP2C19 (tels que l'oméprazole)	EC	Diminution des concentrations plasmatiques du métabolite actif du clopidogrel	Étant donné que le clopidogrel est transformé en métabolite actif en partie par le CYP2C19, on pourrait s'attendre à ce que l'emploi de médicaments qui inhibent l'activité de cette isoenzyme entraîne une diminution des concentrations plasmatiques du métabolite actif du clopidogrel. La pertinence clinique de cette interaction n'a pas été déterminée avec certitude. L'emploi d'inhibiteurs puissants ou modérés de l'isoenzyme CYP2C19 n'est pas recommandé chez les patients qui prennent du clopidogrel. Si l'emploi d'un inhibiteur de la pompe à protons s'impose chez un patient sous clopidogrel, on doit envisager de recourir à un agent doté d'une activité inhibitrice moins marquée sur l'isoenzyme CYP2C19, comme le pantoprazole.  Les inhibiteurs de l'isoenzyme CYP2C19 comprennent entre autres l'oméprazole, l'ésooméprazole, le lansoprazole, la cimétidine, la ticlopidine, la fluvoxamine, la fluoxétine, le moclobémide, le felbamate, le chloramphénicol et le kétoconazole.
Anticoagulants injectables (héparine)	EC	Aucun effet	À l'état d'équilibre, le clopidogrel n'a pas modifié l'effet de l'héparine sur la coagulation lors d'un essai clinique réalisé chez des volontaires en bonne santé. L'administration concomitante d'héparine n'a entraîné aucun effet sur l'inhibition de l'agrégation plaquettaire induite par de clopidogrel. En raison d'une possible interaction pharmacodynamique entre le clopidogrel et l'héparine, la prudence s'impose lorsqu'on emploie ces médicaments en concomitance.
AINS	T	↑ des pertes de sang occulte gastro-intestinales (coadministration avec le naproxène)	L'administration concomitante avec un AINS est associée à un risque potentiellement accru d'hémorragie gastro-intestinale. La prudence s'impose lorsqu'on emploie un AINS et de clopidogrel en concomitance.

Agent	Réf.	Effet	Commentaire
Anticoagulants oraux (warfarine)	T		En raison du risque accru d'hémorragie, la prudence s'impose lors de l'administration concomitante de clopidogrel et de warfarine (voir la section MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).
Répaglinide (un substrat de l'enzyme CYP 2C8)	EC	Une dose unique de répaglinide à 0,25 mg, administrée 1 heure après une dose d'attaque de clopidogrel à 300 mg, et puis 1 heure après une dose de 75 mg de clopidogrel à l'état d'équilibre, a donné lieu à une ↑ de l'ASC de répaglinide de l'ordre de 5,1 et 3,9 fois, respectivement.	L'administration concomitante de clopidogrel et de répaglinide est contre-indiquée (voir CONTRE-INDICATIONS).
Inhibiteurs sélectifs du recaptage de la sérotonine (ISRS)	ÉDC	Modifie l'activation des plaquettes et augmente le risque d'hémorragie. Voir également ci-dessus l'effet sur le CYP2C19	La prudence s'impose lors de l'administration concomitante d'ISRS avec le clopidogrel.
Thrombolytiques	ÉDC		L'innocuité de l'administration concomitante de clopidogrel, de rt-PA et d'héparine a fait l'objet d'une évaluation chez des patients ayant subi peu auparavant un infarctus du myocarde. Selon des données historiques, la fréquence des hémorragies significatives sur le plan clinique était semblable à celle observée lorsque le rt-PA et l'héparine étaient administrés en concomitance avec l'AAS.

Légende : ÉDC = étude de cas; EC = essai clinique; T = risque théorique

On n'a observé aucune interaction cliniquement pertinente sur le plan pharmacodynamique lorsque le clopidogrel a été coadministré avec des antiacides, de l'aténolol, de la cimétidine, de la digoxine, des estrogènes, de la nifédipine, du phénobarbital et de la théophylline.

Les antiacides n'ont pas altéré l'étendue de l'absorption du clopidogrel

### **Interactions médicament-aliment ou médicament-herbe médicinale**

On n'a observé aucune interaction entre le bisulfate de clopidogrel et les aliments, l'administration du médicament avec les repas ne modifiant pas la biodisponibilité du clopidogrel de façon significative.

Par ailleurs, aucune interaction avec des produits à base d'herbes médicinales n'a été établie.

### **Effets du médicament sur les résultats des épreuves de laboratoire**

Il n'existe aucun effet connu.

## **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**

### **Posologie recommandée et ajustement posologique**

#### Infarctus de myocarde, AVC ou maladie artérielle périphérique établie

La dose recommandée de bisulfate de clopidogrel est de 75 mg, 1 fois par jour, à long terme, avec ou sans aliments.

#### Syndrome coronarien aigu

Chez les patients présentant un syndrome coronarien aigu sans sus-décalage du segment ST (angine de poitrine instable/infarctus du myocarde sans onde Q), le traitement par le MYLAN-CLOPIDOGREL devrait s'amorcer avec une dose d'attaque de 300 mg et se poursuivre à long terme avec une dose de 75 mg, 1 fois par jour, en association avec de l'AAS (de 80 mg à 325 mg par jour; voir la section ESSAIS CLINIQUES).

Chez les patients présentant un infarctus du myocarde avec sus-décalage du segment ST, la dose recommandée de MYLAN-CLOPIDOGREL est de 75 mg, administrée 1 fois par jour en association avec de l'AAS, avec ou sans thrombolytiques. Le traitement par le MYLAN-CLOPIDOGREL peut comporter ou non l'administration d'une dose d'attaque (une dose de 300 mg a été utilisée dans l'essai CLARITY; voir la section ESSAIS CLINIQUES).

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les personnes âgées ou les insuffisants rénaux (voir la section MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE – Populations particulières et états pathologiques).

#### Fibrillation auriculaire

Chez les patients atteints de fibrillation auriculaire qui présentent au moins un facteur de risque d'accident vasculaire, pour lesquels l'anticoagulothérapie ne convient pas et qui présentent un faible risque hémorragique, la dose recommandée de MYLAN-CLOPIDOGREL est de 75 mg, administrée 1 fois par jour en association avec de l'AAS (de 75 mg à 100 mg par jour; voir la section ESSAIS CLINIQUES).

#### Pharmacogénétique

Une faible activité métabolique du CYP2C19 a été associée à une diminution de la réponse antiplaquettaire au clopidogrel. Bien que l'administration de doses élevées de clopidogrel à des métaboliseurs faibles en bonne santé se soit traduite par une réponse antiplaquettaire plus marquée, le schéma posologique approprié pour cette population de patients n'a pas été établi dans le cadre d'essais cliniques portant sur les résultats du traitement (voir la section MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE – Pharmacocinétique et Pharmacogénétique).

#### Dose oubliée

Si le patient constate qu'il a oublié de prendre une dose de MYLAN-CLOPIDOGREL au moment indiqué, il doit la prendre dès que possible. Cependant, s'il est presque temps de prendre la dose suivante, il doit omettre la dose oubliée et continuer de prendre le médicament selon l'horaire habituel. Il ne doit pas prendre 2 doses à la fois.

## **SURDOSAGE**

Pour traiter une surdose présumée, communiquez avec le centre antipoison de votre région immédiatement.

Un surdosage par le clopidogrel risque d'allonger le temps de saignement et d'entraîner des complications hémorragiques. On devra envisager l'administration d'un traitement approprié en présence d'hémorragies réelles ou soupçonnées.

Une dose orale unique de 1500 ou de 2000 mg/kg de clopidogrel s'est avérée mortelle chez la souris et le rat, tandis qu'une dose de 3000 mg/kg a été mortelle chez le babouin.

### **Traitement :**

Il n'existe pas d'antidote connu au clopidogrel. Lorsqu'une inversion rapide des effets de MYLAN-CLOPIDOGREL est nécessaire, une transfusion de plaquettes peut être utilisée afin de contrer les effets pharmacologiques du médicament.

## **MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE**

### **Mode d'action**

Le rôle des plaquettes dans la physiopathologie de l'athérosclérose et des événements athérothrombotiques est bien connu. L'administration prophylactique de longue durée des antiagrégants plaquettaires s'est avérée bénéfique dans la prévention des accidents ischémiques cérébraux, des infarctus du myocarde (IM), de l'angine de poitrine instable, des maladies artérielles périphériques et des décès d'origine vasculaire. Elle réduit en outre la nécessité de recourir au pontage ou à l'angioplastie chez les patients exposés à un risque élevé de souffrir de tels événements, y compris les patients qui présentent une athérosclérose établie ou des antécédents d'athérombose. Le bisulfate de clopidogrel est un inhibiteur spécifique de l'agrégation plaquettaire induite par l'adénosine diphosphate (ADP).

### **Pharmacodynamie**

Le clopidogrel est un promédicament, dont l'un des métabolites peut inhiber l'agrégation plaquettaire. Le clopidogrel doit subir une transformation par des enzymes du cytochrome P450 (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 P2Y<sub>12</sub> ainsi que l'activation du complexe glycoprotéine IIb-IIIa induite par l'ADP qui s'ensuit, entraînant ainsi l'inhibition de l'agrégation plaquettaire. Le métabolite inhibe également l'agrégation plaquettaire induite par des agonistes autres que l'ADP en bloquant l'amplification de l'activation plaquettaire induite par l'ADP libérée.

Étant donné que le métabolite actif est formé par les enzymes du CYP450, dont certaines sont polymorphes ou susceptibles d'être inhibées par d'autres médicaments, ce ne sont pas tous les patients qui bénéficieront d'une inhibition satisfaisante de l'agrégation plaquettaire.

Le clopidogrel n'inhibe pas l'activité de la phosphodiesterase. L'acide acétylsalicylique (AAS) inhibe la voie métabolique de la cyclo-oxygénase, empêchant la production de prostaglandine et, par conséquent,



la synthèse de la thromboxane A<sub>2</sub>, laquelle stimule l'agrégation plaquettaire. Le clopidogrel agit sur le récepteur de l'ADP alors que l'AAS agit sur un autre récepteur : il y a donc inhibition de voies d'activation et d'agrégation plaquettaire différentes. Il y a par conséquent un potentiel de synergie entre les 2 agents.

Le clopidogrel agit en modifiant de manière irréversible le récepteur plaquettaire de l'ADP. Par conséquent, les plaquettes exposées au clopidogrel sont affectées pour le reste de leur durée de vie (environ 7 à 10 jours) et la vitesse de retour à la fonction plaquettaire normale dépend donc de la rapidité de renouvellement des plaquettes. Une seule dose ne suffit cependant pas à atteindre l'effet thérapeutique désiré. On a noté une inhibition de l'agrégation plaquettaire statistiquement significative, proportionnelle à la dose, 2 heures après l'administration d'une dose orale unique de clopidogrel. L'administration de doses répétées de 75 mg par jour entraîne, dès le premier jour, une inhibition de l'agrégation plaquettaire induite par l'ADP. L'état d'équilibre est atteint entre le troisième et le septième jour. À l'état d'équilibre, le taux moyen d'inhibition associé à une dose de 75 mg/jour se situe entre 40 % et 60 %. Le taux d'agrégation et le temps de saignement reviennent peu à peu aux valeurs initiales dans les 5 à 7 jours après l'arrêt du traitement. La corrélation précise entre l'inhibition de l'agrégation plaquettaire, la prolongation du temps de saignement et la prévention des événements athérothrombotiques n'a pas été établie. L'effet d'une dose d'attaque a été évalué sur le plan clinique lors de l'essai CURE (*Clopidogrel in Unstable Angina to Prevent Recurrent Ischemic Events*). Au cours de cet essai, les bienfaits du clopidogrel administré en association avec l'AAS ont été observables dans les 24 heures suivant la randomisation.

### **Pharmacocinétique**

Les principaux paramètres pharmacocinétiques du clopidogrel sont présentés au tableau suivant :

	<b>C<sub>max</sub></b>	<b>t<sub>1/2</sub> (h)</b>	<b>ASC<sub>0-∞</sub></b>
<b>Dose unique Moyenne</b>	2,2 à 2,5 ng/mL	6 h	2,7 ng.h/L

#### **Absorption:**

Après l'administration orale d'une dose unique ou de doses répétées de 75 mg par jour, le clopidogrel est rapidement absorbé dans l'organisme. La concentration plasmatique maximale (C<sub>max</sub>) moyenne du clopidogrel sous forme inchangée (qui est d'environ 2,2 à 2,5 ng/mL après l'administration orale d'une dose unique de 75 mg) est atteinte dans les 45 minutes suivant la prise du médicament.

L'absorption atteint 50 % au moins, comme en témoigne l'excrétion urinaire des métabolites du clopidogrel.

L'administration du bisulfate de clopidogrel avec les repas ne modifie pas la biodisponibilité du clopidogrel de façon significative, comme l'indique la pharmacocinétique du principal métabolite circulant.

**Distribution :** *In vitro*, le clopidogrel et son principal métabolite circulant (inactif) se lient de manière réversible aux protéines plasmatiques humaines (à 98 % et à 94 %, respectivement). *In vitro*, la liaison n'est pas saturable jusqu'à une concentration de 100 µg/mL.

**Métabolisme :** Le clopidogrel subit un important métabolisme hépatique. *In vitro* et *in vivo*, le clopidogrel est métabolisé selon 2 principales voies métaboliques : la première médiée par des estérases et produisant un dérivé acide carboxylique inactif par hydrolyse (85 % des métabolites

circulants), et la seconde médiée par de multiples cytochromes P450. Le clopidogrel est d'abord transformé en un métabolite intermédiaire, le 2-oxo-clopidogrel. Le métabolisme subséquent du 2-oxo-clopidogrel entraîne la formation du métabolite actif, un dérivé thiol du clopidogrel. Le métabolite actif est formé principalement par le CYP2C19 avec la contribution de plusieurs autres enzymes du CYP, dont CYP1A2, CYP2B6 et CYP3A4. Le métabolite actif thiol, qui a été isolé *in vitro*, se lie rapidement et irréversiblement aux récepteurs plaquettaires, inhibant ainsi l'agrégation plaquettaire.

Après l'administration d'une dose d'attaque unique de 300 mg de clopidogrel, la  $C_{max}$  du métabolite actif est 2 fois plus élevée que celle qu'on observe après l'administration d'une dose d'entretien de 75 mg par jour pendant 4 jours. La  $C_{max}$  est obtenue de 30 à 60 minutes environ après la prise du médicament.

**Excrétion :** Dans les 5 jours suivant l'administration d'une dose orale de clopidogrel marqué au  $^{14}C$  à des sujets humains, environ 50 % du produit est excrété dans l'urine et environ 46 % dans les selles. Après l'administration d'une dose orale unique de 75 mg, la demi-vie du clopidogrel est d'environ 6 heures. La demi-vie d'élimination du principal métabolite circulant (inactif) est de 8 heures après l'administration d'une dose unique ou de doses répétées. Deux pour cent du radiomarqueur est fixé par une liaison covalente aux plaquettes, avec une demi-vie de 11 jours.

### Pharmacogénétique

L'isoenzyme CYP2C19 intervient dans la formation tant du métabolite actif que du métabolite intermédiaire 2-oxo-clopidogrel. Les paramètres pharmacocinétiques et les effets antiplaquettaires du métabolite actif du clopidogrel, mesurés lors des tests d'agrégation plaquettaire *ex vivo*, diffèrent selon le génotype CYP2C19 des patients. Des variantes génétiques d'autres enzymes du CYP450 pourraient également intervenir dans la formation du métabolite actif du clopidogrel.

Ainsi, l'allèle CYP2C19\*1 correspond à une activité métabolique pleinement fonctionnelle, alors que les allèles CYP2C19\*2 et CYP2C19\*3 ne sont pas fonctionnels. Les allèles CYP2C19\*2 et CYP2C19\*3 représentent la majorité des allèles donnant lieu à une activité métabolique réduite chez les métaboliseurs faibles de race blanche (85 %) et asiatiques (99 %). D'autres allèles ont été associés à une absence d'activité métabolique ou à une activité métabolique réduite, notamment les CYP2C19\*4, \*5, \*6, \*7, et \*8, mais ils sont moins fréquents. Un patient métaboliseur faible possède 2 allèles non fonctionnels, comme on le définit ci-dessus. Les fréquences publiées des génotypes de l'isoenzyme CYP2C19 associés à une faible activité métabolique sont d'environ 2 % dans la population de race blanche, de 4 % dans la population de race noire et de 14 % dans la population chinoise. Il existe des tests permettant de déterminer le génotype de l'isoenzyme CYP2C19 d'un patient.

Dans le cadre d'une étude avec permutation, menée chez 40 sujets sains, 10 dans chacun des 4 groupes de métaboliseurs de l'isoenzyme CYP2C19 (ultrarapides, rapides, intermédiaires et faibles), on a évalué les paramètres pharmacocinétiques et les réponses antiplaquettaires après l'administration de bisulfate de clopidogrel à raison d'une dose d'attaque de 300 mg, suivie d'une dose de 75 mg par jour, ou d'une dose d'attaque de 600 mg, suivie d'une dose de 150 mg par jour, chaque groupe étant traité pendant 5 jours (concentration à l'état d'équilibre). On a observé une diminution de l'exposition au métabolite actif ainsi qu'une inhibition moins marquée de l'agrégation plaquettaire chez les métaboliseurs faibles par rapport aux sujets des autres groupes. Chez les métaboliseurs faibles ayant reçu le schéma posologique de 600 mg/150 mg, l'exposition au métabolite actif et la réponse antiplaquettaire se sont révélées supérieures par rapport à celles qui ont été obtenues avec le schéma posologique de 300 mg/75 mg (voir le Tableau 8). Le schéma posologique approprié pour cette population de patients n'a pas été établi dans le cadre d'essais cliniques portant sur les résultats du traitement.

**Tableau 8 – Propriétés pharmacocinétiques du métabolite actif et réponse antiplaquettaire selon le type de métaboliseur de l'isoenzyme CYP2C19 (sujets sains)**

	Dose	Ultrarapides (n = 10)	Rapides (n = 10)	Intermédiaires (n = 10)	Faibles (n = 10)
ASC <sub>finale</sub> (ng.h/mL)	300 mg (Jour 1)	33 (11)	39 (24)	31 (14)	14 (6)
	600 mg (Jour 1)	56 (22)	70 (46)	56 (27)	23 (7)
	75 mg (Jour 5)	11 (5)	12 (6)	9,9 (4)	3,2 (1)
	150 mg (Jour 5)	18 (8)	19 (8)	16 (7)	7 (2)
Inhibition de l'agrégation plaquettaire (%)*	300 mg (24 h)	40 (21)	39 (28)	37 (21)	24 (26)
	600 mg (24 h)	51 (28)	49 (23)	56 (22)	32 (25)
	75 mg (Jour 5)	56 (13)	58 (19)	60 (18)	37 (23)
	150 mg (Jour 5)	68 (18)	73 (9)	74 (14)	61 (14)

Valeurs moyennes (é.-t.), \* inhibition de l'agrégation plaquettaire consécutive à l'administration de 5 µM d'ADP; plus les valeurs sont élevées, plus l'inhibition de l'agrégation plaquettaire est importante.

Dans le cadre d'une méta-analyse de 6 études incluant 335 sujets traités par le bisulfate de 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 faibles, tandis que l'inhibition de l'agrégation plaquettaire a diminué de 6 % chez les métaboliseurs intermédiaires et de 21 % chez les métaboliseurs faibles, par rapport aux métaboliseurs rapides. Les résultats de cette méta-analyse sont cohérents avec ceux de l'étude présentée ci-dessus.

Le lien entre le génotype CYP2C19 et les résultats cliniques du traitement par le clopidogrel a été évalué dans le cadre de plusieurs analyses a posteriori : dans l'étude TRITON-TIMI 38 (n = 1477) et dans 3 des études de cohorte (n total = 3516), les patients porteurs des allèles CYP2C19 associés à une perte de fonction métabolique (métaboliseurs intermédiaires ou faibles) ont présenté un taux plus élevé d'événements cardiovasculaires (décès, infarctus du myocarde et AVC) ou de thrombose de l'endoprothèse que les métaboliseurs rapides. Dans une autre analyse a posteriori (essai CHARISMA, n = 2428) et dans 1 des études de cohorte (n = 2208), l'augmentation du taux d'événements n'a été observée que chez les métaboliseurs faibles, par rapport aux métaboliseurs rapides.

### **Populations particulières et états pathologiques**

**Personnes âgées :** On n'a observé aucune différence quant à l'agrégation plaquettaire et au temps de saignement entre les volontaires âgés (≥ 75 ans) et les sujets jeunes en santé (voir la section POSOLOGIE ET ADMINISTRATION). Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les

personnes âgées.

**Sexe :** Lors d'une étude restreinte comparant des hommes et des femmes ( $N = 10$  hommes et 10 femmes), on a noté une inhibition plus faible de l'agrégation plaquettaire induite par l'ADP chez les femmes. Dans l'essai CAPRIE (*Clopidogrel versus ASA in Patients at Risk of Ischemic Events*; voir ci-après pour plus d'informations), la fréquence des événements cliniques a été similaire chez les hommes et chez les femmes.

**Pédiatrie :** On ne dispose d'aucune donnée chez cette population.

**Insuffisance rénale :** Après l'administration répétée de doses de 75 mg de clopidogrel par jour, on a observé une inhibition de l'agrégation plaquettaire induite par l'ADP de 25 % chez les sujets atteints d'insuffisance rénale modérée ou grave (clairance de la créatinine de 30 à 60 mL/min et de 5 à 15 mL/min, respectivement). Bien que cette inhibition ait été inférieure à celle que l'on observe généralement chez les sujets en santé, la prolongation du temps de saignement s'est toutefois révélée comparable à celle des volontaires en santé.

Puisqu'on n'a observé aucune différence entre la  $C_{max}$  du clopidogrel et celle du principal métabolite circulant, la valeur inférieure de l'aire sous la courbe (ASC) notée chez les patients atteints d'insuffisance rénale chronique grave pourrait s'expliquer par un phénomène compensatoire, l'excrétion biliaire, qui a été observée chez les animaux (voir la section POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

**Origine ethnique :** La prévalence des allèles CYP2C19 entraînant une activité métabolique intermédiaire ou faible du CYP2C19 diffère selon l'origine ethnique (voir la section MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE – Pharmacocinétique et Pharmacogénétique). On ne dispose pas de données d'études suffisantes sur les populations asiatiques pour pouvoir évaluer les répercussions cliniques du génotypage de ce cytochrome sur la survenue des événements cliniques.

**Insuffisance hépatique :** Après l'administration répétée de doses de 75 mg de clopidogrel par jour pendant 10 jours à des patients présentant une cirrhose hépatique de classe A ou B (insuffisance hépatique légère ou modérée), on a noté une légère augmentation de la concentration du principal métabolite circulant du clopidogrel par rapport à celle qui a été observée chez les sujets sains. Toutefois, l'inhibition de l'agrégation plaquettaire engendrée par l'ADP et la prolongation du temps de saignement moyen ont été similaires dans les 2 groupes.

## STABILITÉ ET CONSERVATION

Conserver entre 15 °C et 30 °C. Protéger de l'humidité.

## DIRECTIVES PARTICULIÈRES DE MANIPULATION

Aucune.

## **FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT**

### **Formes posologiques**

Les comprimés MYLAN-CLOPIDOGREL à 75 mg sont ronds, roses et portent l'inscription **M** d'un côté et **C27** de l'autre.

MYLAN-CLOPIDOGREL à 300 mg est présenté sous forme de comprimé pelliculé rose, de forme ovale et biconvexe avec rebords biseautés, portant l'inscription gravée **M C28** sur une face du comprimé et aucune inscription sur l'autre.

### **Composition**

Chaque comprimé de 75 mg renferme 97,9 mg de bisulfate de clopidogrel bisulfate, l'équivalent molaire de 75 mg de clopidogrel (base). Ingrédients non médicinaux : lactose anhydre, dioxyde de silice colloïdal, croscarmellose de sodium, stéarate de magnésium/laurisulfate de sodium, cellulose microcristalline. L'enrobage rose contient hydroxypropylméthylcellulose, oxyde de fer rouge, oxyde de fer jaune, polydextrose, polyéthylèneglycol, dioxyde de titane.

Chaque comprimé de 300 mg renferme 391,5 mg de bisulfate de clopidogrel, l'équivalent molaire de 300 mg de clopidogrel (base). Ingrédients non médicinaux : lactose anhydre, dioxyde de silice colloïdale, croscarmellose de sodium, stéarate de magnésium/laurisulfate de sodium, cellulose microcristalline. L'enrobage rose contient hydroxypropylméthylcellulose, oxyde de fer rouge, oxyde de fer jaune, polydextrose, polyéthylèneglycol, dioxyde de titane.

### **Conditionnement**

MYLAN-CLOPIDOGREL est disponible en boîtes contenant 2 plaquette alvéolées de 15 comprimés chacune et en flacons PEHD de 100 et 500 comprimés.

MYLAN-CLOPIDOGREL à 300 mg est disponible en flacons de PEHD contenant 100 comprimés.

## PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

### RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

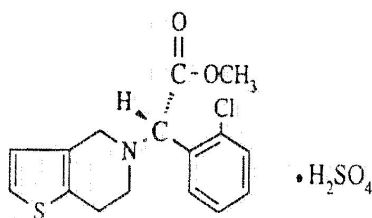
#### Substance pharmaceutique

**Dénomination commune :** bisulfate de clopidogrel (U.S.A.N.)

**Nom chimique :** sulfate (1:1) de (*S*)- $\alpha$ -(2-chlorophényl)-6,7-dihydrothiéno[3,2-*c*]pyridine-5(4*H*) acétate de méthyle

**Formule moléculaire :** C<sub>16</sub>H<sub>16</sub>ClNO<sub>2</sub>S•H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>

**Formule développée :**



**Masse moléculaire :** 419,9 g/mol

**Propriétés physicochimiques :**

Le bisulfate de clopidogrel est une poudre blanche à blanc cassé.

**Point de fusion :** 182 °C– 193 °C

**pH :** (1% solution aqueuse) 2,02

**pK :** pKa 2,27 et 4,1

**Maxima d'absorption dans l'ultraviolet et absorbance molaire :**

Maxima d'absorption dans l'ultraviolet 203 nm; Absorbance 0,508.

**Solubilité :** Le bisulfate de clopidogrel est facilement soluble dans le méthanol.

**Pouvoir rotatoire (à 25°C dans le méthanol):**

+53 °- +58 °

**Polymorphisme :** Il existe deux formes polymorphiques de bisulfate de clopidogrel : Forme I et Forme II. Dr. Reddy fabrique continuellement la Forme I, tel que mis en évidence par le spectre XRD.

## ESSAIS CLINIQUES

### Études de biodisponibilité comparative

Une étude unicentrique avec permutation, à dose unique et à répartition aléatoire, comptant 2 périodes et 2 séquences à été menée en insu pour comparer la biodisponibilité de MYLAN-CLOPIDOGREL en comprimés de 75 mg (Mylan Pharmaceuticals ULC) à Plavix<sup>®</sup> en comprimés de 75 mg (Bristol-Myers Squibb/Sanofi-Synthelabo Canada Inc.) auprès de trente-huit (38) hommes volontaires à jeun. L'objectif de cette étude consistait à évaluer et comparer la biodisponibilité relative des deux différentes préparations de clopidogrel à la suite de l'administration d'une dose unique par voie orale à des volontaires à jeun.

Clopidogrel (1 x 75 mg) À partir de données mesurées non corrigées pour la puissance Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (% CV)				
Paramètre	À l'étude*	Référence†	Rapport des moyennes géométriques (%)	Intervalle de confiance (90 %)
ASC <sub>T</sub> (ng*hr/mL)	1,06 2,181 (206,4)	1,11 2,179 (196,4)	95 %	84 % – 108 %
ASC <sub>I</sub> <sup>‡</sup> (ng*hr/mL)	1,13 <sup>^</sup> 2,347 (208,1) <sup>^</sup>	1,11 <sup>°</sup> 2,498 (219,0)	102 % <sup>#</sup>	93 % – 112 % <sup>#</sup>
C <sub>max</sub> (ng/mL)	0,88 1,542 (131,6)	0,76 1,541 (212,1)	115 %	99 % – 135 %
T <sub>max</sub> <sup>¥</sup> (h)	0,642 (0,333-5,00)	0,75 (0,333 – 1,50)		
T <sub>1/2</sub> <sup>€</sup> (h)	2,611 (85,7) <sup>^</sup>	2,280 (82,4)		

\* Mylan-Clopidogrel en comprimés de 75 mg (Mylan Pharmaceuticals ULC)

† Plavix<sup>®</sup> en comprimés de 75 mg, (Bristol-Myers Squibb/Sanofi Synthelabo Canada Inc) achetés au Canada. Plavix<sup>®</sup> 75 mg est actuellement commercialisé par Sanofi-aventis Canada Inc.

‡ En raison de l'élimination variable, on n'a pu obtenir un estimé précis du Kel pour tous les sujets – voir la note de base de page pour le nombre de sujets ayant servi à calculer l'ASC<sub>I</sub>

n = 38, sauf si annoté : <sup>^</sup>n = 35, <sup>°</sup>n = 26, <sup>#</sup>n = 25

¥ Exprimé en tant que valeur médiane (fourchette)

€ Exprimé en tant que moyenne arithmétique (% CV)

## Études de biodisponibilité comparative (300 mg)

Une étude de biodisponibilité avec permutation, à dose unique par voie orale et à répartition aléatoire, comportant deux périodes et deux traitements a été menée en insu auprès de 54 volontaires sains, hommes et femmes, à jeun pour comparer les comprimés Mylan-Clopidogrel, (1 x 300 mg) (Mylan Pharmaceuticals ULC) aux comprimés <sup>Pr</sup>Plavix<sup>®</sup> (1 x 300 mg) (Sanofi-Aventis Canada Inc.). Le but de cette étude était d'évaluer la biodisponibilité relative de deux différentes préparations après l'administration d'une dose unique, par voie orale, auprès de sujets à jeun. Les résultats, qui proviennent de données mesurées, sont résumés dans le tableau suivant :

TABLEAU RÉSUMANT LES DONNÉES DE BIODISPONIBILITÉ COMPARATIVE

Clopidogrel (1 × 300 mg) Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (% CV)				
Paramètre	À l'étude *	Référence **	Rapport des moyennes géométriques (%)	Intervalle de confiance (90 %)
ASC <sub>T</sub> (ng•hr/mL)	7,30 14,00 (128,41)	6,93 13,05 (124,67)	105,24	94,03 – 117,79
ASC <sub>inf</sub> (ng•hr/mL)	7,47 <sup>†</sup> 14,55 (130,11) <sup>†</sup>	7,35 <sup>‡</sup> 12,13 (133,29) <sup>‡</sup>	101,61 <sup>a</sup>	88,82 – 116,24 <sup>a</sup>
C <sub>max</sub> (ng/mL)	3,12 6,54 (140,06)	3,19 6,74 (132,16)	97,60	86,81 – 109,73
T <sub>max</sub> § (h)	1,00 (0,50 – 5,00)	1,00 (0,50-5,00)		
T <sub>½</sub> € (h)	5,24 (41,91) <sup>†</sup>	6,81 (72,40) <sup>‡</sup>		

\* Mylan-Clopidogrel en comprimés de 300 mg (Mylan Pharmaceuticals ULC)  
 \*\* Plavix<sup>®</sup> en comprimés de 300 mg (Sanofi-Aventis Inc. Canada)  
 § Exprimé en tant que valeur médiane  
 € Exprimé en tant que moyenne arithmétique (% CV)  
 † n = 46; ‡ n = 47; <sup>a</sup>n = 41

## Données démographiques et modalités de l'essai

L'innocuité et l'efficacité du bisulfate de clopidogrel dans la prévention des événements athérothrombotiques ont été évaluées lors de 5 essais de grande envergure réalisés à double insu, auxquels ont participé plus de 88 000 patients : l'essai CAPRIE (*Clopidogrel vs. Aspirin in Patients at Risk of Ischemic Events*), comparant le bisulfate de clopidogrel à l'AAS, l'essai CURE (*Clopidogrel in Unstable Angina to Prevent Recurrent Ischemic Events*), l'essai CLARITY-TIMI 28 (*Clopidogrel as Adjunctive Reperfusion Therapy – Thrombolytic in Myocardial Infarction*), l'essai COMMIT/CCS-2 (*Clopidogrel and Metoprolol in Myocardial Infarction Trial / Second Chinese Cardiac Study*) et l'essai ACTIVE A (*Atrial Fibrillation Clopidogrel Trial with Irbesartan for Prevention of Vascular Events*). Ces 4 derniers essais visaient à comparer le bisulfate de clopidogrel à un placebo, tous 2 administrés en association avec de l'AAS, en complément d'un autre traitement standard.



## **INFARCTUS DU MYOCARDE, ACCIDENT ISCHÉMIQUE CÉRÉBRAL OU MALADIE ARTÉRIELLE PÉRIPHÉRIQUE ÉTABLIE**

### **ESSAI CAPRIE :**

CAPRIE est un essai multicentrique (304 centres) international, réalisé à double insu avec randomisation chez 19 185 patients répartis en 2 groupes parallèles pour recevoir du bisulfate de clopidogrel (75 mg/jour) ou de l'AAS (325 mg/jour). Les patients étaient âgés de 21 à 94 ans (moyenne : 62 ans). La population à l'étude était composée de 72,4 % d'hommes et de 27,6 % de femmes et comprenait des patients présentant une athérosclérose établie ou des antécédents d'athéromatose ayant entraîné un infarctus du myocarde (IM), un accident ischémique cérébral (AIC) ou une maladie artérielle périphérique (MAP). Les patients ont été randomisés et ont reçu le traitement pendant une période pouvant atteindre 3 ans (durée moyenne du traitement : 1,6 ans). Ils ont été suivis jusqu'à 3 ans ou jusqu'à la fin de l'essai, que le traitement ait été interrompu ou non (suivi moyen : 1,9 ans).

**Tableau 9 – Résumé des données démographiques de l'essai CAPRIE réalisé chez des patients présentant un risque d'événement ischémique**

No de l'essai	Méthodologie de l'essai	Posologie, voie d'administration et durée du traitement	Sujets ( <i>n</i> = nombre)	Âge moyen (tranche)	Sexe
CAPRIE	Essai international, à double insu, avec randomisation et groupes parallèles visant à comparer l'emploi de bisulfate de clopidogrel à celui de l'AAS	Posologie : bisulfate de clopidogrel (75 mg/jour) ou AAS (325 mg/jour); administration par voie orale; durée du traitement jusqu'à 3 ans	<i>n</i> = 19 185 (bisulfate de clopidogrel : <i>n</i> = 9599; AAS : <i>n</i> = 9586)	62 ans (de 21 à 94 ans)	Hommes : 72,4 % Femmes : 27,6 %

### **Résultats d'étude**

Le paramètre principal de cet essai combinait un nouvel AIC (mortel ou non), un nouvel IM (mortel ou non) ou une autre cause de décès d'origine vasculaire. Les décès qui n'étaient pas clairement attribuables à une cause non vasculaire étaient considérés comme étant d'origine vasculaire.

Comme l'illustre le Tableau 10, le traitement par le bisulfate de clopidogrel s'est accompagné d'une réduction statistiquement significative de la fréquence de survenue du paramètre principal combiné (réduction du risque absolu de 0,86 % et réduction du risque relatif de 8,7 %,  $p = 0,045$ ) et d'une fréquence plus faible d'AIC et d'IM. Les courbes de survenue des événements ont continué de diverger pendant la période de suivi de 3 ans.

**Tableau 10 – Résumé du nombre d'événements pour les composants du paramètre principal (paramètre combiné et composants individuels) de l'essai CAPRIE (analyse en intention de traiter)**

Événements – analyse primaire				
Patients	Bisulfate de clopidogrel (n = 9599)	AAS (n = 9586)	Valeur de p	Réduction du risque relatif (IC de 95 %)
Paramètre principal combiné	939 (9,78 %)	1020 (10,64 %)	0,045	8,7 % (0,2-16,4)
IM (mortel ou non)	275 (2,86 %)	333 (3,47 %)		
Autre décès d'origine vasculaire	226 (2,35 %)	226 (2,36 %)		
AIC (mortel ou non)	438 (4,56 %)	461 (4,81 %)		

AIC = accident ischémique cérébral; IM = infarctus du myocarde

## **SYNDROME CORONARIEN AIGU**

### **ESSAI CURE :**

L'essai CURE portait sur 12 562 patients présentant un syndrome coronarien aigu, défini comme une angine de poitrine instable ou un infarctus du myocarde sans onde Q ni sus-décalage significatif du segment ST, survenant dans les 24 heures suivant le plus récent épisode de douleur thoracique ou de symptômes évocateurs d'une ischémie.

Les patients devaient présenter, soit des variations de l'ECG compatibles avec une nouvelle ischémie (sans sus-décalage significatif du segment ST), soit une élévation du taux d'enzymes cardiaques ou de la troponine I ou T correspondant au moins au double de la limite supérieure de la normale. Ont été exclus de l'essai les patients pour lesquels le traitement antithrombotique ou antiplaquettaire était contre-indiqué, les patients présentant un risque élevé d'hémorragie, les patients atteints d'insuffisance cardiaque grave ou recevant des anticoagulants oraux et les patients ayant fait l'objet d'une intervention de revascularisation récente ou ayant reçu par voie intraveineuse des inhibiteurs de la glycoprotéine IIb/IIIa au cours des 3 jours précédents. Durant l'essai, les patients pouvaient recevoir, au besoin, d'autres médicaments cardiovasculaires standards (héparine, inhibiteurs de la glycoprotéine IIb/IIIa, hypolipidémifiants, inhibiteurs calciques, dérivés nitrés, bêtabloquants, inhibiteurs de l'ECA), ou subir une intervention coronarienne percutanée (avec ou sans endoprothèse vasculaire) ou un pontage aortocoronarien.

Les patients ont été randomisés pour recevoir du bisulfate de clopidogrel (dose d'attaque de 300 mg suivie de 75 mg/jour) en association avec de l'AAS (de 75 à 325 mg, 1 fois par jour; dose médiane de 150 mg; dose moyenne de 160 mg) ou un placebo en association avec de l'AAS (de 75 à 325 mg, 1 fois par jour; dose médiane de 150 mg; dose moyenne de 160 mg). Les patients ont été traités pendant 3 à 12 mois (période médiane : 10,8 mois; période moyenne : 9 mois; 4806 patients ont été suivis pendant les 12 mois). Les caractéristiques de départ, les antécédents médicaux, les variations électrocardiographiques et le traitement pharmacologique étaient similaires dans les 2 groupes traités.

**Tableau 11 – Résumé des données démographiques de l'essai CURE réalisé chez des patients présentant un syndrome coronarien aigu**

No de l'essai	Méthodologie de l'essai	Posologie, voie d'administration et durée du traitement	Sujets ( <i>n</i> = nombre)	Âge moyen (tranche)	Sexe
CURE	Essai international, à double insu, avec randomisation et groupes parallèles visant à comparer l'emploi du bisulfate de clopidogrel en association avec de l'AAS à celui d'un placebo en association avec de l'AAS	Posologie : bisulfate de clopidogrel (dose d'attaque de 300 mg suivie de 75 mg/jour) ou un placebo associé à de l'AAS (de 75 à 325 mg/jour); administration par voie orale; durée du traitement de 3 à 12 mois	<i>n</i> = 12 562 (bisulfate de clopidogrel : <i>n</i> = 6259; AAS : <i>n</i> = 6303)	64,2 ans (de 52,9 à 75,5 ans)	Hommes : 62 % Femmes : 38 %

Le nombre de patients ayant présenté le paramètre principal (décès d'origine cardiovasculaire, IM non mortel ou AVC) était de 582 (9,30 %) dans le groupe traité par le bisulfate de clopidogrel et de 719 (11,41 %) dans le groupe placebo, ce qui représente une réduction du risque absolu de 2,11 % et une réduction du risque relatif de 20 % ( $p = 0,00009$ ) pour le groupe traité par le bisulfate de clopidogrel (voir le Tableau 12).

Le nombre de patients ayant présenté le paramètre copricipal (décès d'origine cardiovasculaire, IM non mortel, AVC ou ischémie réfractaire) était de 1035 (16,54 %) dans le groupe traité par le bisulfate de clopidogrel et de 1187 (18,83 %) dans le groupe placebo, ce qui représente une réduction du risque absolu de 2,29 % et une réduction du risque relatif de 14 % ( $p = 0,0005$ ) pour le groupe traité par le bisulfate de clopidogrel.

Les événements pour chacun des composants du paramètre combiné (décès d'origine cardiovasculaire, infarctus du myocarde non mortel, AVC, ischémie réfractaire) ont été moins fréquents avec le bisulfate de clopidogrel qu'avec le placebo; les différences n'étaient toutefois pas statistiquement significatives, sauf dans le cas de l'IM non mortel. Le Tableau 12 résume les résultats de l'essai.

**Tableau 12 – Fréquence des principaux paramètres de l'essai CURE**

Paramètre/composants	Bisulfate de clopidogrel + AAS* (n = 6259)	PLACEBO + AAS* (n = 6303)	Réduction du risque absolu	Risque relatif (IC de 95 %)
Paramètre principal (Décès d'origine cardiovasculaire, IM non mortel, AVC)	582 (9,30 %)	719 (11,41 %)	2,11 %	0,80 (0,72-0,90) p = 0,00009
Paramètre coprincipal (Décès d'origine cardiovasculaire, IM non mortel, AVC, ischémie réfractaire)	1035 (16,54 %)	1187 (18,83 %)	2,29 %	0,86 (0,79-0,94) p = 0,00052
Tous les composants individuels :†				
Décès d'origine cardiovasculaire	318 (5,08 %)	345 (5,47 %)	0,39 %	0,93 (0,79-1,08)
IM non mortel**	324 (5,18 %)	419 (6,65 %)	1,47 %	0,77 (0,67-0,89)
Avec onde Q	116 (1,9 %)	193 (3,1 %)	1,20 %	0,60 (0,48-0,76)
Sans onde Q	216 (3,5 %)	242 (3,8 %)	0,30 %	0,89 (0,74-1,07)
AVC	75 (1,20 %)	87 (1,38 %)	0,18 %	0,86 (0,63-1,18)
Ischémie réfractaire‡	544 (8,69 %)	587 (9,31 %)	0,62 %	0,93 (0,82-1,04)
Pendant l'hospitalisation initiale	85 (1,4 %)	126 (2,0 %)	0,60 %	0,68 (0,52-0,90)
Après la sortie de l'hôpital	459 (7,6 %)	461 (7,6 %)	0 %	0,99 (0,87-1,13)

\* D'autres traitements standards ont été utilisés au besoin. Tous les patients ont reçu de l'acide acétylsalicylique (AAS) à raison de 75 à 325 mg par jour (moyenne = 160 mg).

\*\* Certains patients ont eu à la fois un IM avec onde Q et un IM sans onde Q.

† Les composants individuels ne représentent pas une ventilation des paramètres principal et co-principal, mais correspondent plutôt au nombre total de sujets ayant présenté un événement au cours de l'essai.

‡ Seul le premier accident ischémique a été compté pour chaque patient.

*Décès d'origine cardiovasculaire* : exclut les décès qui ne sont clairement pas d'origine cardiovasculaire.

*IM* : Deux des 3 critères habituels (douleur thoracique, variations de l'ECG ou des taux d'enzymes/marqueurs cardiaques)

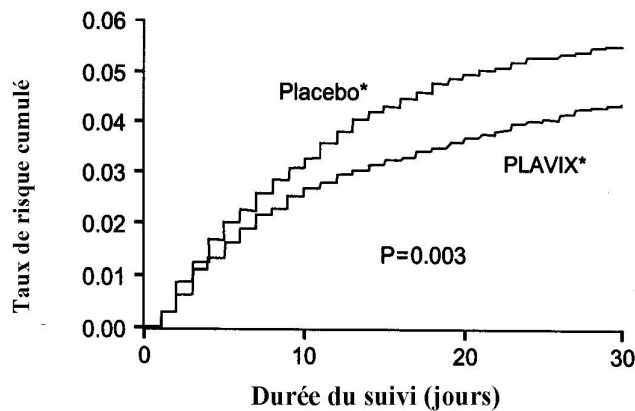
*AVC* : déficit neurologique ≥24 heures (démonstré par TDM/IRM)

*Ischémie réfractaire (patients hospitalisés)* : douleur thoracique récurrente durant plus de 5 minutes, accompagnée de nouvelles variations de l'ECG d'origine ischémique, alors que le patient reçoit un traitement médical optimal, et nécessitant des interventions supplémentaires allant du traitement thrombolytique à la revascularisation coronarienne.

*Ischémie réfractaire (après la sortie de l'hôpital)* : nouvelle hospitalisation pendant au moins 24 heures pour une angine de poitrine instable avec variations de l'ECG d'origine ischémique.

Les courbes de survenue des événements pour les décès d'origine cardiovasculaire, les IM non mortels et les AVC ont divergé dans les premières 24 heures suivant le début du traitement (Figure 1) et ont continué de s'écarter durant le suivi de l'essai (jusqu'à 12 mois) (Figure 2). Le taux de la première survenue d'un composant du paramètre principal était significativement plus bas dans le groupe recevant le clopidogrel, tant au cours des 30 jours suivant la randomisation (risque relatif : 0,79; intervalle de confiance de 95 % : 0,67 à 0,92) qu'entre le jour 30 et la fin de l'essai (risque relatif : 0,82; intervalle de confiance de 95 % : 0,70 à 0,95).

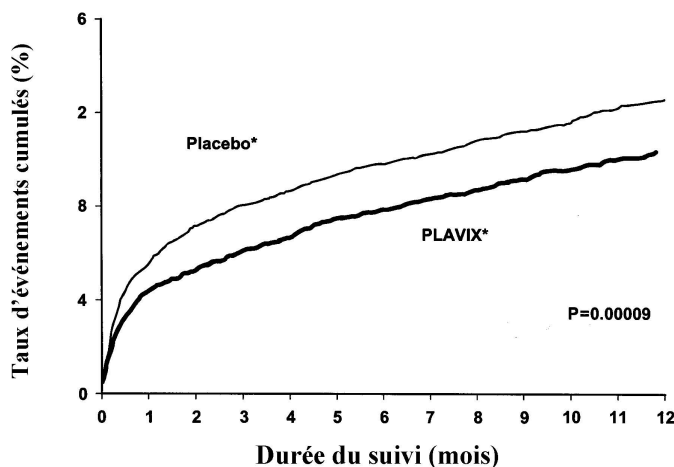
**Figure 1 – Taux de risque cumulé de la première survenue d'un composant du paramètre principal (décès d'origine cardiovasculaire, IM non mortel ou AVC) pendant les 30 premiers jours qui ont suivi la randomisation dans l'essai CURE**



\*D'autres traitements standards ont été utilisés au besoin.  
Tous les patients ont reçu de l'AAS à raison de 75 à 325 mg par jour (moyenne = 160 mg).

Nombre à RISQUE				
Placebo	6303	6108	5998	5957
Clopidogrel	6259	6103	6035	5984

**Figure 2 – Décès d'origine cardiovasculaire, IM ou AVC durant les 12 mois de suivi de l'essai CURE**



\*D'autres traitements standard ont été utilisés au besoin.  
Tous les patients ont reçu de l'AAS à raison de 75 à 325 mg par jour (moyenne = 160 mg).

Nombre à RISQUE					
Placebo	6303	5780	4664	3600	2388
Clopidogrel	6259	5866	4779	3644	2418

La réduction du risque pour les paramètres secondaires choisis de manière prospective (ischémie grave chez le patient hospitalisé sans intervention urgente, nécessité d'une revascularisation et insuffisance cardiaque) était plus faible dans le groupe traité par le bisulfate de clopidogrel que dans le groupe

placebo et les différences observées étaient statistiquement significatives.

**Tableau 13 – Paramètres secondaires chez les patients hospitalisés lors de l’essai CURE**

	<b>Bisulfate de clopidogrel + AAS* (n = 6259)</b>	<b>Placebo + AAS* (n = 6303)</b>	<b>Réduction du risque absolu</b>	<b>Risque relatif (IC de 95 %)</b>
Ischémie grave	176 (2,81 %)	237 (3,76 %)	1,0 %	0,74 (0,61-0,90)
Intervention de revascularisation	1302 (20,8 %)	1431 (22,7 %)	1,9 %	0,92 (0,69-0,98)
Insuffisance cardiaque	229 (3,7 %)	280 (4,4 %)	0,7 %	0,82 (0,69-0,98)

*Ischémie grave* : douleur thoracique durant plus de 5 minutes, accompagnée de nouvelles variations de l’ECG d’origine ischémique, alors que le patient reçoit un traitement médical optimal, et nécessitant des interventions supplémentaires allant du traitement thrombolytique à la revascularisation coronarienne, mais aucune intervention urgente.

\* D’autres traitements standards ont été utilisés selon le cas. Tous les patients ont reçu de l’AAS à raison de 75 à 325 mg par jour (moyenne = 160 mg; médiane = 150 mg).

En général, les résultats obtenus dans des populations présentant différentes caractéristiques, notamment les patients à risque faible ou élevé et recevant d’autres traitements cardiovasculaires administrés en phase aiguë ou à long terme, correspondaient aux résultats des analyses primaires, sans égard aux autres traitements ou interventions.

### **ESSAI CLARITY**

On a évalué l’innocuité et l’efficacité du clopidogrel chez des patients présentant un IM aigu avec sus-décalage du segment ST lors de 2 essais réalisés à double insu, avec randomisation et témoins placebo, soit CLARITY et COMMIT.

L’essai CLARITY a porté sur 3491 patients admis à l’hôpital moins de 12 heures après l’apparition de symptômes d’IM avec sus-décalage du segment ST et devant recevoir un traitement thrombolytique. Ces patients ont été randomisés pour recevoir du bisulfate de clopidogrel (dose d’attaque de 300 mg suivie de 75 mg/jour) ou un placebo, en association avec de l’AAS (dose d’attaque de 150 à 325 mg suivie de 75 à 162 mg/jour), un agent fibrinolytique et, au besoin, de l’héparine pendant 48 heures. Les patients ont été suivis durant 30 jours.

**Tableau 14 – Résumé des données démographiques de l'essai CLARITY réalisé chez des patients présentant un IM avec sus-décalage du segment ST**

No de l'essai	Méthodologie de l'essai	Posologie, voie d'administration et durée du traitement	Sujets (n = nombre)	Âge moyen (tranche)	Sexe
CLARITY-TIMI 28	Essai international, à double insu, avec randomisation et témoins placebo visant à comparer l'emploi du bisulfate de clopidogrel en association avec de l'AAS à celui d'un placebo en association avec de l'AAS	Posologie : bisulfate de clopidogrel (dose d'attaque de 300 mg suivie de 75 mg/jour) ou un placebo associé à de l'AAS (dose de 150 à 325 mg le 1er jour, suivie de 75 à 162 mg/jour) en concomitance avec le médicament à l'étude)  Voie d'administration : orale  Durée du traitement : Jusqu'au jour de l'angiographie inclusivement, au 8 <sup>e</sup> jour de traitement ou à la sortie de l'hôpital, selon la première occurrence.	n = 3491 bisulfate de clopidogrel : n = 1752 AAS : n = 1739	57,4 ans (de 18 à 79 ans)	Hommes : 80,3 % Femmes : 19,7 %

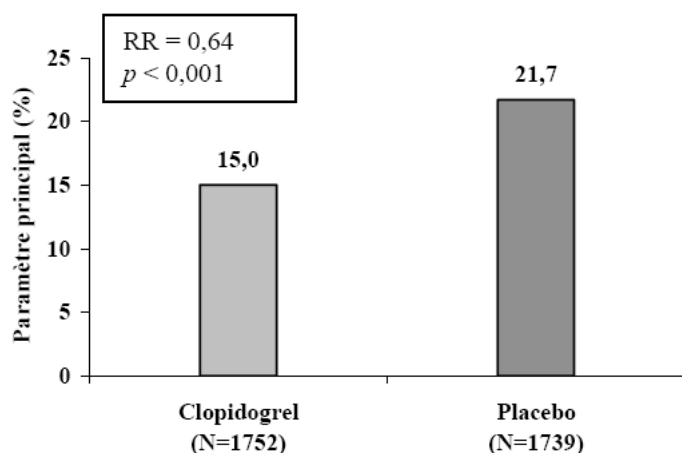
Le paramètre principal combinait la survenue d'une nouvelle occlusion artérielle (définie par un débit sanguin de 0 ou 1 selon les critères de TIMI) observée à l'angiographie réalisée avant la sortie de l'hôpital, le décès ou une récurrence d'IM avant l'angiographie. Chez les patients n'ayant pas subi d'angiographie, le paramètre principal était le décès ou une récurrence d'IM moins de 8 jours après le premier épisode ou avant la sortie de l'hôpital, selon la première occurrence.

L'évaluation secondaire a été effectuée en tenant compte des paramètres suivants, interprétés selon une structure hiérarchique établie : un paramètre électrocardiographique précoce (degré de résolution du segment ST 180 minutes après l'administration de la première dose du médicament à l'étude), un paramètre angiographique tardif (nouvelle occlusion artérielle observée à l'angiographie réalisée avant la sortie de l'hôpital) et un paramètre clinique (combinant le décès, une récurrence d'IM ou une récurrence d'ischémie [grave ou ayant nécessité une revascularisation] survenu avant l'angiographie, le 8<sup>e</sup> jour ou la sortie de l'hôpital, selon la première occurrence).

La majorité des patients étaient de race blanche (89,5 %). Parmi eux, 19,7 % étaient des femmes et 29,2 % étaient âgés de 65 ans ou plus. Au total, 99,7 % des patients recevaient des agents fibrinolytiques (spécifiques de la fibrine : 68,7 %; non spécifiques de la fibrine : 31,1 %; héparine : 89,5 %), 78,7 % prenaient des bêtabloquants, 54,7 %, des inhibiteurs de l'ECA et 63 %, des statines.

Le nombre de patients ayant présenté l'un des composants du paramètre principal combiné s'élevait à 262 (15,0 %) dans le groupe traité par le bisulfate de clopidogrel et à 377 (21,7 %) dans le groupe placebo, ce qui représente une réduction du risque absolu de 6,7 % et une réduction du risque relatif de 36 % en faveur du traitement par le bisulfate de clopidogrel (IC de 95 % : 0,53-0,76;  $p < 0,001$ ), comme le montre la Figure 3 ci-dessous.

**Figure 3 : Fréquence de survenue d'un composant du paramètre principal combiné lors de l'essai CLARITY**



D'après le risque relatif de nouvelle occlusion artérielle (débit sanguin de 0 ou 1 selon les critères de TIMI), de décès ou de récurrence d'IM avant l'angiographie chez les patients recevant le clopidogrel vs un placebo (RR : 0,64 [0,53-0,76];  $p < 0,001$ )

Les avantages offerts par le bisulfate de clopidogrel quant au paramètre principal ont été observés dans l'ensemble des sous-groupes de patients, classés selon l'âge et le sexe, le siège de l'infarctus et le type d'agent fibrinolytique ou d'héparine utilisé.

**Tableau 15 – Composants du paramètre principal (nouvelle occlusion artérielle observée à l'angiographie réalisée avant la sortie de l'hôpital, décès ou récurrence d'IM avant l'angiographie, le 8<sup>e</sup> jour ou la sortie de l'hôpital, selon la première occurrence) de l'essai CLARITY (analyse en intention de traiter)**

	Clopidogrel 300/75 mg <sup>a</sup>	Placebo <sup>a</sup>	Risque relatif (IC de 95 %)	Valeur de $p$
<b>Occlusion artérielle</b>				
$N$	1640	1634		
Patients ayant présenté l'événement $n$ (%)	192 (11,7 %)	301 (18,4 %)	0,59 (0,48-0,72)	< 0,001
<b>Décès</b>				
$N$	1752	1739		
Patients ayant présenté l'événement $n$ (%)	45 (2,6 %)	38 (2,2 %)	1,17 (0,75-1,82)	0,492
<b>Récurrence d'IM</b>				
$N$	1752	1739		
Patients ayant présenté l'événement $n$ (%)	44 (2,5 %)	62 (3,6 %)	0,70 (0,47-1,04)	0,077

<sup>a</sup>En association avec de l'AAS et l'agent fibrinolytique administré initialement



Les paramètres d'évaluation secondaires sont présentés au tableau suivant :

**Tableau 16 – Paramètres d'évaluation secondaires de l'essai CLARITY (analyse en intention de traiter)**

Paramètre secondaire	Clopidogrel 300/75 mg <sup>a</sup>	Placebo <sup>a</sup>	Valeur de <i>p</i>	Variation moyenne	IC de 95 %
Résolution du segment ST observée à l'ECG 180 minutes après l'administration de la 1 <sup>re</sup> dose du médicament à l'étude (moyenne ajustée)	<i>N</i> = 1068 53,0	<i>N</i> = 1021 55,1	0,223 <sup>b</sup>	-2,11	-5,50-1,28
Paramètre secondaire	Clopidogrel 300/75 mg	Placebo	Valeur de <i>p</i>	Risque relatif	IC de 95 %
Patients ayant présenté une occlusion artérielle à l'angiographie réalisée avant la sortie de l'hôpital (nombre et pourcentage)	<i>N</i> = 1640 192 (11,7 %)	<i>N</i> = 1634 301 (18,4 %)	<0,001 <sup>b</sup>	0,59	0,48-0,72
Patients décédés ou ayant présenté une récurrence d'IM ou une récurrence d'ischémie myocardique (grave ou ayant nécessité une revascularisation) avant le début de l'angiographie réalisée avant la sortie de l'hôpital <sup>c</sup>	<i>N</i> = 1752 145 (8,3 %)	<i>N</i> = 1739 162 (9,3 %)	0,274 <sup>b</sup>	0,88	0,69-1,11

<sup>a</sup> En association avec de l'AAS et l'agent fibrinolytique administré initialement

<sup>b</sup> La valeur de *p* doit être interprétée en tenant compte de la structure hiérarchique des paramètres, comme décrit dans le protocole de l'essai.

<sup>c</sup> Chez les patients n'ayant pas subi d'angiographie, le paramètre utilisé était le décès ou la survenue de l'événement moins de 8 jours après le premier épisode ou avant la sortie de l'hôpital, selon la première occurrence.

## **ESSAI COMMIT**

L'essai COMMIT, réalisé à double insu, avec randomisation et témoins placebo, selon un plan factoriel dichotomique 2 x 2, a porté sur 45 852 patients admis à l'hôpital moins de 24 heures après le début de symptômes évocateurs d'un IM et présentant des anomalies à l'ECG (sus- ou sous-décalage du segment ST ou bloc de branche gauche). Ces patients ont été randomisés pour recevoir du bisulfate de clopidogrel (75 mg/jour) ou un placebo, en association avec de l'AAS (162 mg/jour), pendant 28 jours ou jusqu'à leur sortie de l'hôpital, selon la première occurrence.

**Tableau 17 – Résumé des données démographiques de l’essai COMMIT réalisé chez des patients présentant un IM avec sus-décalage du segment ST**

No de l’essai	Méthodologie de l’essai	Posologie, voie d’administration et durée du traitement	Sujets (n = nombre)	Âge moyen (tranche)	Sexe
CCS-2/ COMMIT	Essai international, à double insu, avec randomisation et témoins placebo, selon un plan factoriel dichotomique 2 x 2 visant à comparer l’emploi du bisulfate de clopidogrel en association avec de l’AAS à celui d’un placebo en association avec de l’AAS	Posologie : bisulfate de clopidogrel (75 mg/jour) ou un placebo associé à de l’AAS (162 mg/jour en concomitance avec le médicament à l’étude)  Voie d’administration : orale  Durée du traitement : maximum de 4 semaines (en milieu hospitalier)	n = 45 852  bisulfate de clopidogrel : n = 22 961  AAS : n = 22 891	61,3 ans (de 15 à 100 ans)	Hommes : 72,2 % Femmes : 27,8 %

Les paramètres co-principaux étaient le décès toutes causes confondues, de même que la survenue d’une récurrence d’IM, d’un AVC ou du décès du patient, selon la première occurrence.

Parmi les participants à l’essai, 27,8 % étaient des femmes, 58,4 % étaient âgés de 60 ans ou plus (26 % avaient 70 ans ou plus) et 54,5 % recevaient un traitement fibrinolytique. Comme l’illustrent le Tableau 18 et les Figures 4 et 5 ci-dessous, le bisulfate de clopidogrel a permis de réduire de façon statistiquement significative (7 %;  $p = 0,029$ ) le risque relatif de décès toutes causes confondues, ainsi que le risque relatif de survenue du paramètre combinant une récurrence d’IM, un AVC ou le décès (9 %;  $p = 0,002$ ).

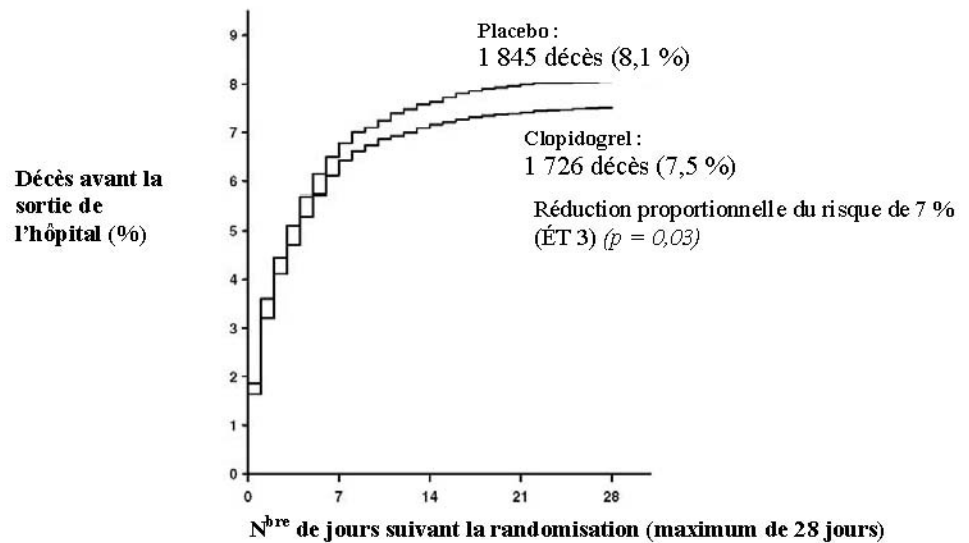
**Tableau 18 : Événements survenus lors de l’essai COMMIT**

Événement	Bisulfate de clopidogrel (+ AAS) (N = 22 961)	Placebo (+ AAS) (N = 22 891)	Risque relatif (IC de 95 %)	Valeur de p
<b>Paramètre combiné (décès, IM ou AVC)*</b>	2121 (9,2 %)	2310 (10,1 %)	0,91 (0,86-0,97)	0,002
<b>Décès</b>	1726 (7,5 %)	1845 (8,1 %)	0,93 (0,87-0,99)	0,029
IM non mortel**	270 (1,2 %)	330 (1,4 %)	0,81 (0,69-0,95)	0,011
AVC non mortel**	127 (0,6 %)	142 (0,6 %)	0,89 (0,70-1,13)	0,33

\*La différence entre les données du paramètre combiné et la somme des décès, des IM non mortels et des AVC non mortels s’explique par le fait que 9 patients (2 recevant le clopidogrel et 7 témoins placebo) ont présenté à la fois un AVC et un IM non mortels.

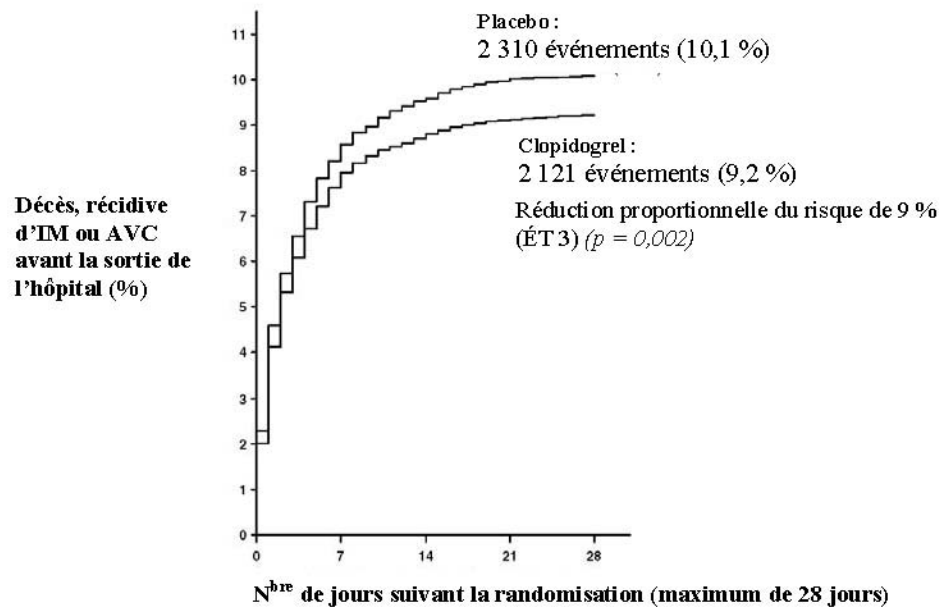
\*\*Les données sur les IM non mortels et les AVC non mortels ne tiennent pas compte des patients décédés (toutes causes confondues).

**Figure 4 – Fréquence cumulative des décès lors de l'essai COMMIT\***



\* Tous les patients traités recevaient de l'AAS.

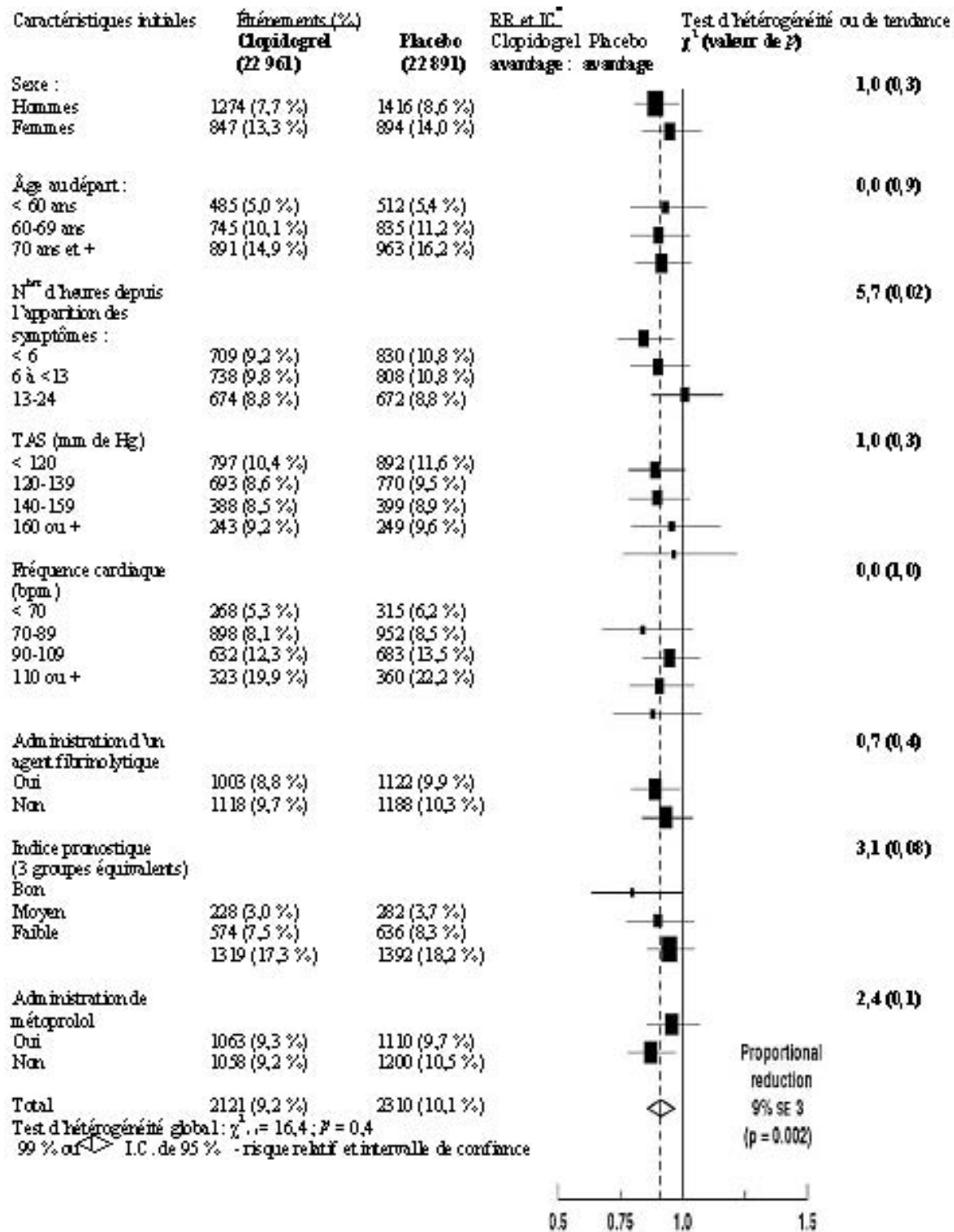
**Figure 5 – Fréquence cumulative\* des composants du paramètre combiné (récidive d'IM, AVC ou décès) lors de l'essai COMMIT**



\* Tous les patients traités recevaient de l'AAS.

Comme le montre la Figure 6, les avantages offerts par le bisulfate de clopidogrel quant au paramètre combiné ont été observés dans tous les groupes, sans égard à l'âge et au sexe des patients ni au fait qu'ils recevaient ou non des agents fibrinolytiques, et ce, dès les 24 premières heures.

**Figure 6 – Effets proportionnels de l’ajout de bisulfate de clopidogrel à l’AAS sur le paramètre principal combiné selon les caractéristiques initiales et les sous-groupes de traitements concomitants lors de l’essai COMMIT**



## **FIBRILLATION AURICULAIRE**

### **ESSAI ACTIVE A**

Les essais ACTIVE W et ACTIVE A, deux études distinctes réalisées dans le cadre du programme ACTIVE, réunissaient des patients atteints de fibrillation auriculaire qui présentaient au moins un facteur de risque d'accident vasculaire. Selon les critères de recrutement, les médecins inscrivaient à l'essai ACTIVE W les patients qui étaient candidats à un traitement par un antagoniste de la vitamine K (telle la warfarine). Les patients admis à l'essai ACTIVE A ne pouvaient pas recevoir de traitement par un antagoniste de la vitamine K pour l'une des deux raisons suivantes : ce traitement a été jugé inapproprié pour eux ou les patients n'étaient pas disposés à le recevoir (voir les critères d'admissibilité ci-dessous).

L'essai ACTIVE A (N = 7554) était une étude multicentrique à double insu, avec randomisation et groupe placebo, qui avait pour but de comparer un traitement associant bisulfate de clopidogrel à 75 mg/jour et de l'AAS (N = 3772) à un traitement par un placebo et de l'AAS (N = 3782). La dose recommandée d'AAS était de 75 à 100 mg/jour. Les patients étaient traités pour une période pouvant aller jusqu'à 5 ans (durée moyenne du traitement : 2,7 ans).

Les patients randomisés dans le cadre du programme ACTIVE souffraient de fibrillation auriculaire documentée, c'est-à-dire qu'ils étaient atteints d'une forme permanente de fibrillation auriculaire ou avaient connu au moins 2 épisodes de fibrillation auriculaire intermittente au cours des 6 mois précédents, et présentaient en plus un ou plusieurs des facteurs de risque suivants : être âgé de 75 ans ou plus, ou être âgé de 55 à 74 ans et être atteint de diabète nécessitant un traitement médicamenteux ou avoir des antécédents d'IM ou de coronaropathie documentés, recevoir un traitement contre l'hypertension générale, avoir déjà subi un accident vasculaire cérébral, un accès ischémique transitoire ou une embolie systémique hors SNC, présenter une dysfonction ventriculaire gauche accompagnée d'une fraction d'éjection ventriculaire gauche de moins de 45 % ou souffrir de maladie vasculaire périphérique documentée. Le score CHADS<sub>2</sub> moyen s'établissait à 2,0 (extrêmes de 0 et 6).

Dans l'ensemble, 72,6 % des patients admis à l'essai ACTIVE A étaient incapables de prendre un antagoniste de la vitamine K. Les raisons pour lesquelles les patients ont été admis à l'essai ACTIVE A plutôt qu'à l'essai ACTIVE W sont décrites au Tableau 19, ci-dessous.

Les critères d'admissibilité des patients à l'essai ACTIVE A (plutôt qu'à l'essai ACTIVE W) étaient les suivants : refus du patient de prendre de la warfarine, incapacité du patient de satisfaire aux exigences de la surveillance du RIN, risque hémorragique spécifique et traitement par un antagoniste de la vitamine K jugé inapproprié selon l'évaluation du médecin.

**Tableau 19 : Facteurs ayant influencé la décision d'admettre les patients à l'essai ACTIVE A**

<b>Regroupement par facteur<sup>a</sup></b>	<b>Clopidogrel + AAS (N = 3772)</b>	<b>Placebo + AAS (N = 3782)</b>	<b>Tous (N = 7554)</b>
Risque hémorragique spécifique	870 (23,1 %)	861 (22,8 %)	1731 (22,9 %)
Incapacité de satisfaire aux exigences de la surveillance du RIN	810 (21,5 %)	831 (22,0 %)	1641 (21,7 %)
Traitement par un antagoniste de la vitamine K jugé inapproprié par le médecin	1061 (28,1 %)	1055 (27,9 %)	2116 (28,0 %)
Préférence du patient seulement	969 (25,7 %)	995 (26,3 %)	1964 (26,0 %)
Facteur manquant	62 (1,6 %)	40 (1,1 %)	102 (1,4 %)

<sup>a</sup> Par *risque hémorragique spécifique*, on entend l'un ou l'autre des états suivants : prédisposition aux chutes ou aux traumatismes crâniens, élévation persistante de la tension artérielle à plus de 160/100 mm Hg, hémorragie grave survenue lors d'un traitement antérieur par des anticoagulants oraux, antécédents d'alcoolisme grave, insuffisance rénale chronique, ulcère gastroduodénal documenté au cours de la dernière année, thrombocytopénie ou nécessité de prendre des AINS de façon prolongée. Le risque hémorragique n'entre pas en ligne de compte dans le facteur *Incapacité de satisfaire aux exigences de la surveillance du RIN*. Il n'entre pas non plus en ligne de compte dans le facteur *Traitement par un antagoniste de la vitamine K jugé inapproprié par le médecin* tout comme l'incapacité de satisfaire aux exigences de la surveillance du RIN.

**Tableau 20 – Résumé des données démographiques de l'essai ACTIVE A réalisé chez des patients atteints de fibrillation auriculaire**

<b>No de l'essai</b>	<b>Méthodologie de l'essai</b>	<b>Posologie, voie d'administration et durée du traitement</b>	<b>Sujets (n = nombre)</b>	<b>Âge moyen (tranche)</b>	<b>Sexe</b>
ACTIVE A	Essai de supériorité de phase 3, à double insu, avec randomisation et groupe placebo, visant à comparer l'emploi du clopidogrel associé à de l'AAS à celui de l'AAS seul	Posologie : bisulfate de clopidogrel (comprimés à 75 mg, 1 fois par jour) + AAS (de 75 à 100 mg, 1 fois par jour recommandés) ou AAS seul (de 75 à 100 mg, 1 fois par jour)  Administration par voie orale  Durée maximale de 5 ans	n = 7554  bisulfate de clopidogrel 75 mg/jour + AAS : n = 3772;  Placebo + AAS : n = 3782	71,0 ans (de 25 à 102)	Hommes : 58 % Femmes : 42 %

La population à l'étude était composée essentiellement de patients de race blanche (73,1 %), et 41,8 % des participants à l'essai étaient des femmes. L'âge moyen s'établissait à 71 ± 10,2 ans, et 41,6 % des patients avaient 75 ans ou plus. Au total, 23,0 % des patients recevaient des antiarythmiques, 52,1 %, des bêtabloquants, 54,6 %, des inhibiteurs de l'ECA et 25,4 %, des statines.

Le nombre de patients ayant présenté un des accidents permettant d'évaluer le paramètre principal (temps écoulé avant la première occurrence d'un AVC, d'un IM, ou d'une embolie systémique hors SNC ou avant le décès d'origine vasculaire) était de 832 (22,1 %) dans le groupe traité par le bisulfate de clopidogrel et l'AAS, et de 924 (24,4 %) dans le groupe placebo + AAS (voir le Tableau 21).

**Tableau 21 : Résumé de l'incidence des événements documentés comme faisant partie du paramètre principal – première occurrence (analyse en intention de traiter des événements documentés comme faisant partie du paramètre d'évaluation)**

Paramètre principal	Nombre (%) d'événements		Réduction du risque relatif(%)	
	Bisulfate de clopidogrel + AAS (N = 3772)	Placebo + AAS (N = 3782)	(IC de 95 %)	Valeur de p
IM/AVC/embolie systémique hors SNC/décès d'origine vasculaire <sup>a</sup>	832 (22,06)	924 (24,43)	11,1 (de 2,4 à 19,1)	0,0133
IM (mortel ou non)	84 (2,23)	105 (2,78)		
AVC (mortel ou non)	285 (7,56)	391 (10,34)		
Embolie systémique hors SNC	50 (1,33)	48 (1,27)		
Décès d'origine vasculaire	413 (10,95)	380 (10,05)		

<sup>a</sup> Seul le premier événement a été compté.

SNC = système nerveux central; IM = infarctus du myocarde; AVC = accident vasculaire cérébral

Le taux d'événements annuel était de 6,8 % pour le bisulfate de clopidogrel + l'AAS et de 7,6 % pour le placebo + l'AAS.

L'effet bénéfique du traitement associant le bisulfate de clopidogrel et l'AAS a été noté dès les premiers mois de traitement et s'est maintenu tout au long de l'étude, dont la durée pouvait atteindre 5 ans; l'incidence des événements composant le paramètre principal est demeurée systématiquement moins élevée dans le groupe bisulfate de clopidogrel + AAS que dans le groupe placebo + AAS.

La réduction du risque d'accidents vasculaires majeurs dans le groupe recevant le bisulfate de clopidogrel et l'AAS était principalement attribuable à une diminution importante de la fréquence des accidents vasculaires cérébraux. Des AVC sont survenus chez 285 patients (7,6 %) traités par le bisulfate de clopidogrel et l'AAS et chez 391 patients (10,3 %) recevant le placebo et l'AAS. La fréquence des AVC en tant que paramètre d'évaluation secondaire est représentée au Tableau 22 et à la Figure 7.

Le taux d'AVC ischémiques (paramètre d'évaluation secondaire) était significativement moins élevé dans le groupe bisulfate de clopidogrel + AAS que dans le groupe placebo + AAS (6,2 % vs 9,1 %; réduction du risque relatif de 32,4 %; IC de 95 % : de 20,2 % à 42,7 %) (Tableau 21). On a relevé une augmentation du nombre d'AVC hémorragiques dans le groupe placebo + AAS en comparaison du groupe bisulfate de clopidogrel + AAS (de 22 (0,6 %) à 30 (0,8 %); réduction du risque relatif de -36,3 (il y a augmentation du risque dans le groupe bisulfate de clopidogrel + AAS); IC : de -136 à 21,4) (voir le Tableau 22).

Le risque d'AVC de quelque gravité que ce soit (non invalidant, invalidant ou mortel) a été réduit par l'emploi de bisulfate de clopidogrel en association avec l'AAS. Comparativement au groupe placebo + AAS, on a relevé dans le groupe bisulfate de clopidogrel + AAS 69 cas de moins d'AVC invalidant ou mortel (score de Rankin modifié de 3 à 6) et 46 cas de moins d'AVC non invalidant (score de Rankin modifié de 0 à 2).

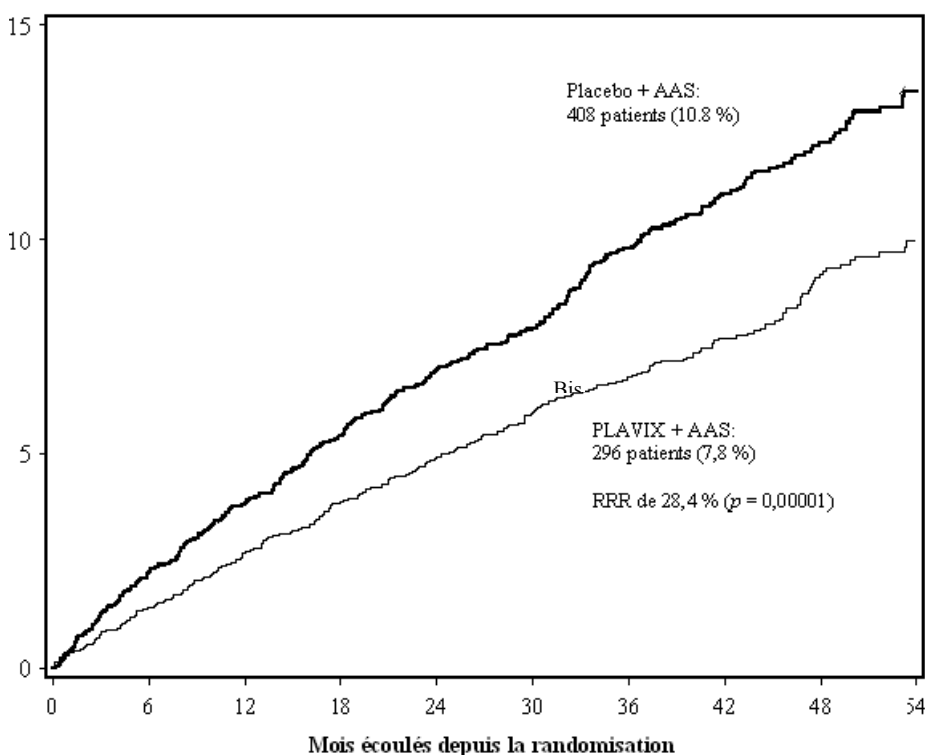
On a relevé une tendance vers une réduction des taux d'infarctus du myocarde dans le groupe recevant le bisulfate de clopidogrel et l'AAS (réduction du risque relatif de 21,9 %; IC de 95 % : de -3 % à 40,7 %;  $p = 0,08$ ). Dans le cas de l'embolie systémique hors SNC et du décès d'origine vasculaire, les taux étaient semblables dans les deux groupes.

**Tableau 22 : Résumé de l'incidence des accidents étudiés comme paramètres secondaires et autres événements (analyse en intention de traiter des événements documentés)\***

Paramètres	Nombre (%) d'événements		Réduction du risque relatif (%) (IC de 95 %)	Valeur de <i>p</i>
	Bisulfate de clopidogrel + AAS (N = 3772)	Placebo + AAS (N = 3782)		
AVC (mortel ou non)	296 (7,85)	408 (10,79)	28,4 (16,8 à 38,3)	0,00001
AVC ischémique	235 (6,23)	343 (9,07)	32,4 (20,2 à 42,7)	
AVC hémorragique	30 (0,80)	22 (0,58)	-36,3 (-136 à 21,4)	
AVC indéterminé	41 (1,09)	51 (1,35)	19,6 (-21,4 à 46,7)	
Mortalité totale	825 (21,87)	841 (22,24)	1,9 (-8,0 à 10,9)	0,6958
IM (mortel ou non)	90 (2,39)	115 (3,04)	21,9 (-3,0 à 40,7)	0,0789
Décès d'origine vasculaire	600 (15,91)	599 (15,84)	-0,2 (-12,2 à 10,5)	0,9759
Embolie systémique hors SNC	54 (1,43)	56 (1,48)	3,5 (-40,3 à 33,6)	0,8521

\* Patients chez qui l'événement en question est survenu, même si ce n'était pas nécessairement la première fois.  
SNC = système nerveux central; IM = infarctus du myocarde; AVC = accident vasculaire cérébral  
L'incidence annuelle des AVC était de 2,4 % pour le bisulfate de clopidogrel + l'AAS et de 3,3 % pour le placebo + l'AAS.

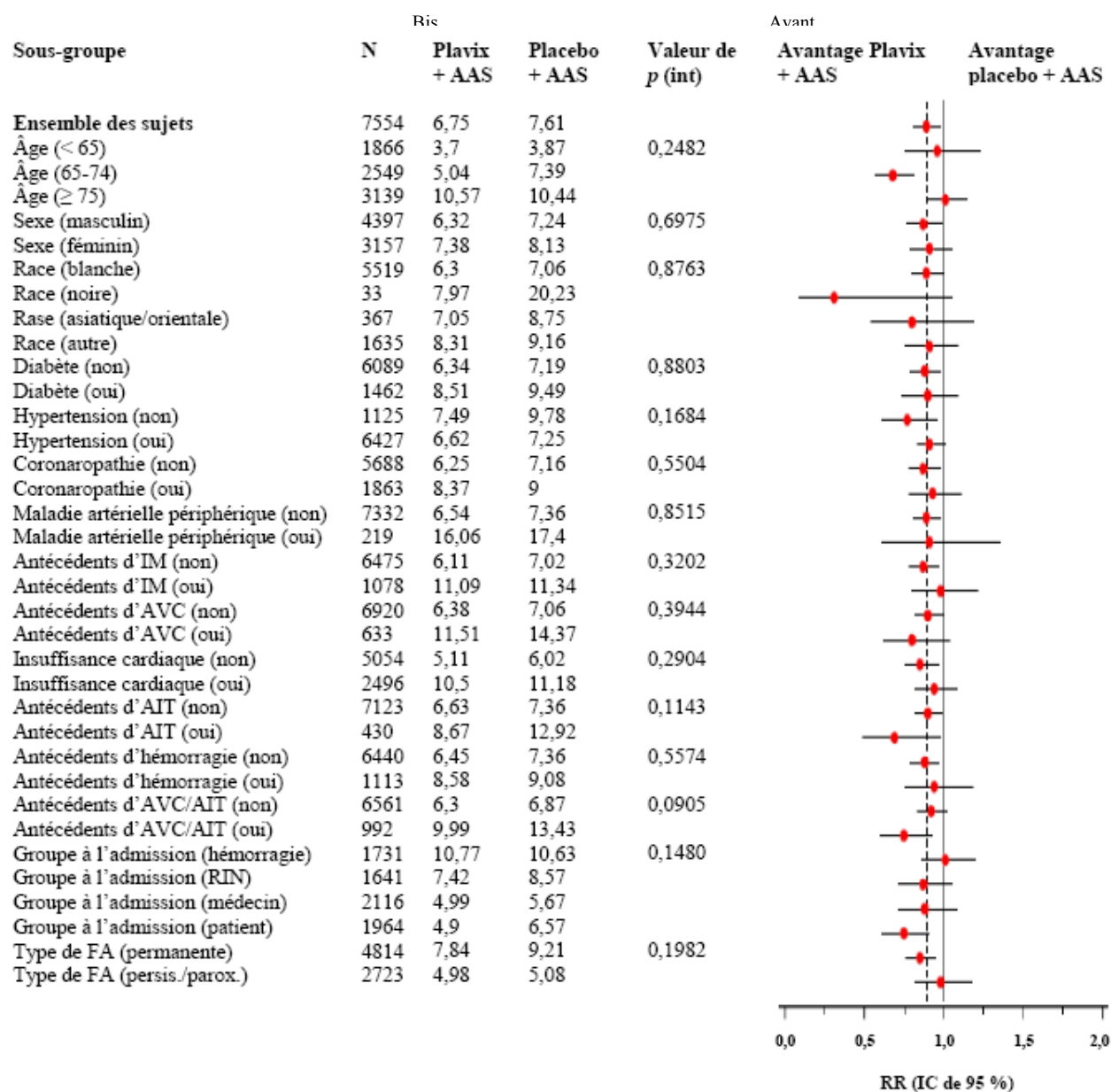
**Figure 7 : Incidence des AVC au fil du temps (événements documentés comme faisant partie du paramètre d'évaluation secondaire)**



L'effet du traitement par le bisulfate de clopidogrel en association avec l'AAS sur le paramètre d'évaluation principal (c.-à-d. les accidents vasculaires majeurs) et l'AVC s'est manifesté avec constance dans l'ensemble des sous-groupes, comme le montrent les Figures 8 et 9.

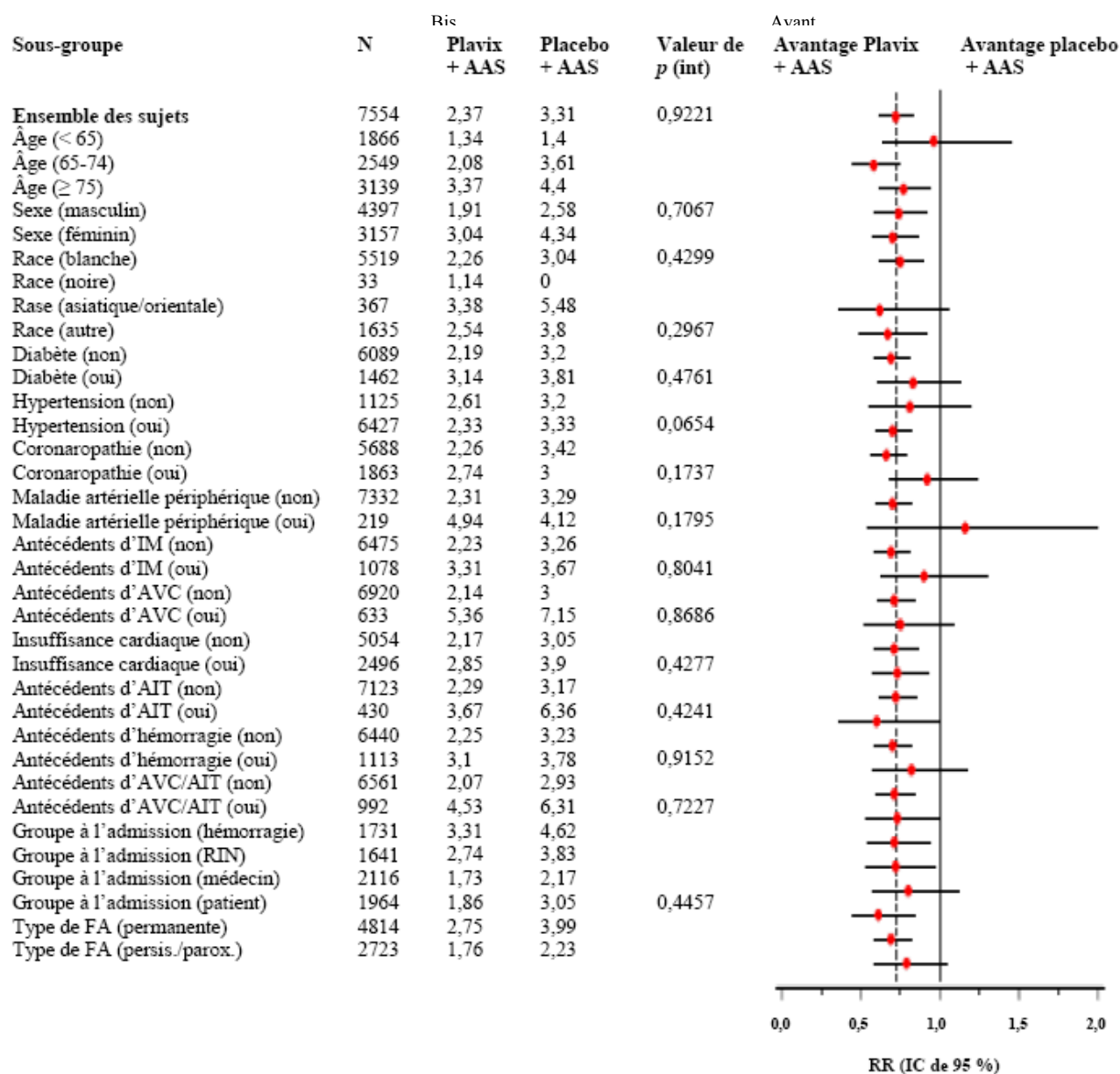


**Figure 8 : Risques relatifs dans divers sous-groupes de caractéristiques ou de maladies initiales selon le traitement pour le paramètre d'efficacité principal de l'essai ACTIVE A**



Remarque (regroupements par facteur a posteriori): Par *risque hémorragique spécifique*, on entend l'un ou l'autre des états suivants : prédisposition aux chutes ou aux traumatismes crâniens, élévation persistante de la tension artérielle à plus de 160/100 mm Hg, hémorragie grave survenue lors d'un traitement antérieur par des anticoagulants oraux, antécédents d'alcoolisme grave, insuffisance rénale chronique, ulcère gastroduodéal documenté au cours de la dernière année, thrombocytopénie ou nécessité de prendre des AINS de façon prolongée. Le risque hémorragique n'entre pas en ligne de compte dans le facteur *Incapacité de satisfaire aux exigences de la surveillance du RIN*. Il n'entre pas non plus en ligne de compte dans le facteur *Traitement par un antagoniste de la vitamine K jugé inapproprié par le médecin* tout comme l'incapacité de satisfaire aux exigences de la surveillance du RIN.

**Figure 9 : Risques relatifs dans divers sous-groupes de caractéristiques ou de maladies initiales selon le traitement pour le paramètre AVC de l'essai ACTIVE A**



\* Chez les patients atteints de maladie artérielle périphérique, la limite supérieure de l'intervalle de confiance est de 2,46. Remarque (regroupements par facteur a posteriori) : Par *risque hémorragique spécifique*, on entend l'un ou l'autre des états suivants : prédisposition aux chutes ou aux traumatismes crâniens, élévation persistante de la tension artérielle à plus de 160/100 mm Hg, hémorragie grave survenue lors d'un traitement antérieur par des anticoagulants oraux, antécédents d'alcoolisme grave, insuffisance rénale chronique, ulcère gastroduodénal documenté au cours de la dernière année, thrombocytopénie ou nécessité de prendre des AINS de façon prolongée. Le risque hémorragique n'entre pas en ligne de compte dans le facteur *Incapacité de satisfaire aux exigences de la surveillance du RIN*. Il n'entre pas non plus en ligne de compte dans le facteur *Traitement par un antagoniste de la vitamine K jugé inapproprié par le médecin* tout comme l'incapacité de satisfaire aux exigences de la surveillance du RIN.

## PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE

### Pharmacodynamie :

Le clopidogrel est un puissant inhibiteur de l'agrégation plaquettaire, actif *in vivo* contre un large spectre d'inducteurs. Son pouvoir antiagrégant lui confère une forte activité antithrombotique dans divers modèles de thrombose et permet d'allonger le temps de saignement. Il inhibe également l'hyperplasie myo-intimale faisant suite à une lésion de l'endothélium vasculaire en empêchant l'adhésion des plaquettes.

Le profil pharmacologique du clopidogrel peut se résumer ainsi :

- *Effet antiagrégant* : Administré à diverses espèces animales, le clopidogrel inhibe l'agrégation plaquettaire induite par l'adénosine diphosphate (ADP) et par d'autres agonistes libérant l'ADP des plaquettes. Le clopidogrel est inactif *in vitro*. L'impossibilité d'identifier un métabolite actif dans le plasma et la durée prolongée de l'effet sur les plaquettes indiquent que le composé actif formé par le métabolisme du clopidogrel dans le foie (probablement un dérivé labile hautement réactif) interagit rapidement avec les plaquettes et provoque une modification irréversible au niveau du récepteur de l'ADP.
- *Hémostase* : Après le traitement par le clopidogrel, on a observé un allongement du temps de saignement relié à la dose. Cet effet est relié à l'activité antiagrégante, puisque le clopidogrel n'a pas d'activité anticoagulante ni fibrinolytique.
- *Thrombose* : Le clopidogrel empêche la formation de thrombi dans une grande variété de modèles. Ce phénomène est conforme à la capacité du clopidogrel à réduire l'agrégation induite par divers agonistes. Le déclenchement et l'intensité de l'effet antithrombotique du clopidogrel sont en étroite corrélation avec ceux déduits de son activité antiagrégante.
- *Athérogenèse* : Le clopidogrel réduit le développement de l'hyperplasie intimale consécutive aux lésions endothéliales. Cet effet est principalement attribuable à l'inhibition de l'adhésion des plaquettes et à la libération de facteurs de croissance plaquettaires au site de la lésion vasculaire.

Des études visant à déterminer les propriétés pharmacologiques générales du clopidogrel ont porté sur les principaux systèmes et appareils, dont le système nerveux central (souris, rat), le système nerveux autonome (chien), l'appareil cardiovasculaire (rat, chien), l'appareil respiratoire (chien, cobaye), l'appareil digestif (souris, rat) et l'appareil urinaire (rat). On a également évalué son activité anti-inflammatoire (rat).

On a observé des effets indésirables mineurs aux fortes doses uniquement ( $\geq 62,5$  mg/kg) (voir le Tableau 23 ci-dessous). Le ratio élevé entre ces doses et les doses antiagrégantes efficaces contre la thrombose ( $DE_{50}$  ~ de 1 à 5 mg/kg) indique que le clopidogrel procure une large marge de sécurité.

**Tableau 23 – Résumé des principaux effets pharmacodynamiques généraux de clopidogrel**

SYSTÈME/ APPAREIL	ESPÈCE	DOSE (mg/kg)	EFFETS
Nerveux	Souris	250 (orale)	Léger effet analgésique d'origine périphérique (de 20 à 30 % <sup>a</sup> )
	Souris	62,5 à 250 (orale)	Légère potentialisation de la narcose induite par les barbituriques (de 15 à 40 % <sup>a</sup> )
	Rat	125 à 250 (orale)	Légères variations de l'EEG (similaires à celles induites par les agents nootropes)
Cardiovasculaire	Chien	125 à 250 (ID <sup>c</sup> )	Diminution du débit cardiaque (de -15 à 25 % <sup>b</sup> )
Respiratoire	Chien	62,5 à 250 (ID <sup>c</sup> )	Légère augmentation de la fréquence respiratoire (de 5 à 7 cycles/min <sup>b</sup> )
	Cobaye	250 (ID <sup>c</sup> )	Effet antagoniste modéré transitoire sur le bronchospasme induit par la sérotonine
Digestif	Rat	200 (orale)	Diminution (-36 % <sup>a</sup> ) de la vidange gastrique

a : modification comparativement à la valeur moyenne notée chez le groupe témoin

b : modification comparativement aux valeurs avant l'administration

c : ID = voie intraduodénale

### Pharmacocinétique :

Les propriétés pharmacocinétiques du clopidogrel ont été étudiées chez le rat et le singe après l'administration d'une dose unique par voie orale. L'absorption du clopidogrel par voie orale était totale chez le rat alors qu'elle était estimée à environ 80 % chez le singe. La concentration plasmatique de clopidogrel était supérieure chez les rats femelles que chez les rats mâles. Dans la plage posologique de 20 à 400 mg/kg de clopidogrel, les concentrations plasmatiques de clopidogrel chez le rat ont augmenté proportionnellement à la dose administrée, alors que chez le singe ces concentrations ont augmenté plus que proportionnellement par rapport à la dose. Suite à l'administration de clopidogrel marqué au <sup>14</sup>C chez le rat, l'excrétion de radioactivité s'effectuait principalement dans les selles (par la bile) alors que chez le singe, la radioactivité était à peu près excrétée en quantités égales dans les urines et les selles. La répartition du clopidogrel marqué au <sup>14</sup>C a été étudiée chez le rat et la radioactivité a principalement été retrouvée dans les organes excréteurs et le pancréas. Le transfert de radioactivité à travers la barrière hématoencéphalique était faible. Au cours de la gestation, de faibles taux de radioactivité ont été retrouvés dans l'embryon ou les fœtus et dans le placenta. Chez le rat comme chez le singe, on a constaté trois voies métaboliques principales pour le clopidogrel : (i) l'hydrolyse du groupe ester par les carboxylestérases, (ii) la sulfoxydation et (iii) l'oxydation de la tétrahydropyridine.

## **TOXICOLOGIE**

Des études de toxicité précliniques ont été menées sur le bisulfate de clopidogrel pour évaluer ses effets généraux, carcinogènes, génotoxiques et immunogènes, de même que ses effets sur la reproduction et ses effets accessoires.

### **Toxicité aiguë**

À des doses uniques très élevées de clopidogrel administré par voie orale ( $\geq 1\ 500$  mg/kg chez les rongeurs et  $\geq 500$  mg/kg chez les babouins), une congestion pulmonaire ou une respiration très difficile et une mauvaise tolérance gastrique (érosions gastriques et/ou vomissements) ont été signalées chez les rats, les souris et les babouins. Chez les souris, la valeur de la DL50 orale était d'environ 2 603 mg/kg chez les mâles et d'environ 2 379 mg/kg chez les femelles. La valeur de la DL50 intraveineuse était d'environ 160 mg/kg chez les mâles comme chez les femelles. Chez les rats, la valeur de la DL50 était d'environ 2 420 mg/kg chez les mâles et d'environ 1 910 mg/kg chez les femelles. La valeur de la DL50 intraveineuse était d'environ 110 mg/kg chez les mâles comme chez les femelles.

### **Toxicité chronique**

Lors d'études précliniques chez les rats et les babouins, les effets les plus fréquemment observés avec des doses très élevées (plus de 300 fois la dose thérapeutique de 75 mg/jour sur une base mg/kg) étaient des gastrites aiguës, des érosions gastriques et/ou des vomissements. À de plus faibles doses, une augmentation du poids du foie a été observée chez les souris, les rats et les babouins, accompagnée d'élévations des taux plasmatiques de cholestérol chez les rats et les babouins et d'une légère hypertrophie du réticulum endoplasmique lisse dans les hépatocytes centrolobulaires des rats. Aucune modification histopathologique n'a été observée chez les souris ou les babouins. Les résultats des examens du foie étaient la conséquence d'un effet sur les enzymes du métabolisme hépatique observé à des doses élevées, un phénomène dont on sait généralement qu'il ne concerne pas les humains recevant des doses thérapeutiques plus faibles. Après un an de traitement à des doses représentant entre 7 et 9 fois (chez le rat) ou entre 10 et 23 fois (chez le babouin) l'exposition constatée chez les humains recevant la dose clinique de 75 mg/jour, aucun de ces effets n'a été observé.

### **Carcinogénicité**

Aucune preuve de tumorigénicité n'a été trouvée lorsque le clopidogrel a été administré pendant 78 semaines à des souris et pendant 104 semaines à des rats, à des doses atteignant jusqu'à 77 mg/kg/jour, représentant des expositions plasmatiques  $> 25$  fois supérieures à celles observées chez l'homme à la dose quotidienne recommandée de 75 mg/jour.

### **Mutagénicité**

Le clopidogrel s'est révélé non génotoxique dans quatre tests *in vitro* (test de Ames, test de réparation de l'ADN dans des hépatocytes de rats, test de mutation génétique dans des fibroblastes de hamsters de Chine et test d'aberration chromosomique dans des lymphocytes humains). *In vivo*, le clopidogrel n'avait aucune activité clastogène lors du test du micronoyau effectué par voie orale chez des souris.

### **Tératogénicité et altération de la fertilité**

Le clopidogrel s'est avéré n'avoir aucun effet sur la fertilité des rats mâles et femelles et n'était pas tératogène chez les rats ou les lapins (à des doses atteignant jusqu'à 52 fois la dose recommandée chez l'homme sur une base mg/m<sup>2</sup>). Le clopidogrel administré à des rates allaitantes a entraîné un léger retard de développement chez la progéniture. Des études pharmacocinétiques spécifiques, effectuées

avec du clopidogrel radiomarqué, ont démontré que la molécule-mère ou ses métabolites sont excrétés dans le lait. Par conséquent, un effet direct (légère toxicité) ou indirect (faible palatabilité) ne peut être exclu.

#### **Autres études**

Le clopidogrel ne s'est pas avéré toxique pour les cellules souches pluripotentes de la moelle osseuse de souris et n'a entraîné aucun effet immunotoxique chez les rats et les babouins. Chez le cochon d'Inde, le clopidogrel n'a pas d'activité antigénique et n'avait pas d'activité phototoxique ni photoallergique.

Lors d'un test *in vitro* pour l'inhibition de la communication intercellulaire de cellules hépatiques en culture, le clopidogrel n'a pas eu d'activité stimulante.

## RÉFÉRENCES

1. Boneu B, Destelle G. Platelet anti-aggregating activity and tolerance of clopidogrel in atherosclerotic patients. *Thromb Haemost.* 1996;76: 6:939-943.
2. CAPRIE Steering Committee. A randomized, blinded trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE). *Lancet.* 1996; 348: 1329-39.
3. Collet JP et al. Cytochrome P450 2C19 polymorphism in young patients treated with clopidogrel after myocardial infarction: a cohort study. *The Lancet* 2009;373:309-317.
4. COMMIT (CLOpidogrel and Metoprolol in Myocardial Infarction Trial) Collaborative Group. COMMIT: randomized placebo-controlled trial of adding clopidogrel to aspirin in 45 852 patients with acute myocardial infarction. *Lancet* 2005; 366: 1607-1621.
5. CURE Study Investigators. The Clopidogrel in Unstable angina to prevent Recurrent Events (CURE) trial programme: rationale, design and baseline characteristics including meta-analysis of the effects of thienopyridines in vascular disease. *Eur Heart J.* 2000;21:2033-2041.
6. Giusti B et al. Relation of cytochrome P450 2C19 loss-of-function polymorphism to occurrence of drug-eluting coronary stent thrombosis. *Am J Cardiol* 2009; 103:806–811.
7. Herbert J-M. Clopidogrel and antiplatelet therapy. *Expert Opin. Invest. Drugs.* 1994;3: 5:449-455.
8. Herbert J-M, Bernat A, Savi P. Hypercholesterolemia does not affect the antiplatelet activity of clopidogrel. *Platelets (Edinb).* 1995;6: 6:412-413.
9. Mega JL et al. Cytochrome P-450 polymorphisms and response to clopidogrel. *N Engl J Med* 2009; 360:354-62.
10. Mills DC, Puri R, Hu CJ, et al. Clopidogrel inhibits the binding of ADP analogues to the receptor mediating inhibition of platelet adenylate cyclase. *Arterioscler Thromb.* 1992;12: 4:430-6.
11. Sabatine et al. Addition of clopidogrel to aspirin and fibrinolytic therapy for myocardial infarction with ST-segment elevation. *NEJM.* 2005; 352: 1179-1189.
12. Savi P, Heilmann E, Nurden P, et al. Clopidogrel: An antithrombotic drug acting on the ADP-dependent activation pathway of human platelets. *Clin Appl Thromb Hemost.* 1996;2: 1:35-42.
13. Sibbing D et al. Cytochrome P450 2C19 loss-of-function polymorphism and stent thrombosis following percutaneous coronary intervention. *Eur Heart J* 2009; 30: 916-22.
14. Simon T et al. Genetic determinants of response to clopidogrel and cardiovascular events. *N Engl J Med* 2009; 360(4):363-75.

15. The ACTIVE Investigators. Effect of clopidogrel added to aspirin in patients with atrial fibrillation, Table 3. *N Engl J Med* 2009;360:2066-78
16. The Clopidogrel in Unstable angina to prevent Recurrent Events trial investigators. Effects of clopidogrel in addition to aspirin in patients with acute coronary syndromes without ST-segment elevation (CURE). *N Engl J Med.* 2001; 345: 494-502.
17. Trenk D et al. Cytochrome P450 2C19 681G>A polymorphism and high on-clopidogrel platelet reactivity associated with adverse 1-year clinical outcome of elective percutaneous coronary intervention with drug-eluting or bare-metal stents. *J Am Coll Cardiol* 2008; 51, 20: 1925-34.
18. PLAVIX<sup>®</sup>, Sanofi-aventis Canada Inc., Product Monograph dated: December 7, 2016, Control No. 199386.



## PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR

### Pr MYLAN-CLOPIDOGREL

Comprimés de clopidogrel

75 mg et 300 mg de clopidogrel (sous forme de bisulfate de clopidogrel)

USP

Lisez attentivement ce qui suit avant de commencer à prendre MYLAN-CLOPIDOGREL et à chaque renouvellement de prescription. L'information présentée ici est un résumé et ne couvre pas tout. Parlez de votre état médical et de votre traitement à votre professionnel de la santé et demandez-lui s'il possède de nouveaux renseignements au sujet de MYLAN-CLOPIDOGREL.

### AU SUJET DE CE MÉDICAMENT

#### Raisons d'utiliser ce médicament :

Votre médecin vous a prescrit MYLAN-CLOPIDOGREL parce que des caillots indésirables (thrombi) risquent de se former dans votre sang. Ces caillots peuvent se manifester de différentes manières, par exemple, un accident vasculaire cérébral (AVC), une angine de poitrine instable, une crise cardiaque ou une maladie vasculaire périphérique (douleur aux jambes au repos ou pendant la marche). Vous devez prendre MYLAN-CLOPIDOGREL pour empêcher la formation d'autres caillots et réduire le risque d'angine de poitrine instable, de crise cardiaque ou d'un autre AVC.

Votre médecin peut aussi vous avoir prescrit MYLAN-CLOPIDOGREL parce que vous avez des battements de cœur irréguliers, un trouble appelé *fibrillation auriculaire*, et que vous ne pouvez pas prendre de médicaments de type *anticoagulants oraux* (p. ex., la warfarine) qui préviennent la formation de nouveaux caillots et empêchent les caillots existants de grossir. Vous devriez avoir été informé que les anticoagulants oraux sont plus efficaces que l'acide acétylsalicylique (AAS) ou que l'association de MYLAN-CLOPIDOGREL et d'AAS pour traiter ce trouble. Si vous ne pouvez pas prendre d'anticoagulants oraux, votre médecin devrait vous avoir prescrit un traitement associant bisulfate de clopidogrel et l'AAS, car celui-ci est plus efficace que la prise d'AAS seul.

Assurez-vous de parler à votre médecin avant de prendre MYLAN-CLOPIDOGREL si vous présentez un risque d'hémorragie élevé.

Ce médicament vous a été prescrit personnellement; n'en donnez pas à d'autres.

#### Effets de ce médicament :

Les comprimés MYLAN-CLOPIDOGREL font partie d'un groupe de médicaments appelés antiagrégants plaquettaires. Les plaquettes sont de très petites cellules sanguines, plus petites que les globules rouges et les globules blancs, qui s'agglutinent les unes aux autres lors de la coagulation du sang. En empêchant les plaquettes de s'agglutiner, les antiagrégants plaquettaires réduisent le risque de formation de caillots dans le sang (phénomène appelé thrombose).

#### Circonstances où il est déconseillé d'utiliser ce médicament :

**Ne prenez pas de MYLAN-CLOPIDOGREL si vous :**

- êtes allergique au bisulfate de clopidogrel ou d'autres substances du comprimé (voir ci-dessous).
- prenez de la répaglinide, un médicament utilisé pour abaisser la glycémie chez les diabétiques.
- souffrez d'un trouble pouvant causer des hémorragies, par exemple un ulcère d'estomac.
- avez des problèmes de foie.

#### Ingrédient actif :

Bisulfate de clopidogrel

#### Ingrédients non médicinaux :

Lactose anhydre, dioxyde de silice colloïdal, croscarmellose de sodium, stéarate de magnésium/laurisulfate de sodium et cellulose microcristalline. L'enrobage rose contient : hydroxypropylméthylcellulose, oxyde de fer rouge, oxyde de fer jaune, polydextrose, polyéthylène glycol et dioxyde de titane.

#### Formes posologiques :

MYLAN-CLOPIDOGREL est offert en comprimés dosés à 75 mg et à 300 mg. MYLAN-CLOPIDOGREL à 75 mg est présenté sous forme de comprimés pelliculés roses, de forme rond et biconvexe avec rebords biseautés portant l'inscription gravée **M** sur une face du comprimé et **C27** sur l'autre. MYLAN-CLOPIDOGREL à 300 mg est présenté sous forme de comprimés pelliculés roses, de forme ovale et biconvexe avec rebords biseautés portant l'inscription gravée **M C28** sur une face du comprimé et aucune inscription sur l'autre.

### MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

#### Consultez votre médecin ou votre pharmacien AVANT d'utiliser MYLAN-CLOPIDOGREL si vous :

- souffrez d'un trouble médical causant des hémorragies, par exemple un ulcère d'estomac ou un trouble sanguin qui fait en sorte que vous saignez plus facilement et avez tendance à saigner pendant plus de 10 minutes sans être médicamenté.
- prenez d'autres médicaments tels que :
  - l'acide acétylsalicylique (AAS)

- des médicaments contre la coagulation sanguine comme la warfarine, l'héparine, l'abciximab, l'éptifibatide et le tirofiban,
- des antidépresseurs oraux [inhibiteurs sélectifs du recaptage de la sérotonine (ISRS) tels que la fluvoxamine et la fluoxétine
- des anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), qui servent à traiter les troubles des muscles ou des articulations de nature douloureuse et/ou inflammatoire.
- prenez des médicaments utilisés pour le traitement des ulcères d'estomac et de l'acidité gastrique (p. ex., l'oméprazole).
- êtes enceinte, vous êtes devenue enceinte pendant le traitement par MYLAN-CLOPIDOGREL ou vous allaitez un enfant.
- avez récemment subi une intervention chirurgicale (y compris dentaire).
- allez subir une intervention chirurgicale. Votre médecin pourrait alors vous demander de ne pas prendre MYLAN-CLOPIDOGREL pendant 5 à 7 jours avant l'intervention.
- avez des allergies à des médicaments incluant le prasugrel ou la ticlopidine.

MYLAN-CLOPIDOGREL n'est recommandé ni pour les enfants ni pour les adolescents de moins de 18 ans.

Si, durant votre traitement par MYLAN-CLOPIDOGREL, vous présentez un saignement excessif, ne cessez pas de prendre MYLAN-CLOPIDOGREL, mais allez voir votre médecin ou appelez-le sans tarder.

Si vous consultez un autre médecin ou un dentiste pendant le traitement par MYLAN-CLOPIDOGREL, vous devez lui signaler que vous prenez MYLAN-CLOPIDOGREL.

## **INTERACTIONS AVEC LE MÉDICAMENT**

Avisez votre professionnel de la santé de tous les médicaments que vous prenez, y compris tous les drogues, vitamines, minéraux, suppléments naturels ou produits de médecine douce. Les médicaments qui sont susceptibles d'interagir avec MYLAN-CLOPIDOGREL comprennent :

- l'aspirine (AAS) utilisée pour traiter la douleur, la fièvre et l'inflammation;
- les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), utilisés pour traiter les douleurs et/ou inflammations des muscles ou des articulations;
- les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS) comme la fluvoxamine, la fluoxétine, utilisés pour traiter la dépression;
- des médicaments contre la coagulation sanguine comme l'héparine, la warfarine, l'abciximab, l'éptifibatide et le tirofiban;
- les antiacides (p. ex. l'oméprazole) qui servent à traiter l'indigestion ou les brûlures d'estomac;

- la répaglinide, un médicament utilisé pour réduire la glycémie chez les diabétiques
- le paclitaxel, utilisé pour traiter plusieurs types de cancer

## **UTILISATION APPROPRIÉE DE CE MÉDICAMENT**

### **Dose habituelle chez l'adulte :**

*Adultes (y compris les personnes âgées) :*

Prenez 1 comprimé MYLAN-CLOPIDOGREL de 75 mg par jour, par voie orale. Vous pouvez prendre MYLAN-CLOPIDOGREL avec ou sans aliments. Il est important de prendre le médicament régulièrement, à la même heure chaque jour. Si vous avez eu de l'angine de poitrine instable ou une crise cardiaque, vous pouvez prendre une dose d'attaque unique de 300 mg, puis 1 comprimé de 75 mg chaque jour.

Si vous êtes atteint de fibrillation auriculaire, la posologie habituelle consiste à prendre 1 comprimé MYLAN-CLOPIDOGREL de 75 mg par jour ainsi que de l'AAS à raison de 75 à 100 mg par jour.

MYLAN-CLOPIDOGREL devrait être pris à long terme, sous la surveillance d'un médecin.

### **Surdose :**

Si vous croyez avoir pris trop de MYLAN-CLOPIDOGREL, communiquez immédiatement avec votre professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou votre centre antipoison régional, même si vous ne présentez pas de symptômes.

### **Dose oubliée :**

Si vous oubliez de prendre une dose de MYLAN-CLOPIDOGREL et que vous vous en rendez compte dans les 12 heures suivant l'heure de prise habituelle du médicament, prenez le comprimé oublié immédiatement et le comprimé suivant à l'heure habituelle. Si vous oubliez de prendre une dose de MYLAN-CLOPIDOGREL et que vous vous en rendez compte plus de 12 heures après l'heure de prise habituelle du médicament, prenez simplement le comprimé suivant à l'heure habituelle. Ne prenez pas 2 comprimés à la fois pour compenser la dose oubliée. Si vous utilisez le médicament présenté dans des plaquettes alvéolées, vous pouvez vérifier le jour où vous avez pris votre dernier comprimé en regardant le calendrier imprimé au dos de la plaquette alvéolée.

## **EFFETS SECONDAIRES ET MESURES À PRENDRE**

Effets secondaires peuvent inclure :

- douleurs articulaires et/ou musculaires
- douleur abdominale, diarrhée, indigestion (aigreurs)
- nausée, vomissements, constipation
- étourdissements, céphalées

- sensation de picotements dans les bras et/ou les jambes
- éruption cutanée, démangeaisons
- ecchymoses
- hypertrophie mammaire chez l'homme

Si vous vous coupez ou si vous vous blessez, il faudra probablement un peu plus longtemps pour que le saignement s'arrête. En cas de coupure ou de blessure mineure (si vous vous coupez en vous rasant, par exemple), ce n'est pas grave. Toutefois, si vous avez des doutes, consultez votre médecin sans tarder.

**Si un de ces effets vous affecte sévèrement, informez votre médecin ou votre pharmacien.**

<b>EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET MESURES À PRENDRE</b>				
Symptôme/effet		Consultez votre médecin ou votre pharmacien		Cessez de prendre le médicament et obtenez une assistance médicale immédiate
		Seulement pour les effets secondaires graves	Dans tous les cas	
Fréquent	Saignement de nez	√		
	<b>Troubles hémorragiques :</b> sang des selles, l'urine ou les yeux; vomir du sang; toux avec sang; éruption cutanée avec plaques mauves			√
	<b>Réaction allergique :</b> éruption cutanée, urticaire, gonflement du visage, des lèvres, de la langue et de la gorge, difficulté à avaler ou à respirer			√
Peu fréquent	Fièvre, signes d'infection, fatigue extrême			√
	<b>Trouble hépatique :</b> Jaunissement de la peau ou des yeux, urines			√

<b>EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET MESURES À PRENDRE</b>			
Symptôme/effet	Consultez votre médecin ou votre pharmacien		Cessez de prendre le médicament et obtenez une assistance médicale immédiate
	Seulement pour les effets secondaires graves	Dans tous les cas	
foncées, douleur abdominale, nausée, vomissements, perte d'appétit			
<b>Saignement dans le cerveau :</b> Grave céphalée soudaine, faiblesse, perte de la parole ou de la vision, confusion, nausée, vomissements, convulsions, perte de conscience			√
Très rare		√	
<b>Pneumonie à éosinophiles :</b> toux, fièvre, difficultés à respirer et sueurs nocturnes			
<b>Le syndrome de Kounis :</b> une combinaison de symptômes et de signes de réaction allergique et de crise cardiaque ou d'angine instable, accompagnées de douleur thoracique, d'essoufflement, de faiblesse, de nausée, de vomissements, de syncope, de prurit, d'urticaire, de transpiration excessive soudaine, d'une pâleur			√

**EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET MESURES À PRENDRE**

Symptôme/effet	Consultez votre médecin ou votre pharmacien		Cessez de prendre le médicament et obtenez une assistance médicale immédiate
	Seulement pour les effets secondaires graves	Dans tous les cas	
inhabituelle, de palpitations, d'hypotension ou d'un rythme cardiaque ralenti.			

*Cette liste d'effets secondaires n'est pas complète. En cas d'effet inattendu ressenti lors de la prise de MYLAN-CLOPIDOGREL, veuillez communiquer avec votre médecin ou votre pharmacien.*

**COMMENT CONSERVER LE MÉDICAMENT**

Conserver les comprimés MYLAN-CLOPIDOGREL entre 15 °C et 30 °C. Protéger de l'humidité.

Conserver les comprimés MYLAN-CLOPIDOGREL dans un endroit sûr.

Garder hors de la portée et de la vue des enfants.

Ne les placez pas près d'un radiateur, sur le rebord d'une fenêtre, ni dans un endroit humide. Laissez les comprimés dans leur emballage jusqu'à l'utilisation.

**Déclaration des effets secondaires**

Vous pouvez déclarer les effets secondaires soupçonnés d'être associés avec l'utilisation d'un produit de santé par :

- Visitant le site Web des déclarations des effets indésirables (<http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/medeff/report-declaration/index-fra.php>) pour vous informer sur comment faire une déclaration en ligne, par courrier, ou par télécopieur ; ou
- Téléphonant sans frais 1-866-234-2345.

*REMARQUE : Consultez votre professionnel de la santé si vous avez besoin de renseignements sur le traitement des effets secondaires. Le Programme Canada Vigilance ne donne pas de conseils médicaux.*

**RENSEIGNEMENTS SUPPLÉMENTAIRES**

On peut se procurer ce document à [www.mylan.ca](http://www.mylan.ca).

On peut obtenir la monographie de produit, rédigée pour les professionnels de la santé, en communiquant avec le promoteur, Mylan Pharmaceuticals ULC au : 1-800-575-1379

Ce dépliant a été préparé par Mylan Pharmaceuticals ULC, Etobicoke, Ontario, M8Z 2S6

Date de révision : 28 février 2017



Mylan Pharmaceuticals ULC  
Etobicoke, ON M8Z 2S6  
1-800-575-1379  
[www.mylan.ca](http://www.mylan.ca)