

MONOGRAPHIE DE PRODUIT
COMPRENANT LES RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT À L'INTENTION DES
PATIENTS

PrTEVA-CLOPIDOGREL

Comprimés de clopidogrel

Comprimés, 75 mg et 300 mg de clopidogrel (sous forme de bisulfate de clopidogrel),
destinés à la voie orale

Norme Teva

Inhibiteur de l'agrégation plaquettaire

Teva Canada Limitée
30 Novopharm Court
Toronto, Ontario
M1B 2K9
Canada
www.tevacanada.com

Date d'autorisation initiale :
Le 14 décembre 2011

Date de révision :
Le 12 janvier 2023

N° de contrôle de la présentation : 267470

MODIFICATIONS MAJEURES RÉCENTES APPORTÉES À L'ÉTIQUETTE

7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Système endocrinien et métabolisme	03/2021
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Hématologie	01/2023

TABLE DES MATIÈRES

Les sections ou sous-sections qui ne s'appliquent pas au moment de l'autorisation ne sont pas inscrites.

MODIFICATIONS MAJEURES RÉCENTES APPORTÉES À L'ÉTIQUETTE	2
TABLE DES MATIÈRES	2
PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ.....	4
1 INDICATIONS	4
1.1 Enfants	5
1.2 Personnes âgées	5
2 CONTRE-INDICATIONS.....	5
4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION	5
4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique.....	5
4.4 Administration	6
4.5 Dose oubliée	6
5 SURDOSAGE	6
6 FORMES PHARMACEUTIQUES, TENEURS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT ..	7
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	8
7.1 Cas particuliers.....	12
8 EFFETS INDÉSIRABLES.....	13
8.1 Aperçu des effets indésirables.....	13
8.2 Effets indésirables observés au cours des essais cliniques	14
8.5 Effets indésirables signalés après la commercialisation du produit.....	24
9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	26
9.1 Interactions médicamenteuses graves	26
9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses	26
9.4 Interactions médicament-médicament	27
9.5 Interactions médicament-aliments	31
9.6 Interactions médicament-plantes médicinales	31
9.7 Interactions médicament-épreuves de laboratoire	31
10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE	31
10.1 Mode d'action.....	31
10.2 Pharmacodynamie	31

10.3	Pharmacocinétique	34
11	CONSERVATION, STABILITÉ ET MISE AU REBUT	39
12	DIRECTIVES PARTICULIÈRES DE MANIPULATION	39
	PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES	40
13	RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES	40
14	ESSAIS CLINIQUES.....	42
14.1	Essais cliniques par indication	42
14.3	Études de biodisponibilité comparatives.....	65
15	MICROBIOLOGIE.....	66
16	TOXICOLOGIE NON CLINIQUE	66
17	MONOGRAPHIE AYANT SERVI DE RÉFÉRENCE	68
	RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT, À L'INTENTION DES PATIENTS	69

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

1 INDICATIONS

TEVA-CLOPIDOGREL (bisulfate de clopidogrel) est indiqué :

- pour la prévention secondaire des accidents athérombotiques (infarctus du myocarde, AVC et décès d'origine vasculaire) chez les patients atteints d'athérosclérose confirmée par un AVC, un infarctus du myocarde ou une maladie artérielle périphérique établie.
- en association avec l'acide acétylsalicylique (AAS), pour la prévention secondaire précoce et à long terme des événements athérombotiques (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 du 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 du bisulfate de clopidogrel a permis de réduire le taux de survenue d'un paramètre d'évaluation constitué des décès de 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.
- L'emploi de TEVA-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'anticoagulation 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.

1.1 Enfants

Enfants (< 18 ans)

L'innocuité et l'efficacité du bisulfate de clopidogrel n'ont pas été établies chez les enfants; par conséquent, l'indication d'utilisation chez les enfants n'est pas autorisée par Santé Canada (*voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS*).

1.2 Personnes âgées

Aucune différence n'a été observée entre les volontaires âgés (≥ 75 ans) et les sujets jeunes et en bonne santé relativement à l'agrégation plaquettaire et au temps de saignement (*voir 10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE*).

2 CONTRE-INDICATIONS

TEVA-CLOPIDOGREL est contre-indiqué dans les situations suivantes :

- Hypersensibilité à ce médicament, à l'un des ingrédients — médicinaux ou non — du produit ou aux constituants du contenant. Pour obtenir une liste complète, veuillez consulter la section [6 FORMES PHARMACEUTIQUES, TENEURS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT](#).
- Hémorragie active telle qu'un ulcère gastroduodéal ou une hémorragie intracrânienne.
- Atteinte hépatique grave ou ictère cholestatique.
- Traitement par le repaglinide (*voir 9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES*).

4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique

Infarctus du myocarde, AVC ou maladie artérielle périphérique établie

La dose de TEVA-CLOPIDOGREL recommandée 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 TEVA-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'acide acétylsalicylique (AAS) (de 80 mg à 325 mg par jour) ([voir 14 ESSAIS CLINIQUES](#)).

Chez les patients présentant un infarctus du myocarde avec sus-décalage du segment ST, la dose de TEVA-CLOPIDOGREL recommandée est de 75 mg, administrée 1 fois par jour en association avec de l'AAS, avec ou sans thrombolytiques. Le traitement par TEVA-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 14 ESSAIS CLINIQUES](#)).

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les personnes âgées ou les insuffisants rénaux ([voir 10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE](#)).

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 de TEVA-CLOPIDOGREL recommandée est de 75 mg, administrée 1 fois par jour en association avec de l'AAS (de 75 mg à 100 mg par jour; [voir 14 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 10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE](#)).

4.4 Administration

Pour usage oral.

4.5 Dose oubliée

Si le patient constate qu'il a oublié de prendre une dose de TEVA-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 deux doses à la fois.

5 SURDOSAGE

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'il faut contrecarrer rapidement effets de TEVA-CLOPIDOGREL, une transfusion de plaquettes peut être effectuée afin de contrer les effets pharmacologiques du médicament.

Pour connaître les mesures à prendre en cas d'un surdosage présumé, il faut communiquer avec le centre antipoison de sa région.

6 FORMES PHARMACEUTIQUES, TENEURS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

Tableau 1 – Formes pharmaceutiques, teneurs, composition et conditionnement

Voie d'administration	Forme pharmaceutique / teneurs / composition	Ingrédients non médicinaux
Orale	Comprimés de 75 mg et de 300 mg de clopidogrel	Cellulose microcristalline, crospovidone, huile végétale hydrogénée, hydroxypropylcellulose, lactose monohydraté et laurylsulfate de sodium. La pellicule d'enrobage peut contenir les ingrédients non médicinaux suivants : AD&C bleu n° 2, AD&C jaune n° 6, AD&C rouge n° 40, dioxyde de titane, hydroxypropylméthylcellulose, lactose monohydraté, oxyde fer jaune, oxyde de fer rouge, polydextrose, polyéthylèneglycol et triacétine.

Formes pharmaceutiques

75 mg : Les comprimés TEVA-CLOPIDOGREL de 75 mg sont ronds, légèrement biconvexes et enrobés d'une pellicule de couleur rose. Ils portent l'inscription « **TV** » gravée sur un côté et le nombre « **75** » gravé sur l'autre.

300 mg : Les comprimés TEVA-CLOPIDOGREL de 300 mg sont de forme oblongue et

enrobés d'une pellicule de couleur rose à rose pâle. Ils portent le nombre « 93 » gravé sur un côté et le nombre « 1717 » gravé sur l'autre.

Composition

Chaque comprimé de 75 mg contient 97,9 mg de bisulfate de clopidogrel, ce qui correspond à 75 mg de clopidogrel libre sur une base molaire.

Chaque comprimé de 300 mg contient 391,5 mg de bisulfate de clopidogrel, ce qui correspond à 300 mg de clopidogrel libre sur une base molaire.

Conditionnement

Les comprimés de 75 mg sont offerts en plaquettes alvéolées de 30 comprimés et en flacons de 100 et 500 comprimés.

Les comprimés de 300 mg sont offerts en plaquettes alvéolées de 30 comprimés.

7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Conduite d'un véhicule et utilisation de machines

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.

Système endocrinien et métabolisme

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 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.

L'utilisation de médicaments qui induisent l'action du CYP2C19 devrait entraîner une hausse des taux du métabolite actif du clopidogrel et donc accroître le risque de saignement. Par conséquent, l'utilisation concomitante d'inducteurs puissants du CYP2C19 devrait être évitée, par simple mesure de précaution ([voir 9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES](#)).

Pharmacogénétique – Métaboliseurs lents des substrats de l'isoenzyme CYP2C19

Chez les métaboliseurs lents des substrats 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 TEVA-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 lents de l'isoenzyme CYP2C19 (voir [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#) et [10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE](#)).

Emploi concomitant avec un inhibiteur 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 TEVA-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 qu'avec celle de l'oméprazole (voir [9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES](#) et [10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE](#)).

Appareil digestif

Lésions gastro-intestinales actives

Le 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), TEVA-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 était de 1,3 % (bisulfate de clopidogrel + AAS) par rapport à 0,7 % (placebo + AAS).

Chez les patients traités par TEVA-CLOPIDOGREL, il convient d'utiliser avec prudence les médicaments qui peuvent provoquer des lésions gastro-intestinales (p. ex. l'acide acétylsalicylique et les anti-inflammatoires non stéroïdiens).

Hématologie

Troubles hémorragiques et hématologiques

Comme pour d'autres antiagrégants plaquettaires, le médecin doit s'enquérir des antécédents de saignement du patient avant de prescrire TEVA-CLOPIDOGREL. TEVA-CLOPIDOGREL doit être utilisé avec précaution chez les patients présentant un risque

accru d'hémorragie en raison d'une intervention chirurgicale ou d'un traumatisme récents ou d'un 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), des inhibiteurs sélectifs du recaptage de la sérotonine (ISRS) ou des inducteurs puissants du CYP2C19.

En raison du risque d'hémorragie (ainsi que d'hémorragie grave) accru, la trithérapie antiplaquettaire (TEVA-CLOPIDOGREL + aspirine + dipyridamole) pour la prévention secondaire de l'accident vasculaire cérébral devrait être évitée chez les patients atteints d'AVC ischémique ou d'accident ischémique transitoire (AIT) aigu d'origine non cardio-embolique (*voir* [9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES](#)).

En raison du risque accru d'hémorragie, la prudence s'impose lors de l'administration concomitante de TEVA-CLOPIDOGREL et de warfarine (*voir* [9 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* [8 EFFETS INDÉSIRABLES](#)).

Les patients doivent être informés qu'il pourrait être plus long qu'à l'habitude d'arrêter un saignement lorsqu'ils prennent du clopidogrel seul ou en association avec de l'AAS, et qu'ils doivent signaler à leur médecin tout saignement à un endroit inhabituel ou d'une durée anormalement longue. Les patients doivent aussi informer leurs médecins et dentistes qu'ils reçoivent du clopidogrel avant de prendre rendez-vous pour une intervention chirurgicale et avant la prise de tout autre médicament.

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 combiné d'acide acétylsalicylique (AAS) et de bisulfate de clopidogrel 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* [9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES](#)). Par conséquent, l'ajout d'AAS au traitement doit être fait avec prudence en dehors des cas cliniques où l'association s'est révélée bénéfique.

Lorsqu'une inversion rapide des effets de TEVA-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 TEVA-CLOPIDOGREL en association 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.

Fonctions 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 TEVA-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 CAPRIE et plus fréquents dans le groupe recevant le clopidogrel (N = 168) que dans le groupe recevant l'AAS (N = 176) (troubles hémorragiques : N = 17 p/r à N = 14; éruptions cutanées : N = 11 p/r à N = 6; diarrhée : N = 8 p/r à N = 3, respectivement).

Système immunitaire

Réactivité croisée entre les thiénopyridines

Étant donné qu'une réactivité croisée a été signalée entre les diverses thiénopyridines, il faut vérifier si le patient a des antécédents d'hypersensibilité à une autre thiénopyridine (telle que la ticlopidine, le prasugrel) (*voir 8 EFFETS INDÉSIRABLES*). Les thiénopyridines peuvent provoquer des réactions allergiques allant de légères à graves, comme une éruption cutanée ou l'œdème de Quincke, ou des réactions hématologiques telles que la thrombocytopénie et la neutropénie. Les patients ayant présenté une réaction allergique antérieure et/ou une réaction hématologique à une thiénopyridine donnée peuvent être davantage exposés au risque que la même réaction, ou une réaction différente, se produise. On recommande donc de surveiller la survenue de toute réaction croisée.

Sensibilité au lactose

TEVA-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 2 CONTRE-INDICATIONS*).

Considérations périopératoires

Si le patient doit subir une intervention chirurgicale non urgente, on doit envisager l'arrêt du traitement par TEVA-CLOPIDOGREL entre 5 et 7 jours avant l'intervention, afin que l'effet du médicament ait eu le temps de disparaître (*voir 10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE et 14 ESSAIS CLINIQUES*).

Fonction rénale

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

7.1 Cas particuliers

7.1.1 Grossesse

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 ≤ 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. En raison du fait

que les études sur la reproduction chez l'animal ne permettent pas toujours de prévoir la réponse chez l'humain, TEVA-CLOPIDOGREL ne devrait pas être administré aux femmes enceintes, à moins que ses bienfaits possibles ne l'emportent sur les risques pour le fœtus.

7.1.2 Allaitement

L'administration de clopidogrel à des rates en lactation a entraîné un léger retard dans le développement de la progéniture. Les études menées chez le rat montrent aussi que le clopidogrel et/ou ses métabolites sont excrétés dans le lait des rates. On ignore si ce médicament est excrété dans le lait maternel (*voir 16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE*). Toutefois, en raison du risque d'effets indésirables graves chez le nourrisson et du fait que de nombreux médicaments le sont, il faut décider soit cesser l'allaitement, soit interrompre le traitement, dépendamment de l'importance du médicament pour la mère qui allaite.

7.1.3 Enfants

Enfants (< 18 ans) : L'innocuité et l'efficacité du bisulfate de clopidogrel chez les enfants n'ont pas été établies. Par conséquent, Santé Canada n'a pas autorisé d'indication d'emploi chez les enfants.

Dans un essai à répartition aléatoire 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.

8 EFFETS INDÉSIRABLES

8.1 Aperçu des effets indésirables

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 ≥ 1 an, de même qu'au cours des périodes de surveillance post commercialisation.

Les effets indésirables les plus fréquents (≥ 1 %) liés à l'emploi du bisulfate de clopidogrel (associé ou non à de l'AAS) au cours des essais cliniques contrôlés ont été les hémorragies et les troubles hémorragiques, y compris le purpura, les éruptions cutanées, la dyspepsie, les douleurs abdominales et la diarrhée (*voir 8.2 Effets indésirables observés au cours des essais cliniques*).

Les effets indésirables les plus graves, rarement signalés (< 1 %) au cours des essais cliniques contrôlés, 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 aplastique, neutropénie et thrombocytopenie.

Troubles gastro-intestinaux : ulcère duodéal, gastrique ou gastroduodéal, gastrite.

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 deux 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 sous 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 deux 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 bisulfate de 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 % p/r à 2,0 %).

8.2 Effets indésirables observés au cours des essais cliniques

Les essais cliniques étant menés dans des conditions très particulières, il est possible que les taux d'effets indésirables observés dans ces conditions ne reflètent pas les taux observés en pratique. Par conséquent, ces taux ne doivent pas être comparés aux taux observés dans le cadre d'essais cliniques portant sur un autre médicament. Les renseignements que les essais cliniques fournissent sur les effets indésirables d'un médicament sont utiles pour déterminer les événements indésirables associés aux médicaments, et pour en évaluer les taux approximatifs.

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 le 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.

Essai CAPRIE

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

Effets indésirables d'importance clinique

Les effets indésirables d'importance clinique observés au cours de l'essai CAPRIE sont indiqués 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 séquelles. La fréquence des cas de thrombopénie grave (< 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 des autres troubles hémorragiques était plus élevée 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 deux groupes traités (0,6 % p/r à 0,4 %).

Une neutropénie grave (< 0,450 g/L) a été observée chez quatre patients (0,04 %) sous clopidogrel et chez deux patients (0,02 %) sous AAS.

Une numération des neutrophiles de zéro a été relevée chez deux des 9599 patients ayant reçu du clopidogrel, mais n'a été observée chez aucun des 9586 patients ayant reçu de l'AAS. Bien que le risque de myélotoxicité associé à la prise de clopidogrel semble être plutôt faible, il faut envisager cette possibilité lorsqu'un patient sous clopidogrel a de la fièvre ou présente d'autres signes d'infection.

Un cas d'anémie aplasique a été observé chez un patient recevant du clopidogrel.

Troubles gastro-intestinaux : Dans l'ensemble, la fréquence des troubles gastro-intestinaux (p. ex. douleurs abdominales, 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 a été 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 de l'AAS (3,4 %). Les effets indésirables les plus fréquents ont été une augmentation des 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 concerne la fréquence des éruptions bulleuses (bisulfate de clopidogrel, 0,23 % p/r à AAS, 0,16 %). Un cas d'éruption bulleuse grave a été signalé dans le groupe prenant le bisulfate de clopidogrel. La fréquence globale d'abandons du traitement en raison d'affections de la peau ou de ses annexes a été de 1,5 % dans le cas du bisulfate de clopidogrel et de 0,8 % dans celui de l'AAS.

Le tableau 2 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 ont été exclus de l'essai.

Tableau 2 – Résumé des effets indésirables étant survenus chez ≥ 1 % des patients traités par le bisulfate de clopidogrel – Essai CAPRIE

Effet indésirable	Bisulfate de clopidogrel n = 9599 (%)	AAS n = 9586 (%)
Ensemble de l'organisme		
Lésion accidentelle/infligée	7,9	7,3
Douleur thoracique	8,3	8,3
Symptômes pseudogrippaux	7,5	7
Fatigue	3,3	3,4
Douleur	6,4	6,3
Appareil cardiovasculaire		
Œdème déclive	1,2	1,3
Œdème	1,0	1,2
Maladies cardiaques et troubles du rythme	4,3	5,0*
Hypertension	4,3	5,1
Œdème périphérique	1,2	1,6
Système nerveux central		
Étourdissements	6,2	6,7
Céphalées	7,6	7,2
Système endocrinien et métabolisme		
Hypercholestérolémie	4,0	4,4
Appareil digestif		
Tous effets indésirables	27,1	29,8
Douleurs abdominales	5,6	7,1*
Constipation	2,4	3,3*
Diarrhée	4,5*	3,4
- grave ⁽¹⁾	0,2	0,1
- nécessitant l'arrêt du traitement ⁽¹⁾	0,4	0,3
Dyspepsie	5,2	6,1*
Flatulence	1,0	1,1
Nausées	3,4	3,8
Vomissements	1,3	1,4
Appareil génito-urinaire		
Infections urinaires	3,1	3,5
Hémorragies ou saignements		
Épistaxis	2,9	2,5
Hématomes	1,6	1,5
Hémorragie gastro-intestinale	2,0	2,7*
- nécessitant une hospitalisation	0,7	1,1
Purpura (principalement des ecchymoses)	5,3*	3,7
Appareil locomoteur		
Arthralgie	6,3	6,2
Dorsalgie	5,8	5,3
Trouble mental		
Dépression	3,6	3,9
Peau		
Tous effets indésirables	15,8	13,1
Prurit	3,3*	1,6

Effet indésirable	Bisulfate de clopidogrel n = 9599 (%)	AAS n = 9586 (%)
Éruptions cutanées	4,2*	3,5
- graves ⁽¹⁾	0,1	0,1
- nécessitant l'arrêt du traitement ⁽¹⁾	0,5	0,2
Appareil respiratoire		
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 d'une catégorie.

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

Le tableau 3 montre la proportion de patients ayant interrompu le traitement en raison d'effets indésirables causés par le traitement à l'étude lors de l'essai CAPRIE.

Tableau 3 – 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	
	Bisulfate de clopidogrel n = 9599 (%)	AAS n = 9586 (%)
Éruptions cutanées	0,9	0,41*
Diarrhée	0,42	0,27
Indigestion/nausées/vomissements	1,9	2,41*
Tous troubles hémorragiques	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 notable 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 deux groupes. Les hémorragies graves sont survenues principalement dans l'appareil

digestif et aux points de ponction artériels. Le tableau 4 montre la fréquence des hémorragies chez les patients ayant reçu le bisulfate de clopidogrel avec de l'AAS dans le cadre de l'essai CURE.

Tableau 4 – Fréquence des complications hémorragiques – Essai CURE (% des patients).

Événement	Bisulfate de clopidogrel + AAS* (n = 6259)	PLACEBO + AAS* (n = 6303)	Valeur de p
Hémorragies menaçant le pronostic vital	2,2	1,8	0,13
Mortelles	0,2	0,2	
Chute d'hémoglobine de 5 g/dL	0,9	0,9	
Nécessitant une intervention chirurgicale	0,7	0,7	
AVC hémorragiques	0,1	0,1	
Nécessitant des inotropes	0,5	0,5	
Nécessitant des transfusions (≥ 4 unités)	1,2	1	
Autres hémorragies majeures	1,6	1	0,005
Significativement invalidantes	0,4	0,3	
Hémorragies intraoculaires avec perte de vision importante	0,05	0,03	
Nécessitant 2-3 unités de sang	1,3	0,9	
Hémorragies majeures†	3,7‡	2,7§	0,001
Hémorragies mineures¶	5,1	2,4	< 0,001
Total des événements avec complications hémorragiques	8,5	5	< 0,001

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

† Hémorragies menaçant le pronostic vital et autres hémorragies majeures nécessitant la transfusion de 2 unités de sang ou plus.

‡ 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 100-200 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*) était 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 d'un épisode hémorragique.

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 + AAS et de 5,3 % pour le placebo + 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 + AAS et de 6,3 % pour le placebo + 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 dans les essais comparatifs CAPRIE ou 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 de l'AAS (essai CAPRIE) ou le placebo + AAS (essai CURE).

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

Troubles cardiovasculaires : 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.

Troubles hémorragiques et 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 aplastique, anémie hypochrome.

Troubles de la reproduction chez la femme : ménorragie.

Troubles 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, leucémie.

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 : douleurs abdominales, diarrhée, dyspepsie.

Peu courants : constipation, ulcère duodéal, flatulence, ulcère gastrique, gastrite, nausées, vomissements.

Troubles hémorragiques et 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) était semblable dans les deux groupes (1,3 % dans le groupe traité par le bisulfate de clopidogrel + AAS p/r à 1,1 % dans celui qui recevait un placebo + 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 p/r à 0,6 % chez ceux recevant un placebo et l'AAS et intracrâniennes (0,5 % p/r à 0,7 %, respectivement) sont survenues à une fréquence comparable et peu élevée dans les deux groupes.

ESSAI COMMIT

Comme l'indique le tableau 5, la fréquence globale d'hémorragies intracrâniennes et extracrâniennes graves survenues au cours de l'essai COMMIT a été faible et comparable dans les deux groupes.

Tableau 5 – 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 p
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 mortelles 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 + acide acétylsalicylique (AAS), les taux d’hémorragies graves en fonction de l’âge s’établissaient comme suit : < 60 ans = 0,3 %; ≥ 60 et < 70 ans = 0,7 %; ≥ 70 ans = 0,8 %. Dans le groupe placebo + acide acétylsalicylique (AAS), les taux en fonction de l’âge étaient les suivants : < 60 ans = 0,4 %; ≥ 60 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 % p/r à 4,3 %); il s’agissait surtout d’hémorragies extracrâniennes dans les deux groupes (5,3 % pour bisulfate de clopidogrel + AAS p/r à 3,5 % pour le placebo + l’AAS), et plus particulièrement d’hémorragies gastro-intestinales (3,5 % pour bisulfate de clopidogrel + AAS p/r à 1,8 % pour le placebo + l’AAS). On a aussi observé un excédent d’hémorragies intracrâniennes dans le groupe de traitement par bisulfate de clopidogrel + AAS par comparaison au groupe de traitement par le placebo + l’AAS (1,4 % p/r à 0,8 %, respectivement). Dans le groupe ayant reçu bisulfate de clopidogrel + l’AAS (voir le Tableau 6), on a également relevé un excédent numérique des taux d’hémorragies mortelles et des taux d’AVC hémorragiques (0,8 % pour bisulfate de clopidogrel + AAS p/r à 0,6 % pour le placebo + l’AAS).

Tableau 6 – Nombre et pourcentage de patients ayant présenté des accidents hémorragiques durant l'essai ACTIVE A^c

Hémorragie	N ^{bre} (%) de patients ayant présenté des accidents hémorragiques		Rapport des risques instantanés (%) (IC ₉₅ %)	Valeur de p
	Bisulfate de clopidogrel + ASA (N = 3772)	Placebo + ASA (N = 3782)		
Majeure ^{ab} (surtout extracrânienne)	251 (6,7)	162 (4,3)	1,6 (1,3 à 1,9)	< 0.0001
• Grave ^{ab}	190 (5,0)	122 (3,2)	1,6 (1,3 à 2,0)	< 0.0001
• Mortelle	42 (1,1)	27 (0,7)	1,6 (1,0 à 2,5)	0,0680
• Hémorragie extracrânienne ^{ab}	54 (1,4)	29 (0,8)	1,9 (1,2 à 2,9)	0.0056
Mineure ^d	408 (10,8)	175 (4,6)	2,4 (2,0 à 2,9)	< 0,0001
Toute hémorragie ^b	1014 (26,9)	651 (17,2)	1,7 (1,5 à 1,8)	< 0,0001

^a Tels que documentés.

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

^c Dans le groupe « 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 %.

^d Dans le groupe « 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.

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

8.5 Effets indésirables 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 A acquise, anémie aplastique/pancytopénie; cas d'hémorragies mortelles (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 7 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

Anomalie fonctionnelle hépatique, hépatite, 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 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)).

Syndrome auto-immun anti-insuline pouvant entraîner une hypoglycémie grave, en particulier chez les porteurs du sous-type d'antigène des leucocytes humains HLA-DRA4 (plus fréquent chez les sujets d'origine japonaise).

Troubles musculosquelettiques et osseux

Arthralgie, arthrite, myalgie.

Troubles neurologiques

Altération du goût, agueusie.

Troubles psychiatriques

Confusion, hallucinations.

Troubles des fonctions rénale et urinaire

Créatininémie élevée, glomérulopathie.

Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux

Bronchospasme, pneumonie interstitielle, pneumonie à éosinophile.

Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés

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

Troubles vasculaires

Vascularite.

Troubles de l'appareil reproducteur et des seins

Gynécomastie.

9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

9.1 Interactions médicamenteuses graves

Interactions médicamenteuses graves

- **L'administration concomitante avec du repaglinide ([voir 9.4 Interactions médicament-médicament](#))**

9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses

Médicaments associés à un risque d'hémorragie

Le risque d'hémorragie est accru en raison du potentiel d'effet additif. Par conséquent, la prudence s'impose lorsque des médicaments associés à un risque d'hémorragie sont administrés en concomitance ([voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)).

Interactions relevant du CYP2C19

Le bisulfate de clopidogrel est transformé en métabolite actif en grande partie par le CYP2C19. L'emploi concomitant de médicaments qui inhibent l'activité de cette enzyme entraîne une modification des concentrations plasmatiques du métabolite actif du bisulfate de clopidogrel et modifie donc l'inhibition de l'agrégation plaquettaire ([voir le Tableau 7 ayant trait aux médicaments qui inhibent l'activité de l'isoenzyme CYP2C19; voir aussi 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)).

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 TEVA-CLOPIDOGREL.**

Autres traitements concomitants

Substrats du CYP2C8

Le clopidogrel, a-t-on montré, a fait augmenter l'exposition au repaglinide chez des volontaires en bonne santé (*voir le tableau 7 ci-dessous*). Des études *in vitro* ont montré que la hausse de l'exposition au repaglinide est due à la forte inhibition du CYP2C8 produite par le métabolite glucuronocconjugué du clopidogrel. L'utilisation concomitante du clopidogrel et du repaglinide est contre-indiquée (*voir 2 CONTRE-INDICATIONS*).

En raison du risque d'augmentation des concentrations plasmatiques, l'administration concomitante de clopidogrel et d'autres médicaments qui sont éliminés essentiellement par le CYP2C8 (p. ex. le paclitaxel) commande la prudence.

9.4 Interactions médicament-médicament

Les médicaments apparaissant dans la liste ci-après y figurent soit parce que des comptes rendus ou des études d'interactions médicamenteuses en font état, soit parce qu'il s'agit d'agents dont l'administration concomitante est contre-indiquée en raison de l'importance et de la gravité des interactions auxquelles ils pourraient donner lieu.

Tableau 7 – Interactions médicament-médicament établies ou possibles

Nom propre/Nom habituel	Source de preuve	Effet	Commentaire clinique
AAS	EC	Potentialisation de l'effet de l'AAS sur l'agrégation plaquettaire induite par le collagène	L'AAS (2 × 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 le 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. Chez les patients ayant subi peu auparavant 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

Nom propre/Nom habituel	Source de preuve	Effet	Commentaire clinique
			recours au bisulfate de clopidogrel en monothérapie, mais il a été démontré que l'association médicamenteuse augmente le risque d'hémorragie majeure.
AAS et dipyridamole	EC	Augmentation d'hémorragie majeure	L'utilisation de la trithérapie antiplaquettaire bisulfate de clopidogrel + AAS + dipyridamole pour la prévention secondaire de l'accident vasculaire cérébral chez des patients atteints d'AVC ou d'AIT aigu d'origine non cardio-embolique a entraîné une augmentation des hémorragies majeures. TEVA-CLOPIDOGREL ne doit pas être utilisé, si possible, en association avec l'AAS et le dipyridamole (<i>voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Hématologie</i>).
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.
Inducteurs du CYP2C19 (tels que la rifampine)	T	Augmentation 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 induisent l'activité de cet isoenzyme entraîne une augmentation des concentrations plasmatiques du métabolite actif du clopidogrel. La rifampine est un inducteur puissant du CYP2C19, aussi son emploi entraîne-t-il non seulement une hausse des taux du métabolite actif du clopidogrel mais également une augmentation de l'inhibition plaquettaire, ce qui peut accroître le risque de saignement. Par mesure de précaution, l'utilisation concomitante d'inducteurs puissants du CYP2C19 doit être évitée (<i>voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS</i>)
Inhibiteurs du CYP2C19 (tels que les inhibiteurs de la pompe à protons, l'oméprazole, le pantoprazole)	EC	Diminution des concentrations plasmatiques du métabolite actif du clopidogrel clopidogrel à 300/75mg + 80 mg d'oméprazole: Jour 1 : Métabolite actif : C _{max} : ↓ 46 %, ASC : ↓ 45 %; inhibition de l'agrégation plaquettaire : ↓ 39 %;	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

Nom propre/Nom habituel	Source de preuve	Effet	Commentaire clinique
		<p>Jour 5 :</p> <p>Métabolite :</p> <p>C_{max} : ↓ 42 %;</p> <p>ASC : ↓ 40 %;</p> <p>inhibition de l'agrégation plaquettaire : ↓ 21 %</p> <p>clopidogrel 300/75mg + 80 mg de pantoprazole :</p> <p>Jour 1 :</p> <p>Métabolite actif :</p> <p>C_{max} : ↓ 24 %;</p> <p>ASC : ↓ 20 %;</p> <p>inhibition de l'agrégation plaquettaire : ↓ 15 %;</p> <p>Jour 5 :</p> <p>Active metabolite:</p> <p>C_{max} : ↓ 28 %;</p> <p>ASC : ↓ 14 %;</p> <p>inhibition de l'agrégation plaquettaire : ↓ 11 %</p>	<p>lansoprazole, la cimétidine, la ticlopidine, la fluvoxamine, la fluoxétine, le moclobémide, le felbamate, le chloramphénicol et le kétoconazole.</p>
Anticoagulants injectables (p. ex. héparine)	EC	Aucun effet	<p>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 le bisulfate 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.</p>
AINS	T	<p>↑ des pertes de sang occultes gastro-intestinales (coadministration avec du naproxen)</p>	<p>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 le clopidogrel en concomitance.</p>
Opiïdes (comme la morphine)	EC	<p>Dans une étude publiée, la coadministration de 5 mg morphine par voie intraveineuse avec une dose d'attaque de 600 mg clopidogrel chez les adultes en bonne santé a diminué l'ASC et le C_{max} des</p>	<p>Comme avec les autres inhibiteurs du P2Y12 oraux, la coadministration d'agonistes des opioïdes retarde et réduit l'absorption du clopidogrel, vraisemblablement en raison du ralentissement de la vidange gastrique, entraînant une exposition réduite à ses métabolites. La pertinence clinique est inconnue. Envisager l'utilisation d'un agent antiplaquettaire par voie parentérale chez les patients atteints du syndrome</p>

Nom propre/Nom habituel	Source de preuve	Effet	Commentaire clinique
		métabolites thiol du clopidogrel de 34 %.	coronarien aigu nécessitant l'administration concomitante de morphine ou d'autres agonistes opioïdes.
Anticoagulants oraux (p. ex. warfarine)	T		En raison du risque accru d'hémorragie, la prudence s'impose lors de l'administration concomitante de clopidogrel et de warfarine (<i>voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS</i>).
Repaglinide (substrat du CYP2C8)	EC	L'administration d'une dose unique de 0,25 mg de repaglinide 1 h après l'administration d'une dose d'attaque de 300 mg de clopidogrel, puis 1 h après l'administration d'une dose de 75 mg de clopidogrel à l'état d'équilibre a entraîné une augmentation de l'ASC du repaglinide de 5,1 et 3,9 fois, respectivement.	L'administration concomitante de clopidogrel et de repaglinide est contre-indiquée (<i>voir 2 CONTRE-INDICATIONS</i>).
Rosuvastatine	EC	On a établi que l'administration d'une dose de 300 mg de clopidogrel augmente l'exposition des patients à la rosuvastatine de 2 fois (ASC) et de 1,3 fois (C_{max}). Huit jours après l'administration initiale de clopidogrel (une dose d'attaque de 300 mg suivie d'une dose quotidienne de 75 mg pendant 7 jours), l'exposition à la rosuvastatine augmente de 1,4 fois (ASC), sans effet sur la C_{max} .	La dose de rosuvastatine ne doit pas dépasser 20 mg par jour lorsque ce médicament est utilisé en concomitance avec le clopidogrel.
Inhibiteurs sélectifs du recaptage de la sérotonine (ISRS)	EC	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	EC		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 les 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 : EC = Étude de cas; EC = Essai clinique; T = risque théorique

On n'a observé aucune interaction pharmacodynamique cliniquement significative lors de l'administration du clopidogrel en concomitance avec des antiacides, de l'aténolol, de la cimétidine, de la digoxine, des œstrogènes, de la nifédipine, du phénobarbital et de la théophylline.

Les antiacides n'ont pas modifié le degré d'absorption du clopidogrel.

9.5 Interactions médicament-aliments

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.

9.6 Interactions médicament-plantes médicinales

Aucune interaction n'a été établie entre ce médicament et les produits à base d'herbes médicinales.

9.7 Interactions médicament-épreuves de laboratoire

Il n'existe pas d'interaction connue.

10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE

10.1 Mode d'action

Le rôle des plaquettes dans la physiopathologie de l'athérosclérose et des événements athérotrombotiques est bien connu. L'administration prophylactique de longue durée des antiagrégants plaquettaire s'est avérée bénéfique dans la prévention des accidents ischémiques cérébraux, de l'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 subir 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).

10.2 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 prolonge 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) ou 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 du récepteur de l'ADP.
- *Hémostase* : Après le traitement par le clopidogrel, on a observé une prolongation dose-dépendante du temps de saignement. Cet effet est lié à l'activité antiagrégante, car le clopidogrel ne possède ni activité anticoagulante, ni activité fibrinolytique.
- *Thrombose* : Le clopidogrel empêche la formation de thrombi dans une grande variété de modèles. Ce phénomène cadre avec la capacité du clopidogrel à réduire l'agrégation induite par divers agonistes. Le début d'action et l'intensité de l'effet antithrombotique du clopidogrel sont en étroite corrélation avec ceux 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 plaquettaire et de la libération de facteurs de croissance plaquettaires au site de la lésion vasculaire.

Des études visant à déterminer les propriétés pharmacologiques générales du clopidogrel envers les principaux systèmes et appareils ont été entreprises, notamment envers 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 8 ci-dessous*). Le rapport élevé entre ces doses et les doses antiagrégantes efficaces contre la thrombose ($DE_{50} \sim$ de 1 à 5 mg/kg) indique que le clopidogrel possède une large marge de sécurité.

Tableau 8 – Résumé des principaux effets pharmacodynamiques généraux du clopidogrel

SYSTÈME	ESPÈCE	DOSE (mg/kg)	EFFETS
Nerveux	Souris	250 (orale)	Léger effet analgésique d'origine périphérique (de 20 % à 30 % ^a)

SYSTÈME	ESPÈCE	DOSE (mg/kg)	EFFETS
	Souris	62,5 à 250 (orale)	Légère potentialisation de la narcose induite par les barbituriques (de 15 % à 40 % ^a)
	Rat	125 à 250 (orale)	Légères variations de l'ÉEG (similaires à celles induites par les agents nootropes)
Cardiovasculaire	Chien	(ID ^c) 125 à 250	Diminution du débit cardiaque (de -15 % à 25 % ^b)
Respiratoire	Chien	(ID ^c) 62,5 à 250	Légère augmentation de la fréquence respiratoire (de 5 à 7 cycles/min ^b)
	Cobaye	(ID ^c) 250	Effet antagoniste modéré transitoire sur le bronchospasme induit par la sérotonine
Digestif	Rat	200 (orale)	Diminution (-36 % ^a) 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 intra-duodénale.

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 P2Y₁₂ 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 A₂, laquelle induit 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 deux agents.

Le clopidogrel agit en modifiant de manière irréversible le récepteur plaquettaire de l'ADP. Par conséquent, les plaquettes exposées au clopidogrel sont définitivement affectées et la fonction plaquettaire ne retourne donc à la normale qu'au bout d'un certain temps, dépendamment du taux de renouvellement des plaquettes (environ 7 à 10 jours). 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 qui suivent 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 athérotrombotiques 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.

10.3 Pharmacocinétique

Le tableau ci-dessous présente le principaux paramètres pharmacocinétiques du clopidogrel.

	C_{max}	$t_{1/2}$ (h)	$ASC_{0-\infty}$
Dose unique moyenne	2,2 – 2,5 ng/mL	6 h	2,7 ng•h/L

La pharmacocinétique du clopidogrel a été étudiée 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 ^{14}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 ^{14}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.

Absorption

Le clopidogrel est rapidement absorbé dans l'organisme après l'administration orale d'une dose unique ou de doses répétées de 75 mg par jour. La concentration plasmatique maximale (C_{max}) 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 de 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 deux 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 P_{450} . 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 l'isoenzyme CYP2C19, ainsi que par plusieurs autres isoenzymes du cytochrome P_{450} , 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.

Élimination

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. Le produit marqué se lie de manière covalente aux plaquettes dans une proportion de 2 %, et la demi-vie de l'adduit ainsi formé est 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.

Dans le cadre d'une étude avec permutation, menée chez 40 sujets sains, 10 dans chacun des quatre groupes de métaboliseurs des substrats du 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 9*). 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 9 — Propriétés pharmacocinétiques du métabolite actif et réponse antiplaquettaire selon le type de métaboliseur des substrats de l'isoenzyme CYP2C19 (sujets sains)

	Dose	Ultrarapides (n = 10)	Rapides (n = 10)	Intermédiaires (n = 10)	Lents (n = 10)
ASC _{finale} (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 (ÉT), * 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 six 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 trois 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 et cas particuliers

- **Enfants**
On ne dispose d'aucune donnée dans cette population.
- **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 4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#)). Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les personnes âgées.
- **Sexe**
Lors d'une étude restreinte comparant les effets du clopidogrel chez les hommes et les 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.
- **Origine ethnique**
La prévalence des allèles CYP2C19 entraînant une activité métabolique intermédiaire ou faible du CYP2C19 diffère selon l'origine ethnique ([voir 10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE](#)). 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 deux groupes.
- **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 4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION*).

11 CONSERVATION, STABILITÉ ET MISE AU REBUT

Conserver entre 15 °C et 30 °C, à l'abri de l'humidité.

12 DIRECTIVES PARTICULIÈRES DE MANIPULATION

Aucune.

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

13 RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Substance médicamenteuse

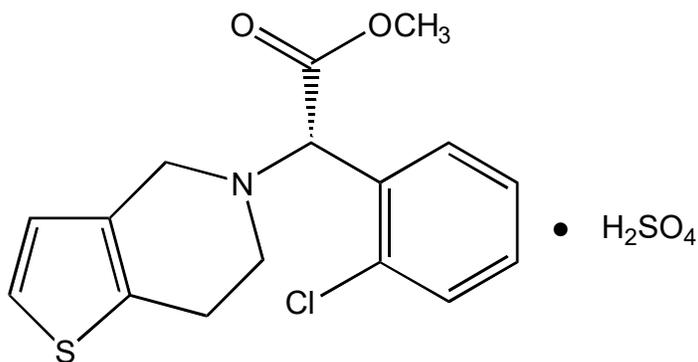
Dénomination commune : Bisulfate de clopidogrel (U.S.A.N.)

Dénomination systématique : Sulfate (1:1) de (+)-(S)- α -(2-chlorophényl)-6,7-dihydrothiéno[3,2-c]pyridine-5(4H)-acétate de méthyle

Formule moléculaire : $C_{16}H_{16}ClNO_2S \cdot H_2SO_4$

Masse moléculaire : 419,9 g / mol

Formule de structure :



Propriétés

physico-chimiques : Le bisulfate de clopidogrel est une poudre de couleur blanche à blanc cassé.

Solubilité :

Le bisulfate de clopidogrel est pratiquement insoluble dans l'eau à pH neutre mais très soluble à pH 1. Il se dissout également très facilement dans le méthanol, beaucoup moins bien dans le chlorure de méthylène et est pratiquement insoluble dans l'éther.

Rotation optique : Environ + 56°

pKa : 4,55

pH et effet sur l'absorption des UV :

À pH 2 : absorbance UV max. = 271 et 278 nm
absorbance UV min. = 259 et 275 nm

À pH 7 : absorbance UV max. = 269 et 276 nm
absorbance UV min. = 266 et 274 nm

À pH 9 : absorbance UV max. = 269 et 276 nm
absorbance UV min. = 266 et 274 nm

Coefficient de partage : Environ 3,9 à pH 7,4 en milieu eau/octanol

Point de fusion : Environ 176,8 °C par calorimétrie différentielle à balayage

14 ESSAIS CLINIQUES

14.1 Essais cliniques par indication

L'innocuité et l'efficacité du bisulfate de clopidogrel dans la prévention des épisodes athérotrombotiques ont été évaluées lors de cinq études à double insu de grande envergure menées chez 88 000 patients : l'étude CAPRIE (*Clopidogrel vs. ASA in Patients at Risk of Ischemic Events*), un essai de comparaison entre le bisulfate de clopidogrel et l'AAS; l'étude CURE (*Clopidogrel in Unstable Angina to Prevent Recurrent Ischemic Events*); l'étude CLARITY-TIMI 28 (*Clopidogrel as Adjunctive Reperfusion Therapy – Thrombolysis in Myocardial Infarction*) et les études COMMIT/CCS-2 (*Clopidogrel and Metoprolol in Myocardial Infarction Trial / Second Chinese Cardiac Study*) et l'étude ACTIVE A (*Atrial Fibrillation Clopidogrel Trial with Irbesartan for Prevention of Vascular Events*), comparant le bisulfate de clopidogrel à un placebo, les deux produits étant administrés en combinaison avec de l'aspirine et un autre traitement standard.

INFARCTUS DU MYOCARDE (IM), ACCIDENT VASCULAIRE 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 deux 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 d'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'athérotrombose 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 an). Ils ont ensuite été suivis pendant une période maximale de 3 ans ou jusqu'à la fin de l'essai, que le traitement ait été interrompu ou non (suivi moyen : 1,9 an).

Tableau 10 — Résumé de la démographie des patients de l'étude CAPRIE, menée chez des patients présentant des risques d'accidents ischémiques

N° d'étude	Méthodologie	Posologie, voie d'administration et durée	Sujets de l'étude (n = nombre)	Âge moyen (intervalle)	Sexe
CAPRIE	Étude internationale randomisée, en double insu portant sur des	Posologie : bisulfate de clopidogrel (75 mg par jour) ou AAS (325 mg par jour); administration par	n = 19 185 bisulfate de clopidogrel : n = 9599;	62 ans (de 21 à 94 ans)	Hommes : 72,4 % Femmes : 27,6 %

	groupes parallèles et comparant le bisulfate de clopidogrel avec l'AAS	voie orale; durée du traitement : jusqu'à 3 ans	AAS : n = 9586		
--	--	---	----------------	--	--

Composite, le critère d'évaluation primaire de cette étude comprenait un nouvel AIC (fatal ou non fatal), un nouvel IM (fatal ou non fatal) ou le décès d'origine vasculaire. Les décès qui n'étaient pas clairement attribués à des causes non vasculaires étaient tous classés comme des décès d'origine vasculaire.

Comme l'illustre le tableau 11, 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 11 — Résumé du nombre d'événements compris dans le critère d'évaluation primaire (paramètre combiné et composants individuels) de l'étude CAPRIE (analyse en intention de traiter)

Analyse primaire des événements				
Patients	Bisulfate de clopidogrel N = 9599	AAS N = 9586	Valeur de <i>p</i>	Réduction du risque relatif (IC 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 %)		
Autres décès d'origine vasculaire	226 (2,35 %)	226 (2,36 %)		
AIC (fatal 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'ÉCG cadrant 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 standard (héparine, inhibiteurs de la glycoprotéine IIb/IIIa, hypolipémiants, 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 deux groupes traités.

Tableau 12 — Sommaire de la démographie des patients pour l'étude CURE portant sur des patients atteints de syndrome coronarien aigu

N° d'étude	Méthodologie	Posologie, voie d'administration et durée	Sujets de l'étude (n)	Âge moyen (intervalle)	Sexe
CURE	Étude internationale randomisée, en double insu portant sur des groupes parallèles et comparant le bisulfate de clopidogrel +AAS avec un placebo +AAS	Posologie : bisulfate de clopidogrel (dose de charge – 300 mg et ensuite 75 mg/jour) ou placebo en plus de l'AAS (75-325 mg/jour); administration par voie orale; durée : 3-12 mois	n = 12 562 bisulfate de clopidogrel n = 6259 AAS : n = 6303	64,2 ans (52,9 - 75,5)	Hommes : 62 % Femmes : 38 %

Le nombre de patients ayant présenté le critère d'évaluation primaire (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 13).

Le nombre de patients ayant présenté le critère d'évaluation coprimaire (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 critère d'évaluation composite (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 13 résume les résultats de l'essai.

Tableau 13 — Fréquence des principaux résultats durant l'étude CURE

Événement	Bisulfate de clopidogrel + AAS* (N = 6259)	Placebo + AAS* (N = 6303)	Réduction du risque absolu %	Risque relatif (IC ₉₅ %)
Critères d'évaluation primaire (décès d'origine cardiovasculaire, IM non fatal, AVC)	582 (9,30 %)	719 (11,41 %)	2,11 %	0,80 (0,72, 0,90) $p = 0,00009$
Critères d'évaluation coprimaire (décès d'origine cardiovasculaire, IM non fatal, AVC, ischémie réfractaire)	1035 (16,54 %)	1187 (18,83 %)	2,29 %	0,86 (0,79, 0,94) $p = 0,00052$
Tous les événements individuels : †				
Décès d'origine cardiovasculaire	318 (5,08 %)	345 (5,47 %)	0,39 %	0,93 (0,79, 1,08)
IM non fatal**	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 le congé de l'hôpital	459 (7,6 %)	461 (7,6 %)	0 %	0,99 (0,87, 1,13)

* D'autres traitements standard ont été utilisés au besoin. Tous les patients ont reçu de l'acide acétylsalicylique (AAS) à raison de 75 à 325 mg par jour (dose 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 décomposition des critères d'évaluation primaire et coprimaires, 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.

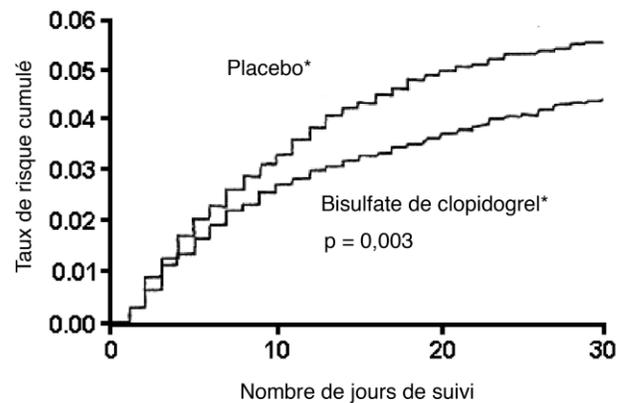
IM : deux des trois critères habituels (douleur thoracique, variations de l'ECG ou des taux d'enzymes/marqueurs cardiaques).

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 une intervention supplémentaire allant du traitement thrombolytique à la revascularisation coronarienne.

Ischémie réfractaire (après la sortie de l'hôpital) : nouvelle hospitalisation pendant au moins 24 heures en raison d'angine de poitrine instable avec variations de l'ÉCG 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 24 premières 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). La fréquence de première survenue d'un composant du critère d'évaluation primaire était significativement plus bas dans le groupe recevant le clopidogrel, tant au cours des 30 jours suivant la randomisation (risque relatif : 0,79; IC₉₅ % : 0,67 à 0,92) qu'entre le jour 30 et la fin de l'essai (risque relatif : 0,82; IC₉₅ % : 0,70 à 0,95).



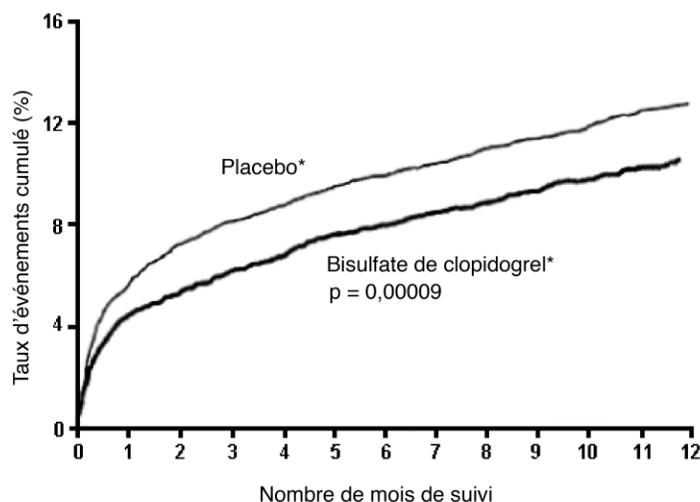
*D'autres traitements standard ont été utilisés au besoin.

Tous les patients ont reçu de l'AAS à raison de 75 à 325 mg/jour (dose moyenne = 160 mg).

NOMBRE DE PATIENTS À RISQUE

Placebo	6303	6108	5998	5957
Clopidogrel	6259	6103	6035	5984

Figure 1. Taux de risque cumulé de la première issue primaire (décès d'origine cardiovasculaire, infarctus du myocarde non fatal ou AVC) pendant les 30 premiers jours qui ont suivi la randomisation dans l'étude 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/jour (dose moyenne = 160 mg).

NOMBRE DE PATIENTS À RISQUE

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

Figure 2. Décès cardiovasculaires, infarctus du myocarde ou accidents vasculaires cérébraux durant les 12 mois de suivi de l'étude CURE.

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 14 — Événements secondaires chez les patients hospitalisés – Étude CURE

	Bisulfate de clopidogrel + AAS* (N = 6259)	Placebo + AAS* (N = 6303)	Réduction du risque absolu	Risque relatif (IC ₉₅ %)
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'ÉCG d'origine ischémique, alors que le patient reçoit un traitement médical optimal, et nécessitant une intervention supplémentaire allant du traitement thrombolytique à la revascularisation coronarienne, mais aucune intervention urgente.

* D'autres traitements standard ont été utilisés selon le cas. Tous les patients ont reçu de l'AAS à raison de 75 à 325 mg par jour (dose moyenne = 160 mg; dose 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

Pour des patients ayant subi un infarctus du myocarde aigu avec sus-décalage du segment ST, l'innocuité et l'efficacité du clopidogrel ont été évaluées lors de deux études randomisées, à double insu, contrôlées par placebo : CLARITY et COMMIT.

L'essai CLARITY, randomisé, à double insu et contrôlé par placebo, 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'acide acétylsalicylique (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 15 — Résumé des données démographiques de l'essai CLARITY réalisé chez des patients présentant un IM avec sus-décalage du segment ST

N° d'étude	Méthodologie	Posologie, voie d'administration et durée	Sujets de l'étude (n)	Âge moyen (intervalle)	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 1 ^{er} 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	n = 3491 Bisulfate de clopidogrel : n = 1752 AAS : n = 1739	57,4 ans (18-79 ans)	80,3 % d'hommes 19,7 % de femmes

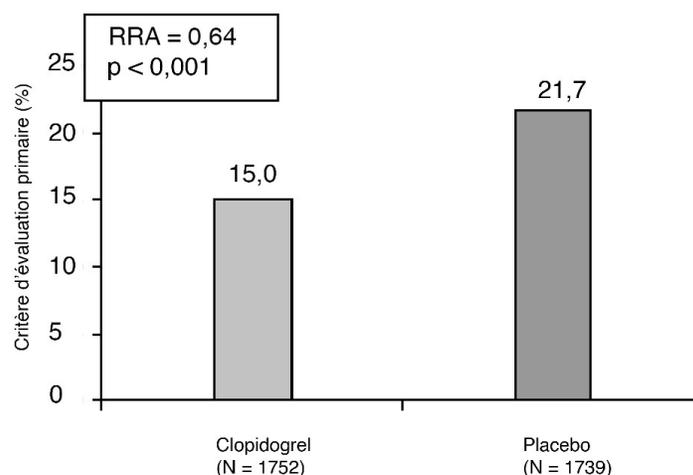
N° d'étude	Méthodologie	Posologie, voie d'administration et durée	Sujets de l'étude (n)	Âge moyen (intervalle)	Sexe
		inclusivement, au 8 ^e jour de traitement ou à la sortie de l'hôpital, selon la première occurrence.			

Le paramètre principal combinait la survenue d'une nouvelle occlusion artérielle (définie par un débit sanguin de grade 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, avant le 8^e jour ou avant 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 critère d'évaluation primaire composite 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 approché de 36 % en faveur du traitement par le bisulfate de clopidogrel (IC₉₅ % : 0,53-0,76; p < 0,001), comme le montre la figure 3 ci-dessous.



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

Figure 3. Fréquence de survenue d'un composant du critère d'évaluation primaire composite lors de l'essai CLARITY.

Les avantages du bisulfate de clopidogrel quant au critère d'évaluation primaire ont été observés dans l'ensemble des sous-groupes de patients, classés selon l'âge et le sexe, le siège de l'infarctus, l'utilisation d'héparine ou de l'un ou l'autre type d'agent fibrinolytique.

Tableau 16 — Composants du critère d'évaluation primaire (nouvelle occlusion artérielle observée à l'angiographie réalisée avant la sortie de l'hôpital, décès ou récurrence d'IM avant l'angiographie, le 8^e jour ou la sortie de l'hôpital, selon la première occurrence) de l'essai CLARITY (analyse en intention de traiter)

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

Patients ayant présenté l'événement n (%)	44 (2,5 %)	62 (3,6 %)	(0,47, 1,04)	
---	------------	------------	--------------	--

^a En association avec de l'AAS et l'agent fibrinolytique administré initialement.

Les critères d'évaluation secondaires sont présentés au tableau ci-dessous :

Tableau 17 — Critères d'évaluation secondaires de l'essai CLARITY (analyse en intention de traiter)

Critère d'évaluation secondaire	Clopidogrel 300/75 mg ^a	Placebo ^a	Valeur de <i>p</i>	Variation moyenne	IC ₉₅ %
Résolution du segment ST observée à l'ÉCG 180 minutes après l'administration de la 1 ^{re} dose du médicament à l'étude (moyenne ajustée)	N = 1068 53,0	N = 1021 55,1	0,223 ^b	-2,11	-5,50-1,28
Critère d'évaluation secondaire	Clopidogrel 300/75 mg	Placebo	Valeur de <i>p</i>	Risque relatif approché	IC ₉₅ %
Patients ayant présenté une occlusion artérielle à l'angiographie réalisée avant la sortie de l'hôpital (nombre et pourcentage)	N = 1640 192 (11,7 %)	N = 1634 301 (18,4 %)	< 0,001 ^b	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 ^c	N = 1752 145 (8,3 %)	N = 1739 162 (9,3 %)	0,274 ^b	0,88	0,69-1,11

^a En association avec de l'AAS et l'agent fibrinolytique administré initialement.

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

^c 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 placebos, selon un plan factoriel 2 × 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 de l'ÉCG (sus-décalage 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'acide acétylsalicylique (AAS) (162 mg/jour), pendant 28 jours ou jusqu'à leur sortie de l'hôpital, selon la première occurrence.

Tableau 18 — Résumé des données démographiques de l'essai COMMIT réalisé chez des patients présentant un IM avec sus-décalage du segment ST

N° d'étude	Méthodologie	Posologie, voie d'administration et durée	Sujets de l'étude (N)	Âge moyen (intervalle)	Sexe
CCS-2/ COMMIT	Essai international, à double insu, avec randomisation et témoins placebos, selon un plan factoriel 2 × 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 (15-100)	Hommes : 72,2 % Femmes : 27,8 %

Les critères d'évaluation coprimaires 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.

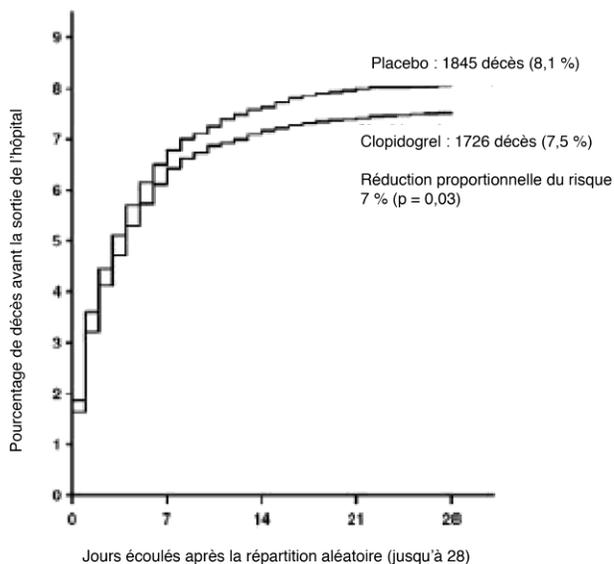
Parmi les participants à l'essai, 27,8 % étaient des femmes, 58,4 % étaient âgés de 60 ans ou plus (26 % avaient 70 ans ou plus) et 54,5 % recevaient un traitement fibrinolytique. Comme l'illustrent le tableau 19 et les figures 4 et 5 ci-dessous, le bisulfate de clopidogrel a permis de réduire de façon 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 19 — Événements survenus lors de l'essai COMMIT

Événement	Bisulfate de clopidogrel (+ acide acétylsalicylique) (N = 22 961)	Placebo (+ acide acétylsalicylique) (N = 22 891)	Risque relatif approché (IC ₉₅ %)	Valeur de p
Critère d'évaluation composite (décès, IM ou AVC)	2121 (9,2 %)	2310 (10,1 %)	0,91(0,86, 0,97)	0,002
Décès	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

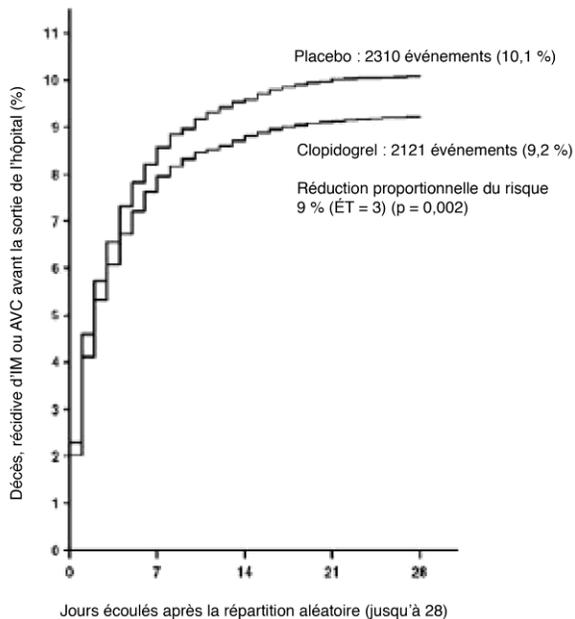
*La différence entre les données du critère d'évaluation composite et la somme des décès, des IM non mortels et des AVC non mortels s'explique par le fait que 9 patients (2 recevant le clopidogrel et 7 témoins placebos) ont présenté à la fois un AVC et un IM non mortels.

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



* Tous les patients traités recevaient de l'acide acétylsalicylique (AAS).

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



* Tous les patients traités recevaient de l'acide acétylsalicylique (AAS).

Figure 5. Fréquence cumulative des composants du critère d'évaluation composite (récidive d'IM, AVC ou décès) lors de l'essai COMMIT*.

Comme le montre la figure 6, les avantages du bisulfate de clopidogrel quant au critère d'évaluation composite 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.

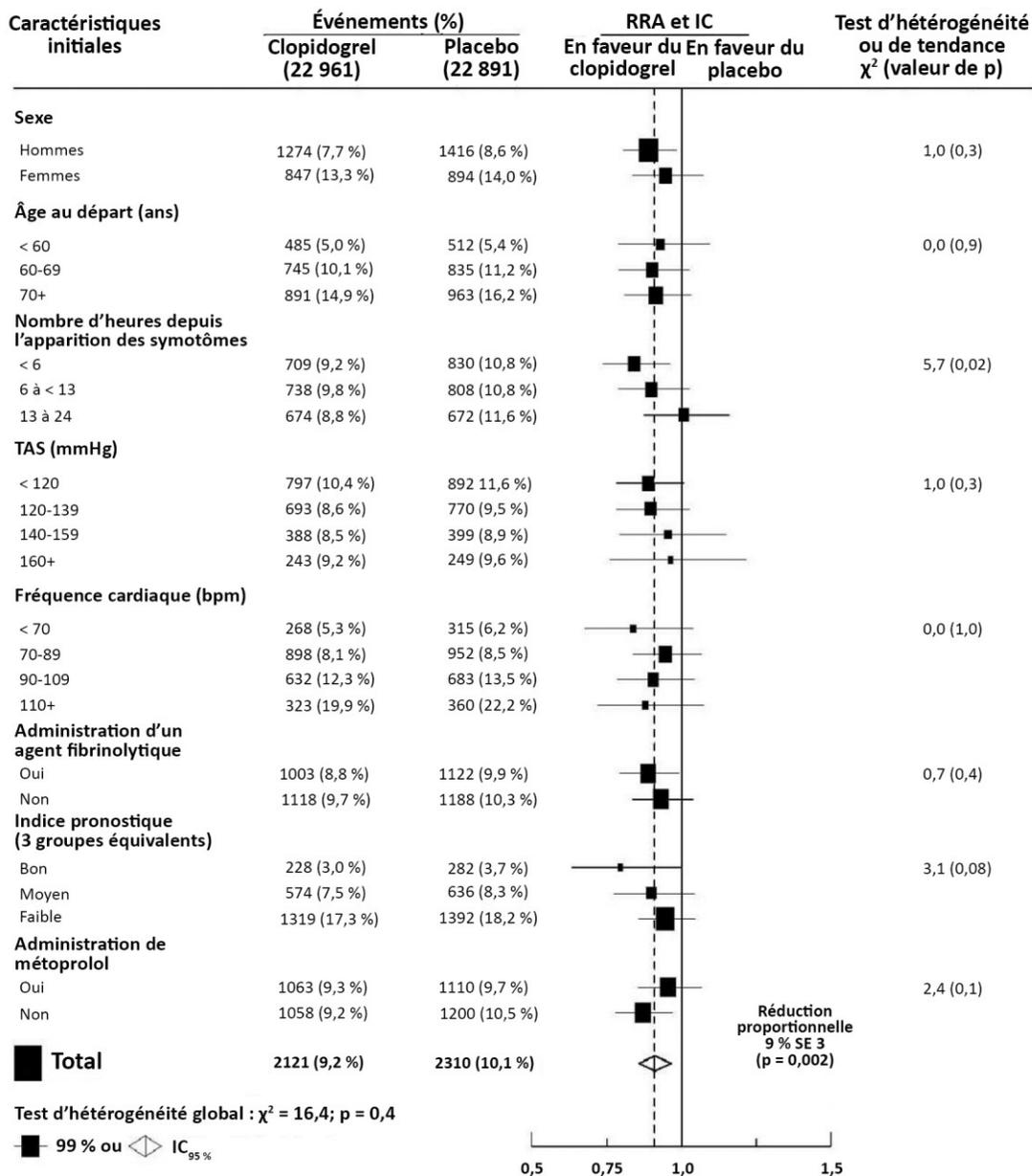


Figure 6. Effets proportionnels de l'ajout de bisulfate de clopidogrel à l'acide acétylsalicylique (AAS) sur le critère d'évaluation primaire composite selon les caractéristiques initiales et les sous-groupes de traitements concomitants lors de l'essai COMMIT.

FIBRILLATION AURICULAIRE

ESSAI ACTIVE A

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

N° de l'essai	Méthodologie	Posologie, voie d'administration et durée du traitement	Sujets (n)	Âge moyen (tranche)	Sexe
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 à 75 mg/jour + AAS : n = 3772; Placebo + AAS : n = 3782	71,0 ans (de 25 à 102)	Hommes : 58 % Femmes : 42 %

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 du 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 deux 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 CHADS₂ 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 21, 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 RNI, risque hémorragique spécifique et traitement par un antagoniste de la vitamine K jugé inapproprié selon l'évaluation du médecin.

Tableau 21 — Facteurs ayant influencé la décision d'admettre les patients à l'essai ACTIVE A

Regroupement par facteur ^a	Clopidogrel + AAS (N = 3772)	Placebo + AAS (N = 3782)	Tous (N = 7554)
Risque hémorragique spécifique	870 (23,1 %)	861 (22,8 %)	1731 (22,9 %)
Incapacité de satisfaire aux exigences de la surveillance du RNI	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 %)

^a 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 RNI*. 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 RNI.

La population à l'étude était composée essentiellement de patients de race blanche (73,1 %), et 41,8 % des participantes 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 atteint le critère d'évaluation 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 + AAS, et de 924 (24,4 %) dans le groupe placebo + AAS (*voir le tableau 22*).

Tableau 22 — Résumé de la fréquence 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 (%) (IC à 95 %)	Valeur de <i>p</i>
	Bisulfate de clopidogrel + AAS (N = 3772)	Placebo + AAS (N = 3782)		
IM/AVC/embolie systémique hors SNC/décès d'origine vasculaire ^a	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)		

^a 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 + AAS et de 7,6 % pour le placebo + 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; la fréquence 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 23 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 % p/r à 9,1 %; réduction du risque relatif de 32,4 %; IC de 95 % : de 20,2 % à 42,7 %) (Tableau 23). 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 23).

Le risque d'AVC de quelque gravité que ce soit (non invalidant, invalidant ou mortel) a été réduit par l'emploi du 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 à 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 23 — Résumé de la fréquence 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 à 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

La fréquence annuelle des AVC était de 2,4 % pour le bisulfate de clopidogrel + AAS et de 3,3 % pour le placebo + AAS.

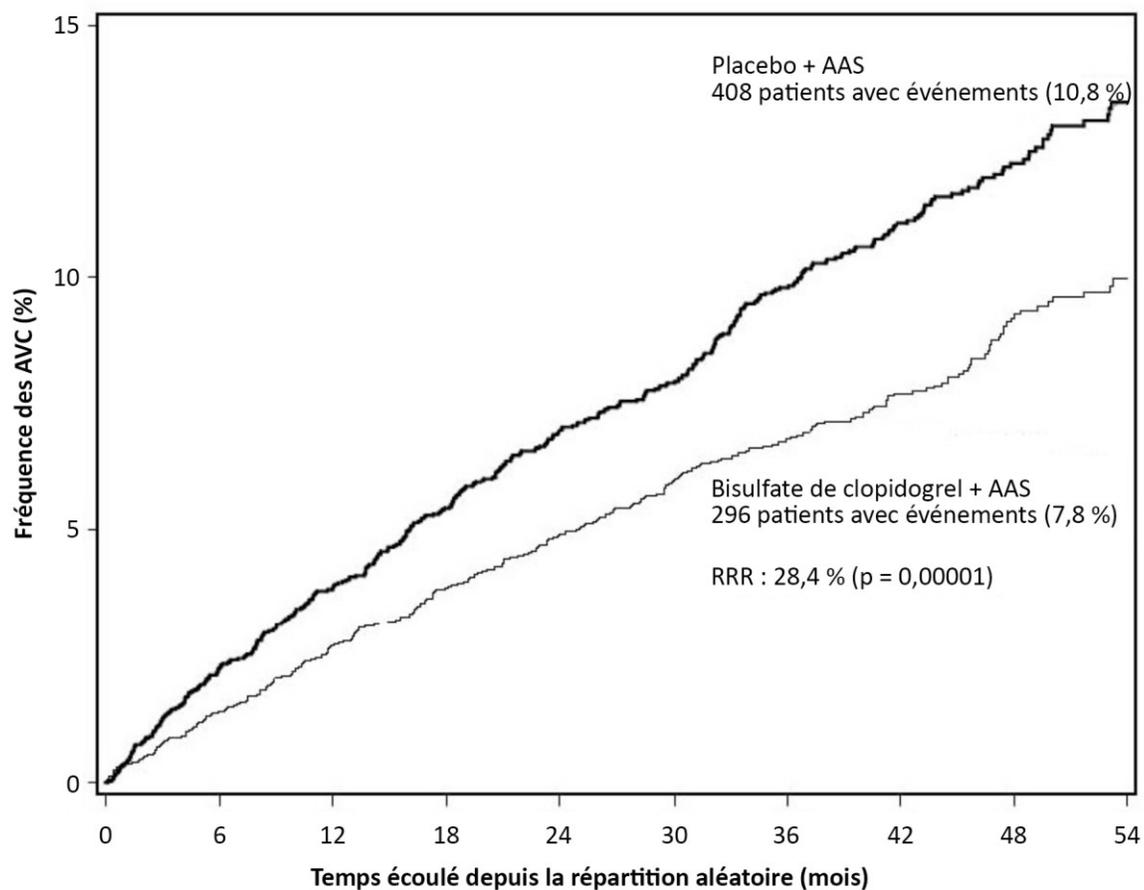
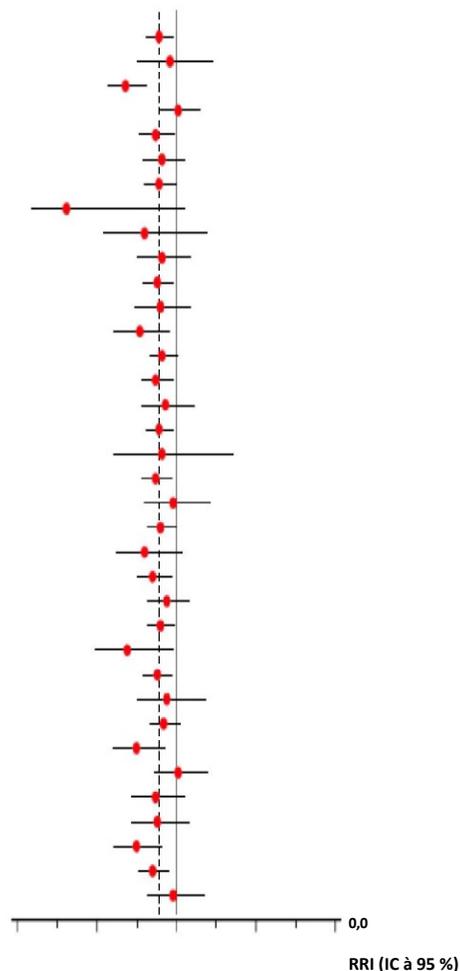


Figure 7. Fréquence des AVC au fil du temps (événements documentés comme faisant partie du paramètre d'évaluation secondaire).

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.

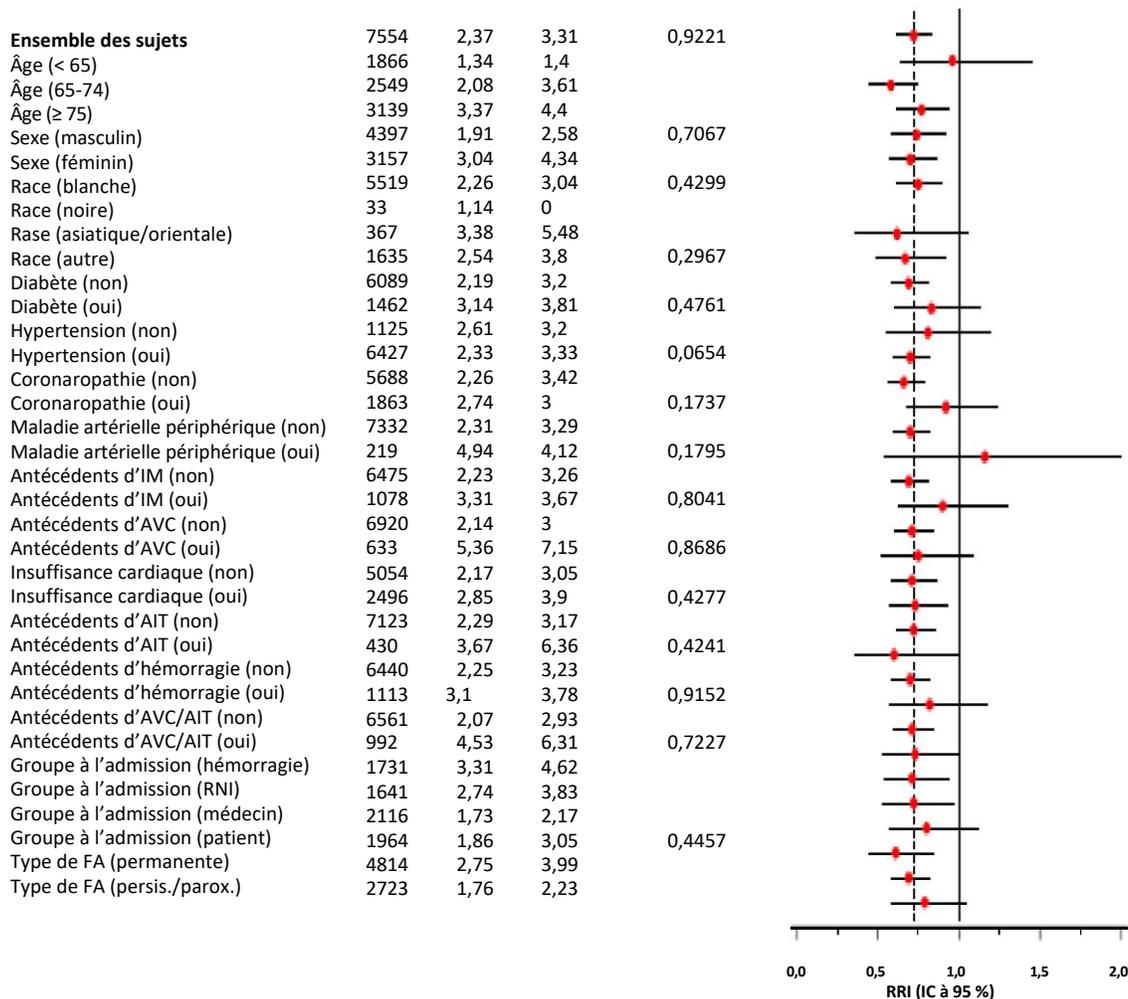
Sous-groupe	N	Clopidogrel + AAS	Placebo + AAS	Valeur de p (int)	Avantage Clopidogrel + AAS	Avantage placebo + AAS
Ensemble des sujets	7554	6,75	7,61			
Âge (< 65)	1866	3,7	3,87	0,2482		
Âge (65-74)	2549	5,04	7,39			
Âge (≥ 75)	3139	10,57	10,44			
Sexe (masculin)	4397	6,32	7,24	0,6975		
Sexe (féminin)	3157	7,38	8,13			
Race (blanche)	5519	6,3	7,06	0,8763		
Race (noire)	33	7,97	20,23			
Race (asiatique/orientale)	367	7,05	8,75			
Race (autre)	1635	8,31	9,16			
Diabète (non)	6089	6,34	7,19	0,8803		
Diabète (oui)	1462	8,51	9,49			
Hypertension (non)	1125	7,49	9,78	0,1684		
Hypertension (oui)	6427	6,62	7,25			
Coronaropathie (non)	5688	6,25	7,16	0,5504		
Coronaropathie (oui)	1863	8,37	9			
Maladie artérielle périphérique (non)	7332	6,54	7,36	0,8515		
Maladie artérielle périphérique (oui)	219	16,06	17,4			
Antécédents d'IM (non)	6475	6,11	7,02	0,3202		
Antécédents d'IM (oui)	1078	11,09	11,34			
Antécédents d'AVC (non)	6920	6,38	7,06	0,3944		
Antécédents d'AVC (oui)	633	11,51	14,37			
Insuffisance cardiaque (non)	5054	5,11	6,02	0,2904		
Insuffisance cardiaque (oui)	2496	10,5	11,18			
Antécédents d'AIT (non)	7123	6,63	7,36	0,1143		
Antécédents d'AIT (oui)	430	8,67	12,92			
Antécédents d'hémorragie (non)	6440	6,45	7,36	0,5574		
Antécédents d'hémorragie (oui)	1113	8,58	9,08			
Antécédents d'AVC/AIT (non)	6561	6,3	6,87	0,0905		
Antécédents d'AVC/AIT (oui)	992	9,99	13,43			
Groupe à l'admission (hémorragie)	1731	10,77	10,63	0,1480		
Groupe à l'admission (RNI)	1641	7,42	8,57			
Groupe à l'admission (médecin)	2116	4,99	5,67			
Groupe à l'admission (patient)	1964	4,9	6,57			
Type de FA (permanente)	4814	7,84	9,21	0,1982		
Type de FA (persis./parox.)	2723	4,98	5,08			



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 RNI*. 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 RNI.

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.

Sous-groupe	N	Bisulfate de clopidogrel	Placebo	Avantage Bisulfate de clopidogrel + AAS	Avantage placebo + AAS
-------------	---	--------------------------	---------	---	------------------------



* 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 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 RNI*. 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 RNI.

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.

14.3 Études de biodisponibilité comparatives

Le tableau ci-après présente une comparaison des paramètres pharmacocinétiques de deux types de comprimés de bisulfate de clopidogrel à 75 mg — Teva-Clopidogrel (Teva Canada Limitée) et Plavix^{MC} (Bristol-Myers Squibb/Sanofi-Synthelabo Canada Inc.) — mesurés dans le cadre d'une étude de biodisponibilité croisée à simple insu comprenant deux traitements administrés selon deux séquences en deux périodes au cours desquelles 113 adultes à jeun en bonne santé (39 hommes et 74 femmes) ont reçu, après répartition aléatoire, une dose unique des médicaments.

RÉSUMÉ DES DONNÉES DE BIODISPONIBILITÉ COMPARATIVES

Clopidogrel (1 x 75 mg) Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (% CV)				
Paramètre	Produit testé ¹	Produit de référence ²	Rapport des moyennes géométriques (%)	IC ₉₀ %
ASC _T (pg•h/mL)	1238,3 2031,7(136)	1204,0 1961,2 (150)	102,8	95,7-110,5
ASC _I (pg•h/mL)	1343,7 2228,3 (130)	1300,7 2171,2 (146)	103,3	95,4-111,9
C _{max} (pg/mL)	821,2 1316,3 (131)	794,4 1388,5 (165)	103,4	94,9-112,6
t _{max} ³ (h)	0,67 (36)	0,80 (41)		
t _{1/2} ³ (h)	5,48 (60)	5,49 (67)		

¹ Comprimés Teva-Clopidogrel (clopidogrel sous forme de bisulfate de clopidogrel) de 75 mg (Teva Canada Limitée, Canada).

² Comprimés Plavix^{MC} (clopidogrel sous forme de bisulfate de clopidogrel) de 75 mg (Bristol-Myers Squibb/Sanofi-Synthelabo Canada Inc.).

³ Exprimé sous forme de moyenne arithmétique (% CV) uniquement.

Le tableau ci-après présente une comparaison des paramètres pharmacocinétiques de deux types de comprimés de bisulfate de clopidogrel à 300 mg — Teva-Clopidogrel (Teva Canada Limitée) et Plavix[®] (Bristol-Myers Squibb Canada) — mesurés dans le cadre d'une étude de biodisponibilité croisée à simple insu comprenant deux traitements administrés selon deux séquences en deux périodes au cours desquelles 73 hommes et femmes adultes à jeun et en bonne santé ont reçu, après répartition aléatoire, une dose unique des médicaments.

RÉSUMÉ DES DONNÉES DE BIODISPONIBILITÉ COMPARATIVES

Clopidogrel (1 x 300 mg) Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (% CV)				
Paramètre	Produit testé ¹	Produit de référence ²	Rapport des moyennes géométriques (%)	IC ₉₀ %
ASC _T (ng•h/mL)	6,75 28,00 (498)	6,25 23,84 (478)	108,2	101,2-115,6
ASC _I (ng+h/mL)	7,53 ³ 32,9832 (473)	6,88 ⁴ 26,89 (469)	109,4 ⁵	102,0-117,2
C _{max} (ng/mL)	3,26 17,47 (538)	3,14 15,21 (543)	103,8	95,6-112,6
t _{max} ⁶ (h)	1,05 (60)	1,19 (77)		
t _{1/2} ⁶ (h)	6,39 ³ (84)	5,02 ⁴ (75)		

¹ Comprimés Teva-Clopidogrel (clopidogrel sous forme de bisulfate de clopidogrel) de 300 mg (Teva Canada Ltée).

² Comprimés Plavix® (clopidogrel sous forme de bisulfate de clopidogrel) de 300 mg (Bristol-Myers Squibb Canada).

³ N = 63 sujets

⁴ N = 64 sujets

⁵ N = 58 sujets

⁶ Exprimé sous forme de moyenne arithmétique (% CV) uniquement.

15 MICROBIOLOGIE

Sans objet.

16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE

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 (≥ 1500 mg/kg chez les rongeurs et ≥ 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 2603 mg/kg chez les mâles et d'environ 2379 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 2420 mg/kg chez les mâles et

d'environ 1910 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/m²). Le clopidogrel administré à des rates en lactation 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.

17 MONOGRAPHIE AYANT SERVI DE RÉFÉRENCE

Monographie de Plavix® (comprimés de clopidogrel de 75 mg), Numéro de contrôle de la présentation : 264401, sanofi-aventis Canada Inc., 20 octobre 2022.

RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT, À L'INTENTION DES PATIENTS

VEUILLEZ LIRE LE PRÉSENT DOCUMENT POUR UNE UTILISATION SÉCURITAIRE ET EFFICACE DE VOTRE MÉDICAMENT

PrTEVA-CLOPIDOGREL

Comprimés de clopidogrel

Veillez lire le présent dépliant attentivement avant de commencer à prendre **TEVA-CLOPIDOGREL**, puis chaque fois que vous faites renouveler votre ordonnance. Comme il ne s'agit que d'un résumé, ce dépliant ne contient pas tous les renseignements au sujet de ce médicament. Discutez de votre maladie et de son traitement avec votre professionnel de la santé, et demandez-lui s'il existe de nouveaux renseignements sur **TEVA-CLOPIDOGREL**.

À quoi TEVA-CLOPIDOGREL sert-il?

- TEVA-CLOPIDOGREL est utilisé chez les adultes pour aider à prévenir la formation de caillots sanguins et à réduire le risque de troubles causés par des caillots sanguins (tels qu'AVC, angine instable [douleur thoracique au repos], crise cardiaque ou artériopathie périphérique [douleur dans les jambes lors de la marche ou au repos]).
- TEVA-CLOPIDOGREL est également employé chez les adultes qui souffrent de fibrillation auriculaire (battements cardiaques irréguliers) et qui ne peuvent pas prendre un certain type de médicaments appelés anticoagulants oraux.

Comment TEVA-CLOPIDOGREL agit-il?

TEVA-CLOPIDOGREL fait partie d'un groupe de médicaments connus sous le nom d'« antiagrégants plaquettaires ». Les plaquettes sont de très petites cellules sanguines qui s'agglutinent les unes aux autres lors de la coagulation du sang. Les antiagrégants plaquettaires tels que TEVA-CLOPIDOGREL aident à prévenir cette agglutination et réduisent le risque de formation de caillots dans le sang.

Quels sont les ingrédients de TEVA-CLOPIDOGREL?

Ingrédient médicamenteux : Bisulfate de clopidogrel

Ingrédients non médicamenteux : Cellulose microcristalline, crospovidone, huile végétale hydrogénée, hydroxypropylcellulose, lactose monohydraté et laurylsulfate de sodium. La pellicule d'enrobage peut contenir les ingrédients non médicamenteux suivants : AD&C bleu n° 2, AD&C jaune n° 6, AD&C rouge n° 40, dioxyde de titane, hydroxypropylméthylcellulose, lactose monohydraté, oxyde de fer jaune, oxyde de fer rouge, polydextrose, polyéthylène glycol et triacétine.

TEVA-CLOPIDOGREL est offert dans les formes pharmaceutiques suivantes :

Comprimés de 75 mg et 300 mg

Vous ne devez pas prendre TEVA-CLOPIDOGREL si :

- vous êtes au bisulfate de clopidogrel ou à tout autre ingrédient des comprimés;
- vous prenez du repaglinide, un médicament servant à abaisser la glycémie;
- vous souffrez d'une affection susceptible de causer des saignements, par exemple un ulcère d'estomac;
- vous avez des problèmes hépatiques (foie).

Avant de prendre TEVA-CLOPIDOGREL, consultez votre professionnel de la santé. Cela vous permettra d'en faire bon usage et d'éviter certains effets secondaires. Informez-le de tous vos problèmes de santé, en particulier si :

- vous souffrez d'un trouble médical causant des hémorragies, par exemple un ulcère d'estomac, d'un trouble sanguin qui vous prédispose à des hémorragies ou si vous avez tendance à saigner pendant plus de 10 minutes alors que vous ne prenez aucun médicament.
- vous prenez d'autres médicaments tels que :
 - acide acétylsalicylique (AAS);
 - des médicaments pour réduire ou prévenir la coagulation sanguine comme la warfarine, l'héparine, l'abciximab, l'éptifibatide, tirofiban et dipyridamole;
 - des antidépresseurs oraux (ISRS ou inhibiteurs sélectifs du recaptage de la sérotonine) 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.
 - les médicaments utilisés pour le traitement des ulcères d'estomac et de l'acidité gastrique (tels que l'oméprazole);
 - la rifampine, un antibiotique utilisé pour le traitement des infections graves;
 - la rosuvastatine, un médicament utilisé pour abaisser les taux de cholestérol.
- vous avez des problèmes de reins;
- vous êtes enceinte, vous êtes devenue enceinte pendant le traitement par TEVA-CLOPIDOGREL;
- vous allaitez un enfant;
- vous avez récemment subi une intervention chirurgicale (y compris dentaire) ou vous allez en subir une bientôt. Votre professionnel de la santé pourrait alors vous demander de ne pas prendre TEVA-CLOPIDOGREL pendant 5 à 7 jours avant l'intervention.
- vous avez des allergies à des médicaments, y compris le prasugrel ou la ticlopidine;
- vous êtes intolérant au lactose ou souffrez de l'une des rares maladies héréditaires suivantes :
 - Intolérance au galactose
 - Déficit en lactase de Lapp

- Malabsorption du glucose-galactose
car le lactose constitue l'un des ingrédients non médicinaux de TEVA-CLOPIDOGREL.

Autres mises en garde pertinentes

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

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

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

Analyses sanguines : Surveillance et test

Si vous prenez certains médicaments, il est possible que votre professionnel de la santé veuille faire des analyses de sang, afin de suivre vos progrès. Il est important que vous passiez ces tests de sang.

Informez votre professionnel de la santé de tous les médicaments que vous prenez, qu'il s'agisse de produits d'ordonnance ou en vente libre, de vitamines, de minéraux, de suppléments naturels ou encore de produits de médecine douce.

Interactions médicamenteuses importantes

- **Repaglinide, utilisé pour abaisser la glycémie.**

Les produits ci-dessous pourraient interagir avec TEVA-CLOPIDOGREL:

- l'aspirine (AAS), qui sert à traiter la douleur, la fièvre et l'inflammation;
- les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), qui servent à traiter les troubles des muscles ou des articulations de nature douloureuse et/ou inflammatoire;
- les opioïdes, utilisés pour soulager les douleurs intenses. Lorsque vous êtes traité par TEVA-CLOPIDOGREL, vous devez en informer votre professionnel de la santé avant de vous prescrire un opioïde.
- les inhibiteurs sélectifs du recaptage de la sérotonine (ISRS), comme la fluvoxamine et la fluoxétine qui servent à traiter la dépression;
- des médicaments pour réduire ou prévenir la coagulation sanguine comme l'héparine, la warfarine, l'abciximab, l'eptifibatide, le tirofiban et le dipyridamole;
- les antiacides, tels que l'oméprazole, qui servent à traiter l'indigestion ou les brûlures d'estomac;

- le paclitaxel, qui sert à traiter de nombreux types de cancer;
- la rifampine, un antibiotique utilisé pour le traitement des infections graves;
- la rosuvastatine, un médicament utilisé pour abaisser les taux de cholestérol.

Utilisation de TEVA-CLOPIDOGREL

TEVA-CLOPIDOGREL peut être pris avec ou sans aliments. Il est important de prendre le médicament régulièrement, à la même heure chaque jour.

Ce médicament a été prescrit pour votre usage personnel. Ne le partagez pas avec une autre personne. TEVA-CLOPIDOGREL devrait être pris à long terme, sous la surveillance d'un médecin.

Posologie habituelle chez l'adulte :

Prenez 1 comprimé TEVA-CLOPIDOGREL de 75 mg par jour, par voie orale.

Si vous avez eu de l'angine de poitrine instable (douleur à la poitrine au repos) ou une crise cardiaque, vous pouvez prendre une dose d'attaque unique de 300 mg, suivie de 1 comprimé de 75 mg chaque jour.

Si vous êtes atteint de fibrillation auriculaire (battements cardiaques irréguliers), la posologie habituelle consiste à prendre un comprimé de 75 mg de TEVA-CLOPIDOGREL par jour ainsi que de l'AAS à raison de 75 mg à 100 mg une fois par jour.

Surdosage

Si vous pensez que vous-même ou une personne dont vous vous occupez avez pris une dose trop élevée de TEVA-CLOPIDOGREL, communiquez immédiatement avec votre professionnel de la santé, le service d'urgence d'un hôpital ou le centre antipoison de votre région, même en l'absence de symptômes.

Dose oubliée

Si vous oubliez de prendre une dose de TEVA-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 TEVA-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.

Effets secondaires possibles de TEVA-CLOPIDOGREL

La liste qui suit ne contient que quelques-uns des effets secondaires possibles de TEVA-CLOPIDOGREL. Si vous ressentez un effet secondaire qui n’y figure pas, communiquez avec votre médecin.

Les effets secondaires possibles sont les suivants :

- douleur articulaire ou musculaire;
- douleur abdominale, diarrhée, indigestion (brûlures d’estomac);
- nausées, vomissements, constipation, perte du goût, altération du goût;
- étourdissements, maux de tête;
- picotements dans les bras et/ou les jambes;
- éruption cutanée, démangeaisons;
- ecchymoses (bleus);
- gonflement des tissus mammaires chez les hommes.

Si vous vous coupez ou si vous vous blessez, il vous 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 professionnel de la santé sans tarder.

TEVA-CLOPIDOGREL peut causer des résultats anormaux lors d’analyses de sang. Votre professionnel de la santé décidera donc du moment opportun pour les faire et il en interprétera les résultats.

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme/Effet	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez de prendre le médicament et obtenez des soins médicaux d’urgence
	Dans les cas graves seulement	Dans tous les cas	
FRÉQUENT			
Saignement de nez	√		
Troubles hémorragiques : Présence de sang dans les selles, l’urine ou les yeux, vomissement de sang, crachement de sang, éruption cutanée tachetée de mauve			√
Réaction allergique : Éruption cutanée, urticaire, gonflement du visage, des lèvres et de la gorge, difficulté à avaler ou à respirer			√
PEU FRÉQUENT			
Fièvre, signes d’infection, fatigue extrême			√

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme/Effet	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez de prendre le médicament et obtenez des soins médicaux d'urgence
	Dans les cas graves seulement	Dans tous les cas	
Troubles du foie : Signes de troubles hépatiques, jaunissement de la peau ou des yeux, urine foncée, douleur abdominale, nausées, vomissements, perte d'appétit			√
Hémorragie cérébrale : Mal de tête intense soudain, faiblesse, perte de la parole ou de la vue, confusion, nausées, vomissements, convulsions, perte de conscience			√
TRÈS RARE			
Pneumonie à éosinophiles : Toux, fièvre, difficultés à respirer et sueurs nocturnes		√	
Syndrome de Kounis : une combinaison de symptômes et de signes de réaction allergique et de crise cardiaque ou d'angine instable, accompagnée de douleur thoracique, d'essoufflement, de faiblesse, de nausée, de vomissements, d'évanouissement, de démangeaisons, d'urticaire, de transpiration excessive soudaine, d'une pâleur inhabituelle, de palpitations, d'hypotension (pression sanguine basse) ou d'un rythme cardiaque ralenti.			√
FRÉQUENCE INCONNUE			
Hypoglycémie : Transpiration, tremblements, étourdissement, mal de tête et vue brouillée.		√	

Si vous éprouvez un symptôme ou un effet secondaire qui ne figure pas dans cette liste ou qui devient gênant au point de vous empêcher de vaquer à vos occupations quotidiennes, parlez-en à votre professionnel de la santé.

Signalement des effets indésirables

Vous pouvez déclarer les effets secondaires soupçonnés associés avec l'utilisation d'un produit de santé de l'une des deux façons suivantes :

- en visitant le site Web consacré à la déclaration des effets indésirables (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada/declaration-effets-indesirables.html>) pour savoir comment faire une déclaration en ligne, par courrier ou par télécopieur; ou
- en composant sans frais le 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.

Conservation

Conservez les comprimés TEVA-CLOPIDOGREL entre 15 °C et 30 °C, à l'abri de l'humidité. Gardez-les hors de la portée et de la vue des enfants. Ne les laissez pas près d'un radiateur, sur le rebord d'une fenêtre ou dans un endroit humide. Laissez les comprimés dans leur emballage jusqu'au moment de les prendre.

Pour de plus amples renseignements au sujet de TEVA-CLOPIDOGREL :

- Communiquez avec votre professionnel de la santé.
- Consultez la monographie complète de ce produit, rédigée à l'intention des professionnels de la santé et comprenant le présent feuillet de renseignements pour le consommateur, en visitant le site Web de Santé Canada (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/base-donnees-produits-pharmaceutiques.html>) ou celui du fabricant (www.tevacanada.com), en composant le 1-800-268-4127, poste 3, ou en écrivant à druginfo@tevacanada.com.

Le présent dépliant a été rédigé par Teva Canada Limitée, Toronto (Ontario) M1B 2K9.

Dernière révision : 12 janvier 2023