

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

Pr **ACT CLOPIDOGREL**

Comprimés de clopidogrel, USP

75 mg, Clopidogrel (sous forme de bisulfate de clopidogrel), destinés à la voie orale

Inhibiteur de l'agrégation plaquettaire

Teva Canada Limitée
30 Novopharm Court
Toronto (ON)
M1B 2K9
Canada
www.tevanada.com

Date d'autorisation initiale :
Le 13 août 2015

Date de révision :
Le 28 février 2023

Numéro de contrôle de la présentation : 271388

MODIFICATIONS MAJEURES APPORTÉES RÉCEMMENT À L'ÉTIQUETTE

7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Système endocrinien et métabolisme	02/2023
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Hématologie	02/2023

TABLE DES MATIÈRES

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

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ	4
1 INDICATIONS	4
1.1 Enfants.....	4
1.2 Personnes âgées.....	4
2 CONTRE-INDICATIONS	4
4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION	5
4.2 Dose 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	7
7.1 Cas particuliers	11
7.1.1 Grossesse.....	11
7.1.2 Allaitement	11
7.1.3 Enfants.....	12
8 EFFETS INDÉSIRABLES	12
8.1 Aperçu des effets indésirables	12
8.2 Effets indésirables observés au cours des essais cliniques	13
8.5 Effets indésirables signalés après la commercialisation du produit	21
9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	22
9.1 Interaction médicamenteuses importantes.....	22
9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses	22
9.4 Interactions médicament-médicament	23
9.5 Interactions médicament-aliments	28
9.6 Interactions médicament-plantes médicinales.....	28
9.7 Interactions médicament-épreuves de laboratoire	29
10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE	29
10.1 Mode d'action	29
10.2 Pharmacodynamie	29
10.3 Pharmacocinétique	31
11 CONSERVATION, STABILITÉ ET MISE AU REBUT	36
12 DIRECTIVES PARTICULIÈRES DE MANIPULATION	36
PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES	37

13	RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES	37
14	ESSAIS CLINIQUES	38
14.1	Essais cliniques, par indication	38
14.3	Études de biodisponibilité comparatives	50
15	MICROBIOLOGIE	51
16	TOXICOLOGIE NON CLINIQUE	51
	TOXICOLOGIE	51
17	MONOGRAPHIE AYANT SERVI DE RÉFÉRENCE	53
	RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT, À L'INTENTION DES PATIENTS	54

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

1 INDICATIONS

ACT CLOPIDOGREL (bisulfate de clopidogrel) est indiqué :

- pour la prévention secondaire des événements athérombotiques (infarctus du myocarde, AVC et décès d'origine vasculaire) chez les patients atteints d'athérosclérose attestée par un AVC, un infarctus du myocarde ou une maladie artérielle périphérique établie;
- en association avec de 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 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.

1.1 Enfants

Enfants (< 18 ans) : L'innocuité et l'efficacité d'ACT CLOPIDOGREL n'ayant pas été établies chez les enfants, Santé Canada n'a pas autorisé d'indication d'emploi dans cette population ([voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)).

1.2 Personnes âgées

Aucune différence n'a été observée entre les volontaires âgés (≥ 75 ans) et de jeunes sujets en bonne santé quant à ce qui a trait à l'agrégation plaquettaire et au temps de saignement ([voir 10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE](#)).

2 CONTRE-INDICATIONS

Le bisulfate de clopidogrel est contre-indiqué chez :

- les patients qui présentent une 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](#) de la présente monographie.
- les patients qui présentent une hémorragie active telle qu'un ulcère gastroduodéal ou une hémorragie intracrânienne.
- les patients qui présentent un trouble hépatique grave ou un ictère cholestatique.
- les patients qui prennent du repaglinide (*voir* [9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES](#)).

4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

4.2 Dose recommandée et ajustement posologique

Infarctus de myocarde, AVC ou maladie artérielle périphérique établie

La dose recommandée d'ACT CLOPIDOGREL est de 75 mg, 1 fois par jour, à long terme, avec ou sans aliments.

Syndrome coronarien aigu

Chez les patients présentant un syndrome coronarien aigu sans sus-décalage du segment ST (angine de poitrine instable/infarctus du myocarde sans onde Q), le traitement par ACT CLOPIDOGREL devrait s'amorcer avec une dose d'attaque de 300 mg et se poursuivre à long terme avec une dose de 75 mg, 1 fois par jour, en association avec de l'AAS (de 80 mg à 325 mg par jour; *voir* [14 ESSAIS CLINIQUES](#)).

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

Pharmacogénétique

Une faible activité métabolique du CYP2C19 a été associée à une diminution de la réponse antiplaquettaire au clopidogrel. Bien que la réponse antiplaquettaire des métaboliseurs lents en bonne santé soit plus élevée en cas d'administration de doses élevées, aucun schéma

posologique approprié pour cette population de patients n'a 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 d'ACT CLOPIDOGREL au moment indiqué, il doit la prendre dès que possible. Cependant, s'il est presque temps de prendre la dose suivante, il doit omettre la dose oubliée et continuer de prendre le médicament selon l'horaire habituel. Il ne doit pas prendre 2 doses à la fois.

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'une inversion rapide des effets du bisulfate de clopidogrel est nécessaire, une transfusion de plaquettes peut être utilisée afin de contrer les effets pharmacologiques du médicament.

Pour connaître les mesures à prendre en cas de surdosage présumé, communiquez avec le centre antipoison de votre 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, 75 mg	Corps du comprimé : Cellulose microcristalline, huile végétale hydrogénée, hydroxypropylcellulose faiblement substitué, mannitol, oxyde de fer rouge et polyéthylèneglycol Enrobage : Dioxyde de titane, hypromellose, lactose, oxyde de fer rouge et polyéthylèneglycol

Les comprimés ACT CLOPIDOGREL se présentent sous forme de comprimés pelliculés roses, ronds et biconvexes, portant l'inscription « CP » d'un côté et «  » de l'autre.

Les comprimés ACT CLOPIDOGREL sont offerts dans des flacons de PEHD contenant 500 comprimés.

7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Conduite d'un véhicule et utilisation de machines

Aucun effet sur l'aptitude à conduire un véhicule ni sur les performances psychométriques n'a été observé à la suite de l'administration de clopidogrel.

Système endocrinien et métabolisme

Isoenzyme 2C19 du cytochrome P₄₅₀ (CYP2C19)

Le bisulfate de clopidogrel est un promédicament qui doit subir une transformation par l'isoenzyme hépatique CYP2C19 pour former son métabolite actif, un dérivé thiol. La fonction de cette isoenzyme est susceptible d'être altérée, soit par inhibition directe par d'autres

médicaments, soit sous l'influence de variants génétiques dysfonctionnels qui réduisent l'activité enzymatique et, de ce fait, l'efficacité du bisulfate de clopidogrel.

Il serait plausible que l'utilisation de médicaments qui induisent l'activité du CYP2C19 entraînent une augmentation de la concentration du métabolite actif du clopidogrel, ce qui pourrait potentialiser le risque de saignement. On recommande donc, par mesure de prudence, d'éviter l'utilisation concomitante d'inducteurs puissants du CYP2C19 (voir [9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES](#)).

Pharmacogénétique – Métaboliseurs lents des substrats du CYP2C19

Chez les métaboliseurs lents des substrats du CYP2C19, la formation du métabolite actif du clopidogrel est moindre, si bien que l'administration de bisulfate de clopidogrel aux doses recommandées a un effet plus modeste sur la fonction plaquettaire. Le taux d'événements cardiovasculaires peut être plus élevé chez les victimes d'un syndrome coronarien aigu (ou chez les patients qui subissent une intervention coronarienne percutanée) qui sont des métaboliseurs lents des substrats du CYP2C19 que chez ceux chez qui l'activité de cette enzyme est normale. On doit envisager l'administration d'un autre traitement ou le recours à une stratégie thérapeutique différente chez les patients connus pour être des métaboliseurs lents des substrats du CYP2C19 (voir [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#) et [10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE](#)).

Emploi concomitant de clopidogrel et d'inhibiteurs de la pompe à protons (IPP)

L'oméprazole, un inhibiteur modéré du CYP2C19, réduit l'activité pharmacologique du bisulfate de clopidogrel. On doit éviter d'employer le bisulfate de clopidogrel en concomitance avec des inhibiteurs puissants ou modérés du CYP2C19. On doit envisager l'utilisation d'un autre antiacide doté d'une activité inhibitrice moins marquée à l'endroit du CYP2C19, ou encore le recours à d'autres stratégies thérapeutiques. Le pantoprazole, un faible inhibiteur du CYP2C19, a moins d'effet que l'oméprazole sur l'activité pharmacologique du bisulfate de clopidogrel (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), le bisulfate de clopidogrel ne devrait pas être administré à des patients qui présentent des lésions ayant tendance à saigner. Lors de l'essai CURE, la fréquence des hémorragies gastro-intestinales majeures a été de 1,3 % (bisulfate de clopidogrel + AAS) p/r à 0,7 % (placebo + AAS).

Chez les patients traités par le bisulfate de clopidogrel, il faut 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 lui prescrire du bisulfate de clopidogrel. Il faut faire preuve de prudence lorsque le bisulfate de clopidogrel est utilisé chez les patients qui courent un risque plus élevé d'hémorragie en raison d'un traumatisme récent, d'une chirurgie ou d'un autre état pathologique ainsi que chez ceux qui reçoivent de l'acide acétylsalicylique, de l'héparine, des inhibiteurs de la glycoprotéine IIb/IIIa, des anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), 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 (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 bisulfate de 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 prennent 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 AIT ou un accident vasculaire cérébral et présentant un risque élevé d'événements ischémiques récurrents, il n'a pas été démontré que l'emploi d'AAS et de bisulfate de clopidogrel en association est plus efficace que le recours au clopidogrel seul, 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.

Lorsque les effets pharmacologiques du bisulfate de clopidogrel doivent être contrés rapidement, une transfusion de plaquettes peut être utilisée pour y parvenir.

De rares cas de purpura thrombocytopénique thrombotique (PTT) ont été signalés après l'utilisation du 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 par 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 céphaline activée (TCA) 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 le clopidogrel doit être interrompu.

Fonctions hépatique/biliaire/pancréatique

L'expérience avec le bisulfate de 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 le bisulfate de 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 le clopidogrel pendant 18 mois en moyenne. Les effets indésirables ont été plus fréquents dans cette population que chez le reste des patients de l'essai et plus fréquents dans le groupe recevant le clopidogrel ($N = 168$) que dans le groupe recevant l'AAS ($N = 176$) (trouble hémorragique : $N = 17$ p/r à $N = 14$; éruption cutanée : $N = 11$ vs $N = 6$; diarrhée : $N = 8$ p/r à $N = 3$, respectivement).

Système immunitaire

Réactivité croisée entre les thiényridines

Étant donné qu'une réactivité croisée a été rapportée entre les diverses thiényridines, il faut vérifier si le patient a des antécédents d'hypersensibilité à une autre thiényridine (comme par exemple à la ticlopidine ou au prasugrel) (*voir* [8 EFFETS INDÉSIRABLES](#)). Les thiényridines peuvent provoquer des réactions allergiques légères à graves comprenant l'éruption cutanée et l'œdème de Quincke ou des réactions hématologiques telles que la thrombocytopénie et la

neutropénie. Les patients qui ont présenté une réaction allergique antérieure et/ou une réaction hématologique à une thiényridine donnée peuvent courir un risque accru de subir la même réaction ou une réaction différente à une autre thiényridine. Il est recommandé de surveiller les signes de réactivité croisée.

Sensibilité au lactose

Le bisulfate de 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 chirurgie non urgente, on doit envisager d'interrompre le traitement par le bisulfate de clopidogrel 5 à 7 jours avant l'intervention, afin que l'effet du médicament ait 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, le bisulfate de 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 pouvant atteindre 500 mg/kg/jour et 300 mg/kg/jour, respectivement. Elles n'ont révélé ni baisse de la fertilité, ni effet indésirable sur le fœtus dû au clopidogrel. Comme les études sur la reproduction chez l'animal ne permettent pas toujours de prévoir la réponse chez l'humain, le bisulfate de clopidogrel ne devrait pas être administré à des femmes enceintes, à moins que ses bienfaits possibles ne l'emportent sur les risques pour le fœtus.

7.1.2 Allaitement

Le clopidogrel administré à des rates allaitantes a entraîné un léger retard de développement chez la progéniture. Les études menées chez le rat montrent aussi que le clopidogrel et/ou ses métabolites sont excrétés dans le lait. On ignore si ce médicament est excrété dans le lait maternel (*voir* [16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE, Tératogénicité et altération de la fertilité](#)). Comme de nombreux médicaments sont excrétés dans le lait maternel chez l'humain et parce

qu'ils peuvent avoir des effets indésirables graves chez le nourrisson, on doit décider s'il faut cesser l'allaitement ou mettre fin à l'administration du médicament, en tenant compte de l'importance du médicament pour une femme qui allaite (*voir* [2 CONTRE-INDICATIONS](#)).

7.1.3 Enfants

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

Dans un essai avec randomisation et contrôlé par placebo (CLARINET) mené auprès de 906 nouveau-nés et nourrissons atteints de cardiopathie congénitale cyanogène palliée à l'aide d'une anastomose systémo-pulmonaire, l'administration de clopidogrel n'a été associée à aucun bienfait sur le plan clinique.

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

Les effets indésirables les plus fréquents ($\geq 1\%$) liés à l'utilisation du bisulfate de clopidogrel (associé ou non à de l'AAS) au cours des essais comparatifs 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 comparatifs réalisés, ont été les troubles hémorragiques et les troubles de la coagulation, y compris les hémorragies gastro-intestinales, les ulcères hémorragiques et l'hémothorax.

Troubles sanguins : Agranulocytose ou granulocytopénie, anémie aplasique, neutropénie et thrombocytopénie.

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

Affections de la peau : Éruptions cutanées et éruptions bulleuses.

Lors de l'essai CAPRIE, la fréquence globale d'abandon du traitement à l'étude en raison d'effets indésirables s'est révélée comparable dans les 2 groupes (bisulfate de clopidogrel, 11,9 % et AAS, 11,9 %). Dans l'essai CURE, l'abandon du traitement à l'étude a atteint 5,8 % chez les patients qui recevaient le bisulfate de clopidogrel en association avec de l'AAS et 3,9 % chez ceux qui recevaient un placebo avec de l'AAS. Lors de l'essai CLARITY, la fréquence globale

d'abandon du traitement à l'étude a été plus élevée chez les témoins placebo (8,6 %) que chez les patients traités par le clopidogrel (6,9 %). Par ailleurs, dans l'essai COMMIT, la fréquence globale d'abandon s'est révélée comparable dans les 2 groupes (clopidogrel, 2,4 % et placebo, 2,2 %).

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 peuvent être 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. Dans le cadre de l'essai COMMIT, environ 58 % des patients traités par le bisulfate de clopidogrel étaient âgés de 60 ans ou plus, et parmi eux, 26 % avaient au moins 70 ans.

ESSAI CAPRIE

À quelques exceptions près (*voir le [tableau 2](#)*), la tolérabilité globale du bisulfate de clopidogrel a été similaire dans toutes les tranches d'âge, sans égard au sexe et à la race. Chez les femmes, cependant, la fréquence des troubles hémorragiques a été légèrement plus élevée dans le groupe traité par le clopidogrel (11,36 % p/r à 9,88 %).

Effets indésirables d'importance clinique

Les effets indésirables d'importance clinique observés au cours de l'essai CAPRIE figurent ci-dessous.

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

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

Chez deux des 9 599 patients ayant reçu du clopidogrel et chez aucun des 9 586 patients ayant reçu de l'AAS le taux de neutrophiles était égal à zéro. Bien que le risque de myélotoxicité semble assez faible avec le clopidogrel, cette possibilité doit être envisagée quand un patient prenant du clopidogrel présente de la fièvre ou d'autres signes d'infection.

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

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

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

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

Le [tableau 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 étaient 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
Douleurs	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		
Tout effet indésirable	27,1	29,8
Douleur abdominale	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		
Infection des voies urinaires	3,1	3,5
Hémorragies ou saignements		
Épistaxis	2,9	2,5
Hématome	1,6	1,5
Hémorragie gastro-intestinale	2,0	2,7*
- nécessitant une hospitalisation	0,7	1,1

Effet indésirable	Bisulfate de clopidogrel n= 9599 (%)	AAS n= 9586 (%)
Purpura (surtout 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		
Tout effet indésirable	15,8	13,1
Prurit	3,3*	1,6
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 de 1 catégorie.

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

Le [tableau 3](#) montre la proportion de patients ayant interrompu le traitement par le médicament à l'étude en raison d'effets indésirables lors de l'essai CAPRIE.

Tableau 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
Indigestions/nausées/vomissements	1,9	2,41*
Tout trouble hémorragique	1,2	1,37
Hémorragie intracrânienne	0,21	0,33
Hémorragie gastro-intestinale	0,52	0,93*
Anomalie de la fonction hépatique	0,23	0,29

* Statistiquement significatif ; $p < 0,05$

ESSAI CURE

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

Événement	BISULFATE DE CLOPIDOGREL+ AAS* (N = 6259)	PLACEBO + AAS* (N = 6303)	Valeur de p
Hémorragie menaçant le pronostic vital	2,2	1,8	0,13
Mortelle	0,2	0,2	
Chute d’hémoglobine de 5 g/dL	0,9	0,9	
Nécessitant une intervention chirurgicale	0,7	0,7	
AVC hémorragique	0,1	0,1	
Nécessitant des inotropes	0,5	0,5	
Nécessitant des transfusions (≥ 4 unités)	1,2	1	
Autre hémorragie majeure	1,6	1	0,005

Événement	BISULFATE DE CLOPIDOGREL+ AAS* (N = 6259)	PLACEBO + AAS* (N = 6303)	Valeur de p
Significativement invalidante	0,4	0,3	
Hémorragie intra-oculaire avec perte de vision importante	0,05	0,03	
Nécessitant 2 ou 3 unités de sang	1,3	0,9	
Hémorragie majeure [†]	3,7 [‡]	2,7 [§]	0,001
Hémorragie mineure [¶]	5,1	2,4	<0,001
Total des événements avec complications hémorragiques	8,5	5	<0,001

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

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

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

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

Le nombre de patients ayant présenté une hémorragie correspondant aux critères d'hémorragie grave établis lors de l'essai TIMI (*Thrombolysis in Myocardial Infarction*) a été de 68 (1,09 %) dans le groupe traité par le clopidogrel et de 73 (1,16 %) dans le groupe placebo (risque relatif : 0,94; $p = 0,70$). Le nombre de patients ayant présenté une hémorragie correspondant aux critères d'hémorragie grave ou menaçant le pronostic vital établis lors de l'essai GUST (*Global Utilization of Streptokinase and Tissue Plasminogen Activator for Occluded Coronary Arteries*) a été de 78 dans le groupe traité par le clopidogrel et de 70 dans le groupe placebo (risque relatif : 1,12; $p = 0,48$). Certains patients ont eu plus qu'un épisode d'hémorragie.

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

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

Ci-dessous figurent d'autres effets indésirables éventuellement graves et pouvant être d'intérêt clinique, mais rarement signalés (fréquence < 1 %) chez les patients traités par le bisulfate de clopidogrel lors des essais comparatifs CAPRIE et CURE, sans égard à leur relation avec ce

médicament. En général, la fréquence de ces effets était semblable à celle observée chez les patients ayant reçu l'AAS (essai CAPRIE) ou le placebo + l'AAS (essai CURE).

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

Trouble cardiovasculaire : œdème généralisé.

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

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

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

Anomalies érythrocytaires : anémie aplasique, anémie hypochrome.

Trouble de la reproduction chez la femme : ménorragie.

Trouble de la fonction respiratoire : hémothorax.

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

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

Anomalies leucocytaires et troubles du système réticulo-endothélial : agranulocytose, granulocytopenie, 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 : dyspepsie, douleur abdominale, diarrhée, dyspepsie

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

Dysfonctions plaquettaires et troubles de la coagulation :

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

Très rare : purpura thrombocytopénique thrombotique (PTT)

Affections de la peau et de ses annexes :

Peu courants : éruptions cutanées, prurit

Anomalies leucocytaires et troubles du système réticulo-endothélial :

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

ESSAI CLARITY

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

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

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

Hépatite, anomalie fonctionnelle hépatique, insuffisance hépatique aiguë

Troubles du système immunitaire :

Réactions anaphylactoïdes, maladie sérique.

Réaction d'hypersensibilité médicamenteuse croisée entre les thiényopyridines (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 :

Glomérulopathie, créatininémie élevée

Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux :

Bronchospasme, pneumonie interstitielle, pneumonie à éosinophile

Troubles cutanés et sous-cutanés :

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

Troubles vasculaires :

Vascularite

Troubles de l'appareil reproducteur et des seins :

Gynécomastie.

9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

9.1 Interaction médicamenteuses importantes

Interactions médicamenteuses importantes

- **Traitement concomitant par le repaglinide (voir [9.4 Interactions médicament-médicament](#))**

9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses

Médicaments associés à un risque de saignement

Un effet additif peut éventuellement entraîner une augmentation du risque de saignement. Il

convient donc de faire preuve de prudence lors de l'administration concomitante de médicaments associés à un risque de saignement (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 *Inhibiteurs du CYP2C19 dans le [tableau 6](#)*).

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 de chacun des patients avant d'utiliser le bisulfate de clopidogrel.**

Autres traitements concomitants

Substrats du CYP2C8

Il a été montré que le clopidogrel entraîne une augmentation de l'exposition au repaglinide chez des volontaires sains (voir le [tableau 6](#) ci-dessous). Des études *in vitro* ont montré que l'augmentation de l'exposition au repaglinide est causée par une forte inhibition du CYP2C8 par le métabolite glucuronidé du clopidogrel. L'administration concomitante de clopidogrel et de repaglinide est contre-indiquée (voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#)).

En raison du risque d'augmentation des concentrations plasmatiques du clopidogrel et de médicaments éliminés principalement par la voie métabolique du CYP2C8 (p. ex. le paclitaxel), leur administration concomitante doit être effectuée avec prudence.

9.4 Interactions médicament-médicament

Les médicaments apparaissant dans le tableau 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 6 – Interactions médicament-médicament établies ou possibles

Nom propre / Nom courant	Source de preuve	Effet	Commentaire
--------------------------	------------------	-------	-------------

Nom propre / Nom courant	Source de preuve	Effet	Commentaire
AAS	EC	Potentialisation de l'effet de l'AAS sur l'agrégation plaquettaire induite par le collagène	<p>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 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.</p> <p>Chez les patients ayant peu auparavant subi un accident ischémique transitoire ou un accident vasculaire cérébral et présentant un risque élevé d'événements ischémiques récurrents, il n'a pas été démontré que l'emploi d'AAS et de bisulfate de clopidogrel en association est plus efficace que le recours au bisulfate de clopidogrel en monothérapie, mais il a été démontré que l'association médicamenteuse augmente le risque d'hémorragie majeure.</p>
AAS et dipyridamole	EC	Augmentation d'hémorragie majeure	<p>L'utilisation de la trithérapie antiplaquettaire 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. Le clopidogrel ne doit pas être utilisé, si possible, en association avec l'AAS et le dipyridamole (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Hématologie).</p>
Inhibiteurs de la glycoprotéine IIb/IIIa	T		<p>Étant donné la possibilité d'une interaction pharmacodynamique, la prudence s'impose lorsqu'on emploie ces médicaments en concomitance avec le clopidogrel.</p>

Nom propre / Nom courant	Source de preuve	Effet	Commentaire
Inducteurs du CYP2C19 (p. ex. rifampine)	T	Augmentation des concentrations plasmatiques du métabolite actif du clopidogrel	<p>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.</p> <p>La rifampine produit une induction marquée du CYP2C19, ce qui entraîne une augmentation des concentrations du métabolite actif du clopidogrel et de l'inhibition plaquettaire qui risque, en particulier, de potentialiser le risque de saignement. On recommande donc, par mesure de prudence, d'éviter l'utilisation concomitante d'inducteurs puissants du CYP2C19 (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).</p>

Nom propre / Nom courant	Source de preuve	Effet	Commentaire
Inhibiteurs du CYP2C19 (p. ex. les inhibiteurs de la pompe à protons, tels l'oméprazole et le pantoprazole)	EC	<p>Diminution des concentrations plasmatiques du métabolite actif du clopidogrel</p> <p>clopidogrel 300/75 mg + 80 mg d'oméprazole :</p> <p>Jour 1 :</p> <p>Métabolite actif :</p> <p>↓ 46 % C_{max} ↓ 45 % ASC ↓ 39 % Inhibition plaquettaire</p> <p>Jour 5 :</p> <p>Métabolite actif :</p> <p>↓ 42 % C_{max} ↓ 40 % ASC ↓ 21 % Inhibition plaquettaire</p> <p>clopidogrel 300/75 mg + 80 mg de pantoprazole :</p> <p>Jour 1 :</p> <p>Métabolite actif :</p> <p>↓ 24 % C_{max} ↓ 20 % ASC ↓ 15 % Inhibition plaquettaire</p> <p>Jour 5 :</p> <p>Métabolite actif :</p> <p>↓ 28 % C_{max} ↓ 14 % ASC ↓ 11 % Inhibition plaquettaire</p>	<p>Étant donné que le clopidogrel est transformé en métabolite actif en grande partie par le CYP2C19, on pourrait s'attendre à ce que l'emploi de médicaments qui inhibent l'activité de cet 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.</p> <p>Les inhibiteurs de l'isoenzyme CYP2C19 comprennent entre autres l'oméprazole, l'ésooméprazole, le lansoprazole, la cimétidine, la ticlopidine, la fluvoxamine, la fluoxétine, le moclobémide, le felbamate, le chloramphénicol et le kétoconazole.</p>

Nom propre / Nom courant	Source de preuve	Effet	Commentaire
Anticoagulants injectables (p. ex. l'héparine)	EC	Aucun effet	À l'état d'équilibre, le clopidogrel n'a pas modifié l'effet de l'héparine sur la coagulation lors d'un essai clinique réalisé chez des volontaires en bonne santé. L'administration concomitante d'héparine n'a entraîné aucun effet sur l'inhibition de l'agrégation plaquettaire induite par 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.
AINS	T	↑ des pertes de sang occulte gastro-intestinales (coadministration avec le naproxène)	L'administration concomitante avec un AINS est associée à un risque potentiellement accru d'hémorragie gastro-intestinale. La prudence s'impose lorsqu'on emploie un AINS et le clopidogrel en concomitance.
Opioides (comme la morphine)	EC	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 métabolites thiol du clopidogrel de 34 %.	Comme avec les autres inhibiteurs du P2Y12 oraux, la coadministration d'agonistes des opioides 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 coronarien aigu nécessitant l'administration concomitante de morphine ou d'autres agonistes opioides.
Anticoagulants oraux (p. ex. la warfarine)	T		En raison du risque accru d'hémorragie, la prudence s'impose lors de l'administration concomitante de clopidogrel et de warfarine (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).
Repaglinide (un substrat du CYP2C8)	EC	Une dose unique de repaglinide à 0,25 mg, administrée 1 h après une dose d'attaque de clopidogrel à 300 mg, puis 1 h après une dose de clopidogrel à 75 mg à l'état d'équilibre, a entraîné une ↑ de l'ASC du repaglinide par 5,1 et 3,9 fois, respectivement	L'administration concomitante de clopidogrel et de repaglinide est contre-indiquée (voir 2 CONTRE-INDICATIONS).

Nom propre / Nom courant	Source de preuve	Effet	Commentaire
Rosuvastatine	EC	L'administration d'une dose de 300 mg de clopidogrel fait doubler l'exposition à la rosuvastatine (ASC), en même temps que la C _{max} augmente par un facteur de 1,3. Huit jours après le début du traitement par le clopidogrel (dose d'attaque de 300 mg suivie de 75 mg par jour pendant 7 jours), l'ASC (exposition) de la rosuvastatine accusait une hausse de 1,4 fois, tandis que la C _{max} demeurait inchangée.	La dose de rosuvastatine ne devrait pas dépasser 20 mg par jour lors d'une utilisation en concomitance avec du clopidogrel.
Inhibiteurs sélectifs du recaptage de la sérotonine (ISRS)	ÉC	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'un ISRS avec le clopidogrel.
Thrombolytiques	ÉC		L'innocuité de l'administration concomitante de clopidogrel, de rt-PA et d'héparine a fait l'objet d'une évaluation chez des patients ayant subi peu auparavant un infarctus du myocarde. Selon des données historiques, la fréquence des hémorragies significatives sur le plan clinique était semblable à celle observée lorsque le rt-PA et l'héparine étaient administrés en concomitance avec l'AAS.

Légende : ÉC = 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, l'aténolol, la cimétidine, la digoxine, les œstrogènes, la nifédipine, le phénobarbital et la théophylline.

Les antiacides n'ont pas modifié l'ampleur de l'absorption du clopidogrel.

9.5 Interactions médicament-aliments

L'administration de bisulfate de clopidogrel pendant les repas n'ayant pas modifié la biodisponibilité du clopidogrel de façon significative, il n'existe pas d'interaction entre ce médicament et les aliments.

9.6 Interactions médicament-plantes médicinales

On n'a pas établi s'il existe des interactions entre ce médicament et les herbes médicinales.

9.7 Interactions médicament-épreuves de laboratoire

Il n'existe aucun effet connu.

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, des infarctus du myocarde (IM), de l'angine de poitrine instable, des maladies artérielles périphériques et des décès d'origine vasculaire. Elle réduit en outre la nécessité de recourir au pontage ou à l'angioplastie chez les patients exposés à un risque élevé de souffrir de tels événements, y compris les patients qui présentent une athérosclérose établie ou des antécédents d'athérotrombose. 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 permet d'allonger le temps de saignement. Il inhibe également l'hyperplasie myo-intimale faisant suite à une lésion de l'endothélium vasculaire en empêchant l'adhésion des plaquettes.

Le profil pharmacologique du clopidogrel peut se résumer ainsi :

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

- *Athérogenèse* : Le clopidogrel réduit l'hyperplasie de l'intima consécutive aux lésions de l'endothélium. Cet effet est principalement attribuable à l'inhibition de l'adhésion des plaquettes et à la libération de facteurs de croissance plaquettaires au site de la lésion vasculaire.

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

On a observé des effets indésirables mineurs aux fortes doses uniquement ($\geq 62,5$ mg/kg) (voir le [tableau 7](#) ci-dessous). Le ratio 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 procure une large marge de sécurité.

Tableau 7 – Résumé des principaux effets pharmacodynamiques généraux du clopidogrel

SYSTÈME/ APPAREIL	ESPÈCE	DOSE (mg/kg)	EFFETS
Nerveux	Souris	250 (orale)	Léger effet analgésique d'origine périphérique (de 20 à 30% ^a)
	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'EEG (similaires à celles induites par les agents nootropes)
Cardiovasculaire	Chien	125 à 250 (ID ^c)	Diminution du débit cardiaque (de -15 à 25 % ^b)
Respiratoire	Chien	62,5 à 250 (ID ^c)	Légère augmentation de la fréquence respiratoire (de 5 à 7 cycles/min ^b)
	Cobaye	250 (ID ^c)	Effet antagoniste modéré transitoire sur le bronchospasme induit par la sérotonine
Gastrointestinal	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 intraduodénale

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 P_{2Y12} 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 stimule l'agrégation plaquettaire. Le clopidogrel agit sur le récepteur de l'ADP alors que l'AAS agit sur un autre récepteur : il y a donc inhibition de voies d'activation et d'agrégation plaquettaire différentes. Il y a par conséquent un potentiel de synergie entre les 2 agents.

Le clopidogrel agit en modifiant de manière irréversible le récepteur plaquettaire de l'ADP. Par conséquent, les plaquettes exposées au clopidogrel sont affectées pour le reste de leur durée de vie (environ 7 à 10 jours) et la vitesse de retour à la fonction plaquettaire normale dépend donc de la rapidité de renouvellement des plaquettes. Une seule dose ne suffit cependant pas à atteindre l'effet thérapeutique désiré. On a noté une inhibition de l'agrégation plaquettaire statistiquement significative, proportionnelle à la dose, 2 heures après l'administration d'une dose orale unique de clopidogrel. L'administration de doses répétées de 75 mg par jour entraîne, dès le premier jour, une inhibition de l'agrégation plaquettaire induite par l'ADP. L'état d'équilibre est atteint entre le troisième et le septième jour. À l'état d'équilibre, le taux moyen d'inhibition associé à une dose de 75 mg/jour se situe entre 40 % et 60 %. Le taux d'agrégation et le temps de saignement reviennent peu à peu aux valeurs initiales dans les 5 à 7 jours après l'arrêt du traitement. La corrélation précise entre l'inhibition de l'agrégation plaquettaire, la prolongation du temps de saignement et la prévention des événements 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

Les principaux paramètres pharmacocinétiques du clopidogrel sont présentés dans le tableau suivant :

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

Les propriétés pharmacocinétiques du clopidogrel ont été étudiées chez le rat et le singe après l'administration d'une dose unique par voie orale. L'absorption du clopidogrel par voie orale était totale chez le rat alors qu'elle était estimée à environ 80 % chez le singe. La concentration plasmatique de clopidogrel était supérieure chez les rats femelles que chez les rats mâles. Dans la plage posologique de 20 à 400 mg/kg de clopidogrel, les concentrations plasmatiques de clopidogrel chez le rat ont augmenté proportionnellement à la dose administrée, alors que chez

le singe ces concentrations ont augmenté plus que proportionnellement par rapport à la dose. À la suite de l'administration de clopidogrel marqué au ^{14}C , la radioactivité a été excrétée principalement dans les selles (par la bile) chez le rat, tandis que chez le singe, elle a été excrétée dans les urines et les selles en quantités à peu près égales. 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.

Trois voies métaboliques principales ont été observées chez le rat et le singe : (i) l'hydrolyse du groupe ester par les carboxylestérases, (ii) la sulfoxydation et (iii) l'oxydation de la tétrahydropyridine.

Absorption

Après l'administration orale d'une dose unique ou de doses répétées de 75 mg par jour, le clopidogrel est rapidement absorbé dans l'organisme. La concentration plasmatique maximale (C_{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 $\mu\text{g/mL}$.

Métabolisme

Le clopidogrel subit un important métabolisme hépatique. *In vitro* et *in vivo*, le clopidogrel est métabolisé selon 2 principales voies métaboliques : la première médiée par des estérases et produisant un dérivé acide carboxylique inactif par hydrolyse (85 % des métabolites circulants), et la seconde médiée par de multiples cytochromes 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 en majeure partie formé par le CYP2C19 avec la contribution de plusieurs autres isoenzymes CYP, y compris le CYP1A2, le CYP2B6 et le 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. Deux pour cent du radiomarqueur est fixé par une liaison covalente aux plaquettes, avec une demi-vie de 11 jours.

Pharmacogénétique

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

Ainsi, l'allèle CYP2C19*1 correspond à une activité métabolique pleinement fonctionnelle, alors que les allèles CYP2C19*2 et CYP2C19*3 ne sont pas fonctionnels. Les allèles CYP2C19*2 et CYP2C19*3 représentent la majorité des allèles donnant lieu à une activité métabolique réduite chez les métaboliseurs lents 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. Les métaboliseurs lents possèdent 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 4 groupes de métaboliseurs de l'isoenzyme CYP2C19 (ultrarapides, rapides, intermédiaires et lents), on a évalué les paramètres pharmacocinétiques et les réponses antiplaquettaires après l'administration 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 lents par rapport aux sujets des autres groupes. Chez les métaboliseurs lents ayant reçu le schéma posologique de 600 mg/150 mg, l'exposition au métabolite actif et la réponse antiplaquettaire se sont révélées supérieures par rapport à celles qui ont été obtenues avec le schéma posologique de 300 mg/75 mg (voir le [tableau 8](#)). Le schéma posologique approprié pour cette population de patients n'a pas été établi dans le cadre d'essais cliniques portant sur les résultats du traitement.

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

	Dose	Ultrarapides (n=10)	Rapides (n=10)	Intermédiaires (n=10)	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 (É.-T.), * inhibition de l'agrégation plaquettaire consécutive à l'administration de 5 µM d'ADP; plus les valeurs sont élevées, plus l'inhibition de l'agrégation plaquettaire est importante.

Dans le cadre d'une méta-analyse de 6 études incluant 335 sujets traités par le bisulfate de clopidogrel à la concentration d'équilibre, l'exposition au métabolite actif a diminué de 28 % chez les métaboliseurs intermédiaires et de 72 % chez les métaboliseurs lents, tandis que l'inhibition de l'agrégation plaquettaire a diminué de 6 % chez les métaboliseurs intermédiaires et de 21 % chez les métaboliseurs lents, par rapport aux métaboliseurs rapides. Les résultats de cette méta-analyse sont cohérents avec ceux de l'étude présentée ci-dessus.

Le lien entre le génotype CYP2C19 et les résultats cliniques du traitement par le clopidogrel a été évalué dans le cadre de plusieurs analyses a posteriori : dans l'étude TRITON-TIMI 38 (n = 1477) et dans 3 des études de cohorte (n total = 3516), les patients porteurs des allèles CYP2C19 associés à une perte de fonction métabolique (métaboliseurs intermédiaires ou lents) 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 lents, par rapport aux métaboliseurs rapides.

Populations et cas particuliers

- **Enfants**

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

- **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 2 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 – 60 mL/min et de 5 – 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

Conservez les comprimés ACT CLOPIDOGREL à température ambiante (15 °C à 30 °C). Protégez-les de l'humidité et de la lumière.

12 DIRECTIVES PARTICULIÈRES DE MANIPULATION

Sans objet.

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

13 RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

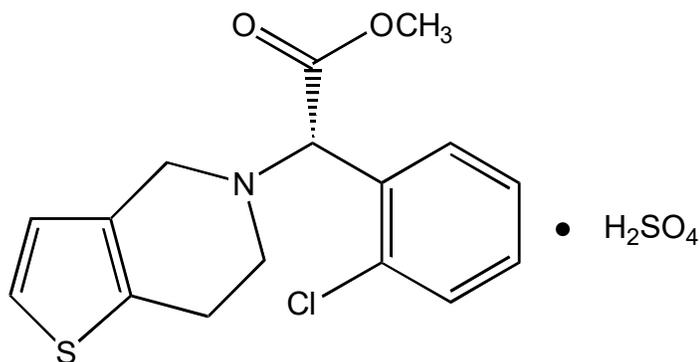
Substance médicamenteuse

Dénomination commune : Bisulfate de clopidogrel

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

Formule et masse moléculaires : $C_{16}H_{16}Cl NO_2S \cdot H_2SO_4$; 419,9 g/mol

Formule de structure :



Propriétés physicochimiques :

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

Solubilité : Le bisulfate de clopidogrel est soluble dans l'eau et le méthanol.

Pouvoir rotatoire : $55,08^\circ$ ($c = 1,890$ % dans le méthanol)

pKa : 2,27 et 4,1

pH : 2,02 (solution à 1 % dans l'eau)

Absorption UV max : 203 nm (enregistré dans du méthanol à 0,001 % p/v)

Plage de fusion : 183 à 205 °C (méthode capillaire)

14 ESSAIS CLINIQUES

14.1 Essais cliniques, par indication

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

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

ESSAI CAPRIE

CAPRIE est un essai international (304 centres), réalisé à double insu avec randomisation chez 19 185 patients répartis en groupes parallèles pour recevoir du bisulfate de clopidogrel (75 mg/jour) ou de l'AAS (325 mg/jour). Les patients étaient âgés de 21 à 94 ans (moyenne : 62 ans). La population à l'étude était composée de 72,4 % d'hommes et de 27,6 % de femmes et comprenait des patients présentant une athérosclérose établie ou des antécédents d'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 été suivis jusqu'à 3 ans ou jusqu'à la fin de l'essai, que le traitement ait été interrompu ou non (suivi moyen : 1,9 an).

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

N° de l'essai	Méthodologie de l'essai	Posologie, voie d'administration et durée du traitement	Sujets (n = nombre)	Âge moyen (tranche)	Sexe
CAPRIE	Essai international, à double insu, avec randomisation et groupes parallèles visant à comparer l'emploi du bisulfate de clopidogrel à celui de l'AAS	Posologie : Bisulfate de clopidogrel (75 mg/jour) ou AAS (325 mg/jour); administration par voie orale; durée du traitement : jusqu'à 3 ans	n = 19 185 Bisulfate de clopidogrel : n=9599 AAS : n=9586	62 ans (21 – 94 ans)	Hommes : 72,4 % Femmes : 27,6 %

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

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

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

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

AIC = accident ischémique cérébral; IM = infarctus du myocarde

SYNDROME CORONARIEN AIGU

ESSAI CURE

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

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

subir une intervention coronarienne percutanée (avec ou sans endoprothèse vasculaire) ou un pontage aortocoronarien.

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

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

N° de l'essai	Méthodologie de l'essai	Posologie, voie d'administration et durée du traitement	Sujets (n = nombre)	Âge moyen (tranche)	Sexe
CURE	Essai international, à double insu, avec randomisation et groupes parallèles visant à comparer l'emploi du bisulfate de clopidogrel en association avec de l'AAS avec celui d'un placebo en association avec de l'AAS	Posologie : Bisulfate de clopidogrel (dose d'attaque de 300 mg suivie de 75 mg/jour) ou un placebo associé à de l'AAS (de 75 à 325 mg/jour); administration par voie orale Durée du traitement de 3 à 12 mois	n=12 562 Bisulfate de clopidogrel : n=6259; AAS : n=6303	64,2 ans (52,9 – 75,5 ans)	Hommes : 62 % Femmes : 38 %

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

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

Les événements pour chacun des composants du paramètre combiné (décès d'origine cardiovasculaire, infarctus du myocarde non mortel, AVC, ischémie réfractaire) ont été moins fréquents avec le bisulfate de clopidogrel qu'avec le placebo; les différences n'étaient toutefois

pas statistiquement significatives, sauf dans le cas de l'IM non mortel. Le [tableau 12](#) résume les résultats de l'essai.

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

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

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

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

† Les composants individuels ne représentent pas une ventilation des paramètres principal et coprincipal, 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 : excluent les décès qui ne sont clairement pas d'origine cardiovasculaire.

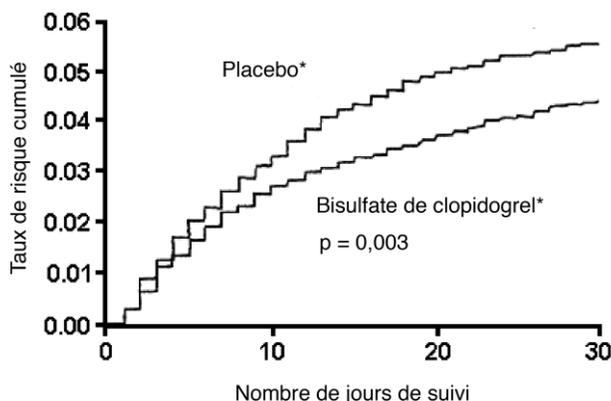
IM : Deux des 3 critères habituels (douleur thoracique, variations de l'ECG ou des taux d'enzymes/marqueurs cardiaques)

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

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

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

Les courbes de survie 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). Le taux de la première survenue d'un composant du paramètre principal était significativement plus bas dans le groupe recevant le clopidogrel, tant au cours des 30 jours suivant la randomisation (risque relatif : 0,79; intervalle de confiance de 95 % : 0,67 à 0,92) qu'entre le jour 30 et la fin de l'essai (risque relatif : 0,82; intervalle de confiance de 95 % : 0,70 à 0,95).

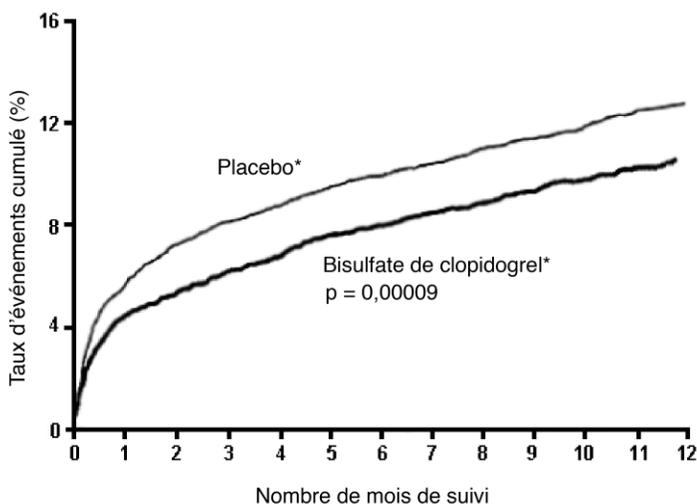


*D'autres traitements standard ont été utilisés au besoin. Tous les patients ont reçu de l'AAS à raison de 75 à 325 mg par jour (moyenne = 160 mg).

Nombre à RISQUE

Placebo	6303	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 par jour (moyenne = 160 mg).

Nombre 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 13 – Paramètres secondaires chez les patients hospitalisés lors de l'essai CURE

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

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

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

ESSAI CLARITY

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

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

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

N° de l'essai	Méthodologie de l'essai	Posologie, voie d'administration et durée du traitement	Sujets (n = nombre)	Âge moyen (tranche)	Sexe
CLARITY-TIMI 28	Essai international, à double insu, avec randomisation et témoins placebo visant à comparer l'emploi du bisulfate de clopidogrel en association avec de l'AAS à celui d'un placebo en association avec de l'AAS	Posologie : Bisulfate de clopidogrel (dose d'attaque de 300 mg suivie de 75 mg/jour) ou un placebo associé à de l'AAS (dose de 150 à 325 mg le 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 inclusivement, au 8 ^e jour de traitement ou au congé de l'hôpital, selon la première éventualité.	n = 3491 Bisulfate de clopidogrel : n=1752 AAS : n=1739	57,4 ans (18 – 79 ans)	Hommes : 80,3 % Femmes : 19,7 %

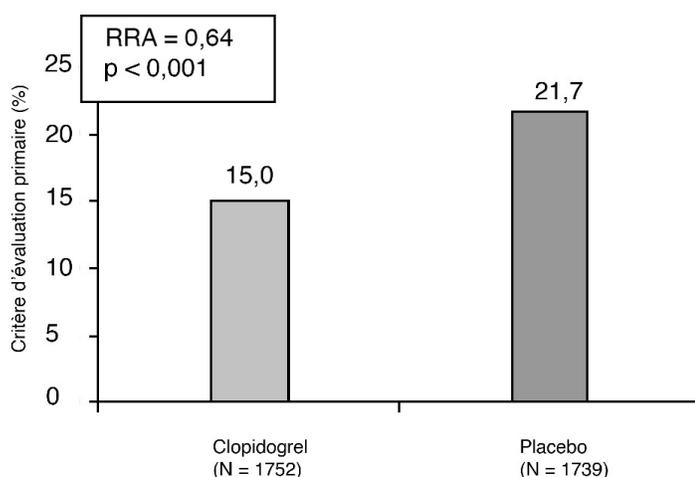
Le paramètre principal combinait la survenue d'une nouvelle occlusion artérielle (définie par un débit sanguin de 0 ou 1 selon les critères de TIMI) observée à l'angiographie réalisée avant le congé de l'hôpital, le décès ou une récurrence d'IM avant l'angiographie. Chez les patients n'ayant pas subi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

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 au congé de l'hôpital) et un paramètre clinique (combinant le décès, une récurrence d'IM ou une récurrence d'ischémie [grave ou ayant nécessité une revascularisation] survenu avant l'angiographie, le 8^e jour ou au congé de l'hôpital, selon la première éventualité).

La majorité des patients étaient de race blanche (89,5 %). Parmi eux, 19,7 % étaient des femmes et 29,2 % étaient âgés de 65 ans ou plus. Au total, 99,7 % des patients recevaient des agents

fibrinolytiques (spécifiques de la fibrine : 68,7 %; non spécifiques de la fibrine : 31,1 %; héparine : 89,5 %), 78,7 % prenaient des bêtabloquants, 54,7 %, des inhibiteurs de l'ECA et 63 %, des statines.

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



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

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

	Clopidogrel 300/75 mg ^a	Placebo ^a	Risque relatif approché (IC de 95 %)	Valeur de p
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)	
Récidive 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 paramètres d'évaluation secondaires sont présentés au tableau suivant :

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

Paramètre secondaire	Clopidogrel 300/75 mg ^a	Placebo ^a	Valeur de p	Variation moyenne	IC de 95 %
Résolution du segment ST observée à l'ECG 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
Paramètre secondaire	Clopidogrel 300/75 mg	Placebo	Valeur de p	Risque relatif approché	IC de 95 %
Patients ayant présenté une occlusion artérielle à l'angiographie réalisée avant le congé 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 récidive d'IM ou une récidive d'ischémie myocardique (grave ou ayant nécessité une revascularisation) avant le début de l'angiographie réalisée avant le congé 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.

^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 le congé de l'hôpital, selon la première éventualité.

ESSAI COMMIT

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

Tableau 16 – Résumé des données démographiques de l'essai COMMIT mené chez des patients présentant un IM avec sus-décalage du segment ST

N° de l'essai	Méthodologie de l'essai	Posologie, voie d'administration et durée du traitement	Sujets (n = nombre)	Âge moyen (tranche)	Sexe
CCS-2/COMMIT	Essai international, à double insu, avec randomisation et témoins placebo, selon un plan factoriel dichotomique 2 × 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 = 22961 AAS : n = 22891	61,3 ans (15 – 100 ans)	Hommes : 72,2 % Femmes : 27,8 %

Les paramètres coprincipaux 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 éventualité.

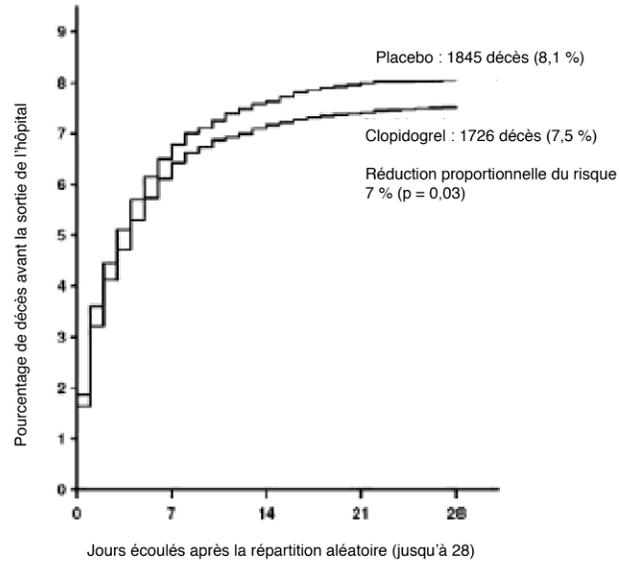
Parmi les participants à l'essai, 27,8 % étaient des femmes, 58,4 % étaient âgés de 60 ans ou plus (26 % avaient 70 ans ou plus) et 54,5 % recevaient un traitement fibrinolytique. Comme l'illustrent le [tableau 18](#) et les [figures 4](#) et [5](#) ci-dessous, le bisulfate de clopidogrel a permis de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

Tableau 18 – Événements survenus lors de l'essai COMMIT

Événement	Bisulfate de clopidogrel (+AAS) (N=22961)	Placebo (+AAS) (N=22891)	Risque relatif approché (IC de 95 %)	Valeur de p
Paramètre combiné (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

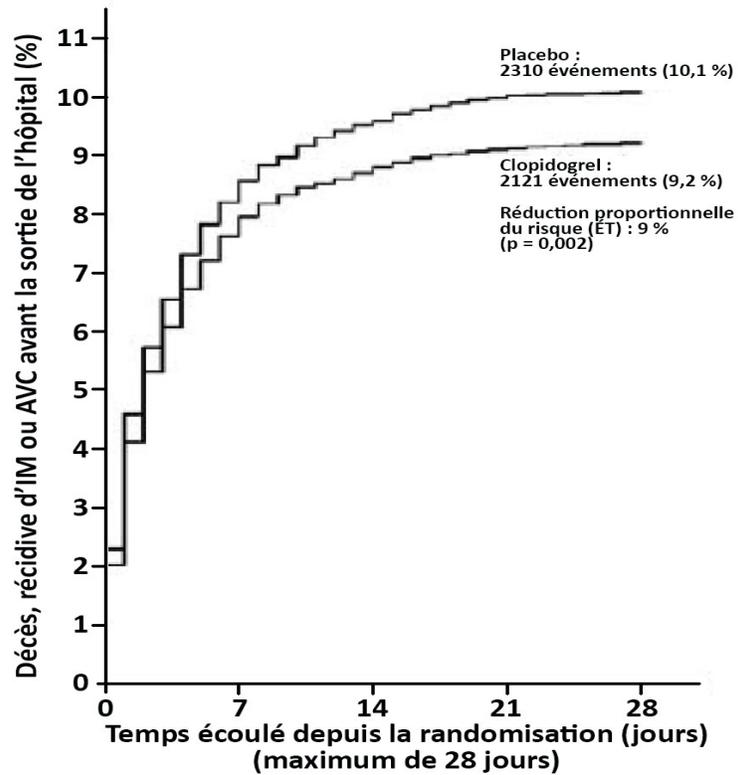
* La différence entre les données du paramètre combiné et la somme des décès, des IM non mortels et des AVC non mortels s'explique par le fait que 9 patients (2 recevant le clopidogrel et 7 témoins placebo) ont présenté à la fois un AVC et un IM non mortels.

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



* Tous les patients traités recevaient de l'AAS.

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



* Tous les patients traités recevaient de l'AAS.

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

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

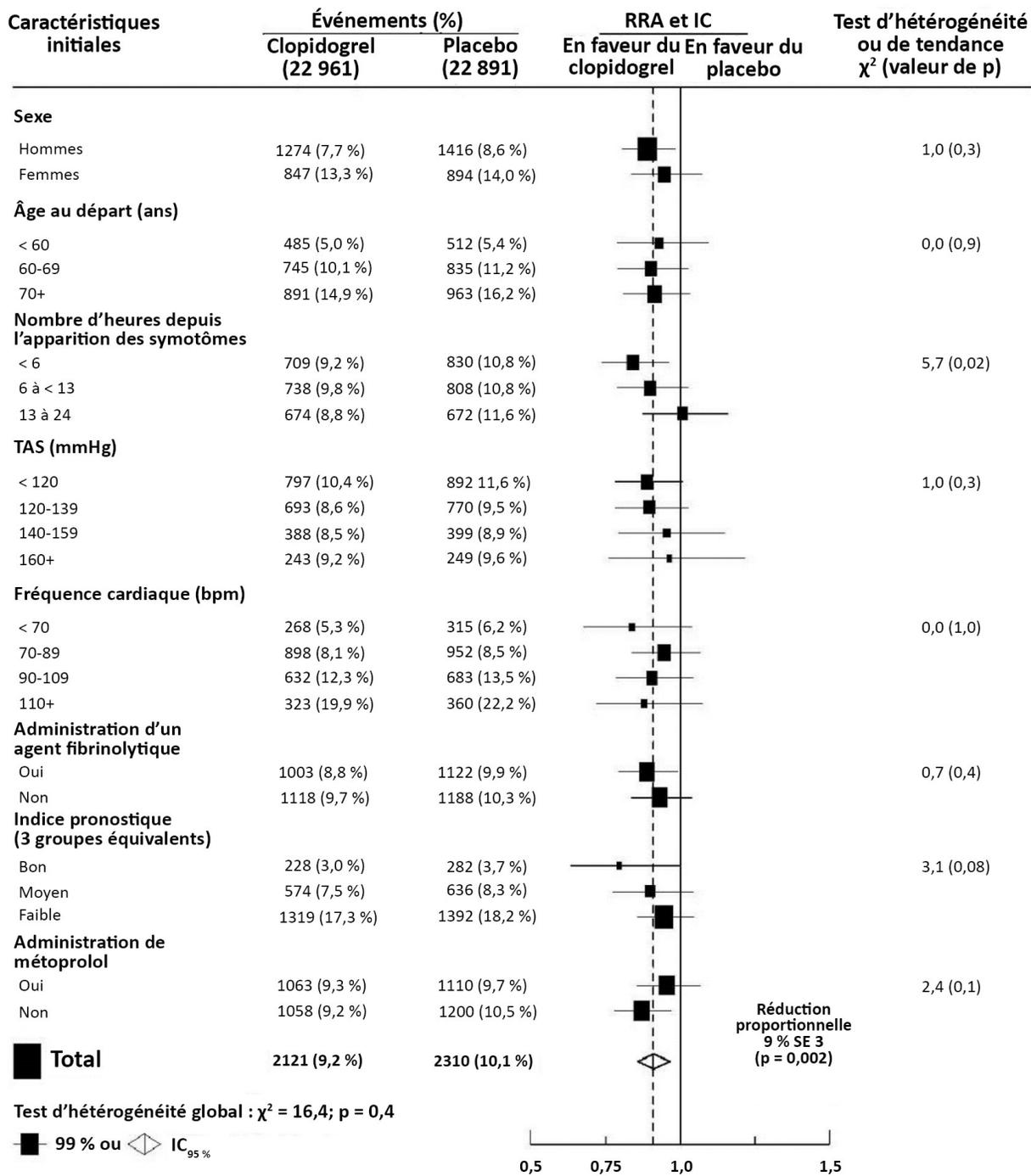


Figure 6. Effets proportionnels de l'ajout de clopidogrel à l'AAS sur le paramètre principal combiné selon les caractéristiques initiales et les sous-groupes de traitements concomitants lors de l'essai COMMIT.

14.3 Études de biodisponibilité comparatives

Le tableau ci-après présente une comparaison des paramètres pharmacocinétiques de deux types de comprimés de 75 mg de clopidogrel — ACT CLOPIDOGREL (Teva Canada Ltée) et Plavix^{MD} (Sanofi-Synthelabo Canada Inc. / Bristol-Myers Squibb Canada Inc.) — mesurés lors d’une étude de biodisponibilité croisée à double insu, à deux facteurs et à répartition aléatoire, au cours de laquelle 29 adultes (20 femmes et 9 hommes) à jeun en bonne santé ont reçu une dose unique des médicaments. L’analyse statistique des données de biodisponibilité comparatives, dont les résultats sont résumés dans le tableau ci-dessous, a porté sur la totalité des 29 sujets.

Clopidogrel (1 x 75 mg) Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (% CV)				
Paramètre	Produit testé¹	Produit de référence²	Rapport des moyennes géométriques (%)	IC₉₀ %
ASC _T (pg•h/mL)	1007,67 1128,78 (48,91)	958,56 1159,09 (63,11)	105,1	94,4 - 117,1
ASC _I (pg•h/mL)	1022,20 1134,47 (47,10)	969,83 1155,65 (61,03)	105,40	94,6 - 117,4
C _{MAX} (pg/mL)	698,45 838,34 (58,48)	635,74 859,57 (85,11)	109,9	93,6 - 129,0
t _{MAX} ³ (h)	0,696 (27,87)	0,821 (47,95)		
t _½ ³ (h)	4,23 (34,71)	4,73 (41,65)		

¹ Comprimés ACT CLOPIDOGREL (bisulfate de clopidogrel) de 75 mg (Teva Canada Ltée).

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

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

15 MICROBIOLOGIE

Sans objet.

16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE

TOXICOLOGIE

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

Toxicité aiguë

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

Toxicité chronique

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

Après un an de traitement à des doses représentant entre 7 et 9 fois (chez le rat) ou entre 10 et 23 fois (chez le babouin) l'exposition constatée chez les humains recevant la dose clinique de 75 mg/jour, aucun de ces effets n'a été observé.

Carcinogénicité

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

Mutagénicité

Le clopidogrel s'est révélé non génotoxique dans quatre tests *in vitro* (test d'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 allaitantes a entraîné un léger retard de développement chez la progéniture. Des études pharmacocinétiques spécifiques, effectuées avec du clopidogrel radiomarké, 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

1. Monographie de Plavix® (comprimés 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

PrACT CLOPIDOGREL

Comprimés de bisulfate de clopidogrel

Veillez lire le présent dépliant attentivement avant de commencer à prendre **ACT 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 **ACT CLOPIDOGREL**.

À quoi ACT CLOPIDOGREL sert-il?

ACT 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]).

Comment ACT CLOPIDOGREL agit-il?

ACT 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 qu'ACT CLOPIDOGREL aident à prévenir cette agglutination et réduisent le risque de formation de caillots dans le sang.

Quels sont les ingrédients d'ACT CLOPIDOGREL?

Ingrédient médicamenteux : Bisulfate de clopidogrel

Ingrédients non médicamenteux : Cellulose microcristalline, huile végétale hydrogénée, hydroxypropylcellulose faiblement substitué, mannitol, oxyde de fer rouge et polyéthylèneglycol

Composants de l'enrobage : Dioxyde de titane, hypromellose, lactose, oxyde de fer rouge et polyéthylèneglycol

ACT CLOPIDOGREL est offert dans les formes pharmaceutiques suivantes :

Comprimés de 75 mg

Vous ne devez pas prendre ACT 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 ACT 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, le tirofiban et le 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 ACT 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 ACT 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 d'ACT CLOPIDOGREL.

Autres mises en garde pertinentes

ACT 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 ACT CLOPIDOGREL, ne cessez pas de prendre ACT 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 ACT CLOPIDOGREL, vous devez lui signaler que vous prenez ACT 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 ACT 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 ACT 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'éptifibatide, 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 d'ACT CLOPIDOGREL

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

Posologie habituelle chez l'adulte :

Prenez 1 comprimé d'ACT 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.

Surdosage

Si vous pensez que vous-même ou une personne dont vous vous occupez avez pris une dose trop élevée d'ACT 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 d'ACT 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 d'ACT 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 d'ACT CLOPIDOGREL

La liste qui suit ne contient que quelques-uns des effets secondaires possibles d'ACT 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.

ACT 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			√
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		√	

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	
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 d'ACT CLOPIDOGREL à température ambiante (de 15 à 30 °C), à l'abri de l'humidité et de la lumière. Conservez-les hors de la portée et de la vue des enfants.

Pour de plus amples renseignements au sujet d'ACT 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 : 28 février 2023