

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Clopidogrel EG 75 mg comprimés pelliculés

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque comprimé pelliculé contient 75 mg de clopidogrel (sous la forme de sulfate d'hydrogène).

Excipients à effet notoire:

Chaque comprimé pelliculé contient 5,2 mg d'huile de ricin hydrogénée et 2,8 mg de lactose monohydraté.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé pelliculé

Clopidogrel EG se présente sous la forme de comprimés pelliculés ronds, biconvexes, de couleur rose, à bords biseautés, d'un diamètre de 9 mm.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Prévention secondaire des événements athérombotiques

Le clopidogrel est indiqué:

- Chez les patients adultes souffrant d'un infarctus du myocarde (datant de quelques jours à moins de 35 jours), d'un accident vasculaire cérébral ischémique (datant de plus de 7 jours et de moins de 6 mois) ou d'une artériopathie oblitérante des membres inférieurs établie.
- Chez les patients adultes souffrant d'un syndrome coronaire aigu:
 - Syndrome coronaire aigu sans sus-décalage du segment ST (angor instable ou infarctus du myocarde sans onde Q), y compris les patients bénéficiant d'une intervention coronarienne percutanée avant pose de stent, en association à l'acide acétylsalicylique (AAS).
 - Infarctus aigu du myocarde avec sus-décalage du segment ST, en association à l'AAS chez les patients bénéficiant d'une intervention coronarienne percutanée (y compris avec pose de stent) ou chez les patients traités médicalement et éligibles à un traitement thrombolytique/fibrinolytique.

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

Le clopidogrel, en association à l' AAS, est indiqué chez :

- Les patients adultes présentant un AIT de risque modéré à élevé (score ABCD¹ ≥ 4) ou un AVC ischémique mineur (NIGSS² ≤ 3), dans les 24 heures suivant l' AIT ou l' AVC ischémique.

Prévention des événements athérombotiques et thromboemboliques dans la fibrillation auriculaire

Chez les patients adultes souffrant de fibrillation auriculaire, qui présentent au moins un facteur de risque d'événements vasculaires, qui ne peuvent être traités par un antivitamine K (AVK) et qui présentent un faible risque hémorragique, le clopidogrel est indiqué, en association avec l'AAS, dans la prévention

¹ Âge, pression artérielle, caractéristiques cliniques et durée de l'AIT, diagnostic du diabète (en anglais : « Age, Blood pressure, Clinical characteristics and duration of TIA, diagnosis of diabetes »)

² Échelle d'évaluation de l'accident vasculaire cérébral de l'institut de santé américain (en anglais : « National Institute of Health Stroke Scale »)

des événements athérothrombotiques et thromboemboliques, incluant l'AVC.

Pour plus d'informations, voir rubrique 5.1.

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

- Chez l'adulte et chez le patient âgé
Clopidogrel doit être pris en une prise quotidienne unique de 75 mg.

Chez les patients souffrant d'un syndrome coronarien aigu :

- Syndrome coronaire aigu sans sus-décalage du segment ST (angor instable ou infarctus du myocarde sans onde Q) : le traitement par clopidogrel doit être instauré par une dose de charge unique de 300 mg ou 600 mg. Une dose de charge de 600 mg peut être envisagée chez les patients âgés de moins de 75 ans lorsqu'une intervention coronarienne percutanée est prévue (voir rubrique 4.4). Le traitement par le clopidogrel doit être poursuivi par une prise quotidienne d'un comprimé de clopidogrel à 75 mg (en association avec l'acide acétylsalicylique (AAS) à une dose quotidienne comprise entre 75 mg et 325 mg). Les doses les plus élevées d'AAS ayant été associées à un risque plus élevé de saignement, il est recommandé de ne pas dépasser une dose d'AAS de 100 mg. La durée optimale du traitement n'a pas été formellement établie. Les données issues des essais cliniques étayent son utilisation pendant une durée de maximum 12 mois, et le bénéfice maximal a été constaté à 3 mois (voir rubrique 5.1).
- Infarctus aigu du myocarde avec sus-décalage du segment ST :
 - Pour les patients traités médicalement éligibles à un traitement thrombolytique/fibrinolytique, le traitement par clopidogrel doit être instauré par une dose de charge de 300 mg et poursuivi par une prise quotidienne unique d'un comprimé à 75 mg en association avec l'AAS et associé ou non à un traitement thrombolytique. Chez les patients de plus de 75 ans traités médicalement, le traitement par clopidogrel doit être instauré sans dose de charge. Le traitement combiné doit être débuté le plus tôt possible après le début des symptômes et poursuivi pendant au moins quatre semaines. Le bénéfice de l'association clopidogrel + AAS au-delà de quatre semaines n'a pas été étudié dans cette indication (voir rubrique 5.1).
 - Lorsqu'une intervention coronarienne percutanée (ICP) est prévue :
 - Le clopidogrel doit être instauré à une dose de charge de 600 mg chez les patients subissant une ICP primaire ou une ICP plus de 24 heures après avoir reçu un traitement fibrinolytique. Chez les patients âgés de ≥ 75 ans, la dose de charge de 600 mg doit être administrée avec prudence (voir rubrique 4.4.).
 - Une dose de charge de 300 mg de clopidogrel doit être administrée aux patients subissant une ICP dans les 24 heures suivant l'administration du traitement fibrinolytique.
 - Le traitement par clopidogrel doit être poursuivi à 75 mg une fois par jour avec 75 mg à 100 mg d'AAS par jour. Le traitement combiné doit être instauré dès que possible après l'apparition des symptômes et poursuivi jusqu'à 12 mois (voir rubrique 5.1.).

Patients adultes présentant un AIT de risque modéré à élevé ou un AVC ischémique mineur :

Les patients adultes présentant un AIT de risque modéré à élevé (score ABCD2 ≥ 4) ou un AVC ischémique mineur (NIHSS ≤ 3) doivent recevoir une dose de charge de clopidogrel de 300 mg, suivie de 75 mg de clopidogrel une fois par jour en association à l'AAS (à la dose quotidienne de 75 mg à 100 mg). Le traitement par clopidogrel et AAS doit être initié dans les 24 heures suivant l'événement, être poursuivi pendant 21 jours puis être suivi d'une antiagrégation plaquettaire seule.

Chez les patients souffrant de fibrillation auriculaire, le clopidogrel doit être administré en une prise quotidienne de 75 mg. L'AAS (à une dose comprise entre 75 et 100 mg par jour) doit être administré en association avec le clopidogrel, dès l'instauration du traitement (voir rubrique 5.1).

En cas d'oubli d'une prise:

- Si le patient réalise son oubli moins de 12 heures après l'heure prévue de la prise, il doit prendre cette dose immédiatement, puis prendre la dose suivante à l'heure habituelle.
- Si le patient réalise son oubli plus de 12 heures après l'heure prévue, il doit prendre la dose suivante à l'heure habituelle, sans doubler la dose.

Populations particulières

- Patients âgés
Syndrome coronarien aigu sans sus-décalage du segment ST (angor instable ou infarctus du myocarde sans onde Q) :
 - Une dose de charge de 600 mg peut être envisagée chez les patients âgés de < 75 ans lorsqu'une intervention coronarienne percutanée est prévue (voir rubrique 4.4.).
Infarctus du myocarde aigu avec sus-décalage du segment ST :
 - Pour les patients traités médicalement éligibles à un traitement thrombolytique/fibrinolytique : chez les patients âgés de plus de 75 ans, le clopidogrel doit être instauré sans dose de charge.
Pour les patients subissant une ICP primaire ou une ICP plus de 24 heures après avoir reçu un traitement fibrinolytique :
 - Chez les patients âgés de ≥ 75 ans, la dose de charge de 600 mg doit être administrée avec prudence (voir rubrique 4.4.).
- Population pédiatrique
Le clopidogrel ne doit pas être utilisé chez les enfants en raison de problèmes d'efficacité (voir rubrique 5.1).
- Insuffisance rénale
L'expérience de ce traitement est limitée chez les patients présentant une insuffisance rénale (voir rubrique 4.4).
- Insuffisance hépatique
L'expérience de ce traitement est limitée chez les patients présentant une insuffisance hépatique modérée susceptible d'entraîner une diathèse hémorragique (voir rubrique 4.4).

Mode d'administration

Par voie orale.

Ce médicament peut être administré avec ou sans nourriture.

4.3 Contre-indications

- Hypersensibilité au clopidogrel ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.
- Insuffisance hépatique sévère
- Lésion hémorragique évolutive, telle qu'un ulcère gastroduodéal ou une hémorragie intracrânienne

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Saignements et troubles hématologiques

En raison du risque de saignement et d'effets indésirables hématologiques, une numération-formule sanguine et/ou tout autre examen approprié doivent être rapidement envisagés chaque fois que des signes cliniques évocateurs de saignement surviennent pendant le traitement (voir rubrique 4.8). Comme les autres antiagrégants plaquettaires, le clopidogrel doit être utilisé avec prudence chez les patients présentant une augmentation du risque hémorragique liée à un traumatisme, à une intervention chirurgicale ou à toute autre pathologie, ainsi que chez les patients traités par AAS, héparine, anti GPIIb-IIIa ou anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), dont les inhibiteurs de la Cox-2, par un inhibiteur sélectif de la recapture de la sérotonine (ISRS) ou avec des inducteurs puissants du CYP2C19 ou par

un autre médicament associé à un risque hémorragique, tel que pentoxifylline (voir rubrique 4.5). En raison du risque accru d'hémorragie, la trithérapie antiplaquettaire (clopidogrel + AAS + dipyridamole) pour la prévention secondaire de l'AVC n'est pas recommandée chez les patients présentant un AVC ischémique aigu non cardioembolique ou un AIT (voir rubriques 4.5. et 4.8.). Les patients doivent être étroitement suivis afin de détecter tout signe de saignement, y compris de saignement occulte, au cours des premières semaines de traitement et/ou après des gestes cardiaques invasifs ou une chirurgie. L'administration simultanée de clopidogrel et d'anticoagulants oraux n'est pas recommandée, car elle peut augmenter l'intensité des saignements (voir rubrique 4.5).

Dans le cas d'une intervention chirurgicale programmée, si un effet antiagrégant plaquettaire n'est temporairement pas souhaitable, il convient d'arrêter le traitement par le clopidogrel 7 jours avant l'intervention. Les patients doivent informer le médecin et le dentiste de leur traitement par clopidogrel avant toute programmation d'une intervention chirurgicale et avant la prise d'un nouveau médicament. Le clopidogrel allonge le temps de saignement et doit être utilisé avec prudence chez les patients qui présentent des lésions ayant tendance à saigner (en particulier des lésions gastro-intestinales et intraoculaires).

Les patients doivent être informés que le traitement par clopidogrel (pris seul ou en association avec l'AAS) est susceptible d'allonger le temps de saignement et qu'ils doivent consulter leur médecin en cas de saignement anormal (en termes de localisation ou de durée).

L'utilisation du clopidogrel 600 mg en dose de charge n'est pas recommandée chez les patients présentant un syndrome coronarien aigu sans élévation du segment ST et âgés de ≥ 75 ans en raison d'un risque hémorragique accru dans cette population.

En raison du nombre limité de données cliniques chez les patients âgés de ≥ 75 ans avec syndrome coronarien aigu avec sus-décalage du segment ST (STEMI) traités par IPC et du risque accru de saignement, l'utilisation d'une dose de charge de 600 mg de clopidogrel ne doit être envisagée qu'après une évaluation individuelle du risque de saignement du patient par le médecin.

Purpura thrombocytopénique thrombotique (PTT)

De très rares cas de purpura thrombopénique thrombotique (PTT) ont été rapportés lors de l'utilisation de clopidogrel, parfois après une exposition de courte durée. Cette affection est caractérisée par une thrombopénie et une anémie hémolytique microangiopathique associées à des troubles neurologiques, une dysfonction rénale ou de la fièvre. Le diagnostic de PTT, une affection potentiellement fatale, impose un traitement rapide incluant la plasmaphérèse.

Hémophilie acquise

Des cas d'hémophilie acquise ont été rapportés lors de l'utilisation de clopidogrel. En cas de confirmation d'allongement du temps de céphaline activée (TCA) isolée, avec ou sans saignement, il convient d'envisager le diagnostic d'une hémophilie acquise. Les patients chez lesquels le diagnostic d'hémophilie acquise est confirmé doivent être pris en charge et traité par des spécialistes, et le traitement par clopidogrel doit être arrêté.

Accident vasculaire cérébral ischémique récent

- *Initiation du traitement*
 - A la phase aiguë d'un AVC ischémique mineur ou d'un AIT à risque modéré à élevé, une double antiagrégation plaquettaire (clopidogrel et AAS) doit être débutée au plus tard 24 heures suivant l'évènement
 - Il n'existe pas de données concernant le rapport bénéfice/risque d'une double antiagrégation plaquettaire courte chez les patients aux antécédents d'hémorragie intracrânienne (non traumatique) présentant un AVC ischémique mineur aigu ou un AIT de risque modéré à élevé.
 - dans l'AVC ischémique non mineur, une monothérapie par clopidogrel doit être débutée seulement après les 7 premiers jours suivant l'évènement
- *Patients présentant un AVC ischémique non mineur (NIHSS > 4)* En l'absence de données, le recours à une double antiagrégation plaquettaire n'est pas recommandée (voir rubrique 4.1).

- *AVC ischémique mineur récent ou AIT de risque modéré à élevé pour les patients avec une chirurgie indiquée ou programmée*

Il n'existe pas de données permettant de soutenir l'utilisation d'une double antiagrégation plaquettaire chez les patients pour lesquels un traitement par endartériectomie carotidienne ou thrombectomie intravasculaire est indiqué, ou chez les patients pour lesquels une thrombolyse est programmée ou éligibles à un traitement anticoagulant. Une double antiagrégation plaquettaire n'est pas recommandée dans ces situations.

Cytochrome P450 2C19 (CYP2C19)

Pharmacogénétique: Chez les patients qui sont des métaboliseurs lents du CYP2C19, le clopidogrel administré aux doses recommandées forme une quantité moindre du métabolite actif du clopidogrel et exerce un effet plus limité sur la fonction plaquettaire. Il existe des tests permettant d'identifier le génotype du CYP2C19 des patients.

Comme le clopidogrel est métabolisé en son métabolite actif en partie par le CYP2C19, on s'attend à ce que l'utilisation de médicaments inhibant l'activité de cette enzyme entraîne une réduction des taux médicamenteux du métabolite actif du clopidogrel. La pertinence clinique de cette interaction n'est pas établie. Par mesure de précaution, l'utilisation concomitante d'inhibiteurs puissants ou modérés du CYP2C19 sera déconseillée (voir rubrique 4.5 pour une liste des inhibiteurs du CYP2C19, voir également rubrique 5.2).

L'utilisation de médicaments induisant l'activité du CYP2C19 serait susceptible d'entraîner une augmentation des taux du métabolite actif du clopidogrel et pourrait potentialiser le risque de saignement. Par mesure de précaution, l'association d'inducteurs puissants du CYP2C19 doit être déconseillée (voir rubrique 4.5).

Substrats du CYP2C8

La prudence est de mise chez les patients recevant un traitement concomitant par clopidogrel et un médicament substrat du CYP2C8 (voir rubrique 4.5).

Réactions croisées entre thiénoxyridines

Des réactions croisées entre thiénoxyridines ayant été rapportées, il convient de rechercher chez les patients tout antécédent d'hypersensibilité aux thiénoxyridines (telles que clopidogrel, ticlopidine, prasugrel) (voir rubrique 4.8). Les thiénoxyridines peuvent provoquer des réactions allergiques légères à sévères telles que des éruptions cutanées et des angio-œdèmes, ou encore des réactions croisées hématologiques telles qu'une thrombocytopenie et une neutropénie. Les patients ayant des antécédents de réaction allergique et/ou de réaction hématologique à une thiénoxyridine peuvent avoir un risque accru de développer la même ou une autre réaction à une autre thiénoxyridine. Chez les patients présentant une allergie connue aux thiénoxyridines, une surveillance des signes d'hypersensibilité est conseillée.

Insuffisance rénale

L'expérience du traitement par clopidogrel est limitée chez des patients ayant une insuffisance rénale. Le clopidogrel sera donc utilisé avec prudence chez ces patients (voir rubrique 4.2).

Insuffisance hépatique

L'expérience est limitée chez les patients présentant une insuffisance hépatique modérée susceptible d'entraîner une diathèse hémorragique. Le clopidogrel sera donc utilisé avec prudence dans cette population (voir rubrique 4.2).

Excipients

Ce médicament contient du lactose. Ce médicament est contre-indiqué chez les patients présentant une intolérance au galactose, un déficit en lactase total ou un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose (maladies héréditaires rares).

Ce médicament contient de l'huile de ricin hydrogénée susceptible de provoquer un dérangement de l'estomac et une diarrhée.

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

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

Anticoagulants oraux: l'administration concomitante de clopidogrel et d'anticoagulants oraux n'est pas recommandée, car ce type d'association peut augmenter l'intensité des saignements (voir rubrique 4.4). Bien que l'administration de clopidogrel à raison de 75 mg/jour n'ait pas modifié la pharmacocinétique de la S warfarine ni le rapport international normalisé (INR) chez les patients recevant un traitement à long terme par la warfarine, la coadministration de clopidogrel et de warfarine augmente le risque d'hémorragie en raison des effets indépendants sur l'hémostase.

Anti GPIIb-IIIa: l'utilisation du clopidogrel s'effectuera avec prudence chez les patients recevant un traitement concomitant par anti GPIIb-IIIa (voir rubrique 4.4).

Acide acétylsalicylique (AAS): l'AAS n'a pas modifié l'inhibition exercée par le clopidogrel sur l'agrégation plaquettaire induite par l'ADP, tandis que le clopidogrel a potentialisé l'activité de l'AAS sur l'agrégation plaquettaire induite par le collagène. Cependant, l'administration simultanée de 500 mg d'AAS deux fois par jour pendant une journée n'a pas modifié de façon significative l'allongement du temps de saignement provoqué par le clopidogrel. Une interaction pharmacodynamique entre le clopidogrel et l'acide acétylsalicylique est possible, conduisant à une augmentation du risque de saignement. Par conséquent, l'administration simultanée de ces deux produits devra s'effectuer avec prudence (voir rubrique 4.4). Cependant, le clopidogrel et l'AAS ont été administrés en association pendant des durées allant jusqu'à un an (voir rubrique 5.1).

Héparine: dans une étude clinique réalisée chez des sujets sains, l'administration de clopidogrel n'a pas nécessité de modifier la posologie d'héparine ni modifié l'effet de l'héparine sur la coagulation. L'administration simultanée d'héparine n'a pas modifié l'inhibition de l'agrégation plaquettaire due au clopidogrel. Une interaction pharmacodynamique entre le clopidogrel et l'héparine est possible, conduisant à une augmentation du risque de saignement. Par conséquent, l'administration simultanée de ces deux produits devra s'effectuer avec prudence (voir rubrique 4.4).

Thrombolytiques: la sécurité de l'administration concomitante de clopidogrel, de thrombolytiques spécifiques ou non de la fibrine et d'héparines a été étudiée chez les patients ayant subi un infarctus aigu du myocarde. La fréquence des accidents hémorragiques cliniquement significatifs a été similaire à celle observée lors de l'administration simultanée de thrombolytiques et d'héparine avec l'AAS (voir rubrique 4.8).

AINS: une étude clinique réalisée chez des volontaires sains a montré que l'administration concomitante de clopidogrel et de naproxène augmente la fréquence des hémorragies digestives occultes. Cependant, en raison du manque d'études d'interactions conduites avec d'autres AINS, il n'est pas clairement établi à ce jour si le risque d'augmentation de saignements gastro-intestinaux existe avec tous les AINS. Par conséquent, l'association clopidogrel/AINS, y compris les inhibiteurs de la Cox-2, impose la prudence (voir rubrique 4.4).

ISRS: étant donné que les ISRS exercent un effet sur l'activation plaquettaire et augmentent le risque hémorragique, l'administration concomitante d'un ISRS avec le clopidogrel doit s'effectuer avec prudence.

Interactions avec d'autres médicaments:

Inducteurs de CYP2C19

Le clopidogrel étant transformé en son métabolite actif en partie par le CYP2C19, l'utilisation de médicaments induisant l'activité de cette enzyme serait susceptible d'entraîner une augmentation du taux du métabolite actif du clopidogrel.

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

Inhibiteurs du CYP2C19

Le clopidogrel est métabolisé en son métabolite actif en partie par le CYP2C19, on s'attend à ce que l'utilisation de médicaments inhibant l'activité de cette enzyme entraîne une réduction des taux médicamenteux du métabolite actif du clopidogrel. La pertinence clinique de cette interaction n'est pas établie. Par mesure de précaution, l'utilisation concomitante d'inhibiteurs puissants ou modérés du CYP2C19 sera déconseillée (voir rubriques 4.4 et 5.2).

Les médicaments suivants sont des exemples d'inhibiteurs puissants ou modérés du CYP2C19: oméprazole et ésoméprazole, fluvoxamine, fluoxétine, moclobémide, voriconazole, fluconazole, ticlopidine, carbamazépine et éfavirenz.

Inhibiteurs de la pompe à protons (IPP):

L'administration quotidienne unique d'oméprazole 80 mg soit en même temps que le clopidogrel, soit 12 heures avant ou après l'administration de clopidogrel, a réduit l'exposition au métabolite actif de respectivement 45 % (dose de charge) et 40 % (dose d'entretien). L'inhibition de l'agrégation plaquettaire a également diminué, de 39 % (à la dose de charge) et de 21 % (à la dose d'entretien). On s'attend à ce que l'ésoméprazole produise une interaction similaire avec le clopidogrel.

Des données incohérentes concernant les répercussions cliniques de cette interaction pharmacocinétique (PK)/pharmacodynamique (PD) sur le plan des événements cardiovasculaires majeurs ont été rapportées tant pour les études observationnelles que cliniques. Par mesure de précaution, l'association d'oméprazole ou d'ésoméprazole doit être déconseillée (voir rubrique 4.4).

Des réductions moins importantes de l'exposition au métabolite ont été observées avec le pantoprazole ou le lansoprazole.

Les concentrations plasmatiques du métabolite actif étaient réduites de respectivement 20 % (dose de charge) et 14 % (dose d'entretien) lors d'un traitement concomitant par pantoprazole 80 mg une fois par jour. Cette diminution a été associée à une réduction de l'inhibition moyenne de l'agrégation plaquettaire, de respectivement 15 % et 11 %. Ces résultats indiquent que le clopidogrel peut être administré avec le pantoprazole.

Aucune donnée n'indique que les autres médicaments réduisant l'acidité gastrique, tels que les H₂-bloquants ou les antiacides, influencent l'activité antiplaquettaire du clopidogrel.

Thérapie antirétrovirale (TAR) boostée: Les patients infectés par le VIH et traités par des thérapies antirétrovirales boostées (TAR) présentent un risque élevé d'événements vasculaires.

Une réduction significative de l'inhibition plaquettaire a été démontrée chez des patients infectés par le VIH et traités par TAR boostée par ritonavir ou cobicistat. Bien que la pertinence clinique de ces résultats soit incertaine, des cas spontanés tels que des événements de réocclusion après une désobstruction ou des événements thrombotiques après administration d'une dose de charge de clopidogrel, ont été rapportés chez des patients infectés par le VIH et traités au moyen d'un TAR boosté par ritonavir. L'inhibition plaquettaire moyenne peut être diminuée en cas d'administration concomitante de clopidogrel et de ritonavir. Par conséquent, l'utilisation du clopidogrel en association avec les thérapies antirétrovirales boostées n'est pas recommandée.

Autres médicaments: plusieurs autres études cliniques ont été réalisées en vue de déterminer les éventuelles interactions pharmacodynamiques et pharmacocinétiques entre le clopidogrel et d'autres médicaments administrés simultanément. Aucune interaction pharmacodynamique cliniquement significative n'a été observée lors de l'administration simultanée de clopidogrel et d'aténolol, de nifédipine, ou de ces deux médicaments à la fois.

De plus, l'activité pharmacodynamique du clopidogrel n'a pas présenté de modification sensible en cas

d'administration simultanée de phénobarbital ou d'œstrogènes.

L'administration concomitante du clopidogrel n'a pas modifié les paramètres pharmacocinétiques de la digoxine ni ceux de la théophylline. Les antiacides n'ont pas eu d'influence sur l'absorption du clopidogrel.

Les données émanant de l'étude CAPRIE indiquent que la phénytoïne et le tolbutamide, métabolisés par le CYP2C9, peuvent être administrés en toute sécurité avec le clopidogrel.

Médicaments substrats du CYP2C8: il a été montré que le clopidogrel augmentait l'exposition au répaglinide chez des volontaires sains. Des études *in vitro* ont montré que l'augmentation de l'exposition au répaglinide est due à l'inhibition du CYP2C8 par le métabolite glucuronide du clopidogrel. En raison du risque d'augmentation des concentrations plasmatiques, l'administration concomitante de clopidogrel et de médicaments principalement éliminés par métabolisation par le CYP2C8 (p. ex., le répaglinide, le paclitaxel) doit s'effectuer avec prudence (voir rubrique 4.4).

Hormis les interactions médicamenteuses spécifiques décrites ci-dessus, aucune autre étude d'interaction n'a été réalisée entre le clopidogrel et certains médicaments couramment utilisés chez les patients atteints de maladie athérotrombotique. Cependant, les patients inclus dans les études cliniques sur le clopidogrel ont reçu différents médicaments associés incluant des diurétiques, bêtabloquants, IECA, antagonistes du calcium, hypocholestérolémiants, vasodilatateurs coronariens, antidiabétiques (dont l'insuline), antiépileptiques et anti GPIIb-IIIa, sans signe d'interactions délétères cliniquement significatives.

Comme avec les autres traitements oraux inhibiteurs de P2Y₁₂, la co-administration des agonistes opioïdes peut retarder et réduire l'absorption du clopidogrel, vraisemblablement en raison d'un ralentissement de la vidange gastrique. La pertinence clinique n'est pas connue. Envisager l'utilisation d'un médicament antiplaquettaire par voie parentérale chez les patients présentant un syndrome coronaire aigu nécessitant la co-administration de morphine ou d'autres agonistes opioïdes.

Rosuvastatine : il a été démontré que le clopidogrel augmente l'exposition à la rosuvastatine chez les patients de 2 fois (ASC) et de 1,3 fois (C_{\max}) après l'administration d'une dose de 300 mg de clopidogrel, et de 1,4 fois (ASC) sans effet sur la C_{\max} après l'administration répétée d'une dose de 75 mg de clopidogrel.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Dans la mesure où il n'existe pas de données cliniques sur l'utilisation du clopidogrel pendant la grossesse, par mesure de précaution, il est préférable d'éviter l'utilisation de clopidogrel pendant la grossesse.

Les études effectuées chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effets délétères directs ou indirects sur la gestation, le développement embryonnaire ou fœtal, la mise bas ou le développement post-natal (voir rubrique 5.3).

Allaitement

On ne sait pas si le clopidogrel est excrété dans le lait maternel de la femme. Les études effectuées chez l'animal ont mis en évidence l'excrétion du clopidogrel dans le lait maternel. Par mesure de précaution, l'allaitement ne doit pas être poursuivi pendant le traitement par clopidogrel.

Fertilité

Le clopidogrel ne s'est pas avéré altérer la fertilité dans les études effectuées sur l'animal.

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

Le clopidogrel n'a aucun effet ou un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser

des machines.

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

La sécurité du clopidogrel a été étudiée chez plus de 44 000 patients ayant participé à des études cliniques, dont plus de 12 000 ont été traités pendant 1 an ou plus. Dans le cadre de l'étude CAPRIE, la sécurité du clopidogrel 75 mg/jour s'est montré globalement comparable à celle de l'AAS 325 mg/jour, indépendamment de l'âge, du sexe et de la race. Les effets indésirables cliniquement significatifs enregistrés au cours des études CAPRIE, CURE, CLARITY, COMMIT et ACTIVE-A sont présentés ci-dessous. En plus de l'expérience acquise au cours des études cliniques, des effets indésirables ont été rapportés spontanément.

Les saignements représentent l'effet indésirable le plus fréquemment rapporté tant dans les études cliniques que depuis la mise sur le marché. Ils sont principalement rapportés pendant le premier mois de traitement.

Dans l'étude CAPRIE, chez les patients traités par clopidogrel ou par AAS, la fréquence globale des saignements a été de 9,3 %. La fréquence des épisodes sévères était similaire pour le clopidogrel et pour l'AAS.

Dans l'étude CURE, aucune augmentation excessive des saignements majeurs n'a été observée avec clopidogrel + AAS dans les 7 jours qui ont suivi un pontage coronarien chez des patients ayant arrêté leur traitement plus de cinq jours avant l'intervention chirurgicale. Chez les patients restés sous traitement pendant les cinq jours précédant le pontage coronarien, l'incidence des saignements était de 9,6 % pour le clopidogrel + AAS, contre 6,3 % pour le placebo + AAS.

Dans l'étude CLARITY, une augmentation globale des saignements a été constatée dans le groupe clopidogrel + AAS par rapport au groupe placebo + AAS. L'incidence des saignements majeurs était similaire entre les groupes. Cette incidence était homogène dans les sous-groupes de patients définis selon les caractéristiques initiales et le type de traitement fibrinolytique ou d'héparine.

Dans l'étude COMMIT, l'incidence globale des saignements majeurs non cérébraux ou des saignements cérébraux était faible et similaire dans les deux groupes.

Dans l'étude ACTIVE-A, le taux de saignements majeurs était supérieur dans le groupe clopidogrel + AAS par rapport au groupe placebo + AAS (6,7 % contre 4,3 %). Les saignements majeurs étaient essentiellement d'origine extracrânienne dans les deux groupes (5,3 % dans le groupe clopidogrel + AAS contre 3,5 % dans le groupe placebo + AAS), à savoir principalement d'origine gastro-intestinale (3,5 % contre 1,8 %). Il y a eu plus de saignements intracrâniens dans le groupe clopidogrel + AAS que dans le groupe placebo + AAS (respectivement 1,4 % contre 0,8 %). Aucune différence statistiquement significative n'a été observée entre les deux groupes, ni en termes d'hémorragies à issue fatale (1,1 % dans le groupe clopidogrel + AAS contre 0,7 % dans le groupe placebo + AAS), ni en termes d'AVC hémorragiques (respectivement 0,8 % contre 0,6 %).

Dans TARDIS, les patients ayant subi un accident vasculaire cérébral ischémique récent et recevant un traitement antiplaquettaire intensif à base de trois médicaments (AAS + clopidogrel + dipyridamole) présentaient plus d'hémorragies et des hémorragies plus graves par rapport au clopidogrel seul ou à l'AAS et au dipyridamole combinés (OR commun ajusté 2,54, IC 95 % 2,05-3,16, p<0,0001).

Liste des effets indésirables sous forme de tableau

Les effets indésirables, survenus pendant les études cliniques ou rapportés spontanément, sont présentés dans le tableau ci-dessous. Leur fréquence est définie selon la convention suivante: fréquent ($\geq 1/100$, $< 1/10$); peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$); rare ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$); très rare ($< 1/10\ 000$); fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles). Au sein de chaque classe de système d'organes, les effets indésirables sont présentés suivant un ordre décroissant de

gravité.

Classe de systèmes d'organes	Fréquent	Peu fréquent	Rare	Très rare, fréquence indéterminée*
<i>Affections hématologiques et du système lymphatique</i>		Thrombocytopénie, leucopénie, éosinophilie.	Neutropénie, y compris neutropénie sévère.	Purpura thrombopénique thrombotique (PTT) (voir rubrique 4.4), anémie aplasique, pancytopénie, agranulocytose, thrombocytopénie sévère, hémophilie A acquise, granulocytopénie, anémie.
<i>Affections cardiaques</i>				Syndrome de Kounis (angine vasospastique d'origine allergique / Infarctus du myocarde d'origine allergique) dans le contexte d'une réaction d'hypersensibilité due au clopidogrel*.
<i>Affections du système immunitaire</i>				Maladie sérique, réactions anaphylactoïdes, hypersensibilité médicamenteuse avec réaction croisée entre les thiényridines (telles que ticlopidine, prasugrel) (voir rubrique 4.4)*, syndrome hypoglycémique auto-immun, pouvant conduire à des

Classe de systèmes d'organes	Fréquent	Peu fréquent	Rare	Très rare, fréquence indéterminée*
				hypoglycémies sévères, particulièrement chez les patients avec un sous-type HLA DRA4 (plus fréquent chez la population japonaise)*.
<i>Affections psychiatriques</i>				Hallucinations, confusion.
<i>Affections du système nerveux</i>		Hémorragie intracrânienne (quelques cas à issue fatale ont été rapportés), céphalées, paresthésie, étourdissements.		Troubles du goût, agueusie.
<i>Affections oculaires</i>		Saignement oculaire (conjonctival, oculaire, rétinien).		
<i>Affections de l'oreille et du labyrinthe</i>			Vertige.	
<i>Affections vasculaires</i>	Hématomes.			Hémorragie grave, hémorragie d'une plaie opératoire, vascularite, hypotension.
<i>Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales</i>	Epistaxis.			Saignement des voies respiratoires (hémoptysie, hémorragie pulmonaire), bronchospasme, pneumopathie interstitielle, pneumonie à éosinophiles.

Classe de systèmes d'organes	Fréquent	Peu fréquent	Rare	Très rare, fréquence indéterminée*
<i>Affections gastro-intestinales</i>	Hémorragie gastro-intestinale, diarrhée, douleurs abdominales, dyspepsie.	Ulcères gastriques et duodénaux, gastrite, vomissements, nausées, constipation, flatulences.	Hémorragie rétro-péritonéale.	Hémorragie gastro-intestinale et rétro-péritonéale à issue fatale, pancréatite, colite (dont colite ulcéreuse et colite lymphocytaire), stomatite.
<i>Affections hépatobiliaires</i>				Insuffisance hépatique aiguë, hépatite, résultats anormaux aux tests évaluant la fonction hépatique.
<i>Affections de la peau et des tissus sous-cutanés</i>	Ecchymoses.	Eruption cutanée, prurit, saignement cutané (purpura).		Dermatite bulleuse (syndrome de Lyell, Syndrome de Stevens-Johnson, érythème polymorphe, pustulose exanthématique aiguë généralisée (PEAG)), angio-œdème, syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse, éruption cutanée associé à une éosinophilie et à des symptômes systémiques (syndrome DRESS), éruption cutanée érythémateuse ou exfoliative, urticaire, eczéma, lichen plan.
<i>Affections des organes de</i>			Gynécomastie.	

Classe de systèmes d'organes	Fréquent	Peu fréquent	Rare	Très rare, fréquence indéterminée*
<i>reproduction et du sein</i>				
<i>Affections musculo-squelettiques et systémiques</i>				Saignement musculo-articulaire (hémarthrose), arthrite, arthralgie, myalgie.
<i>Affections du rein et des voies urinaires</i>		Hématurie.		Glomérulonéphrite, élévation de la créatininémie.
<i>Troubles généraux et anomalies au site d'administration</i>	Saignement au site d'injection.			Fièvre.
<i>Investigations</i>		Allongement du temps de saignement, diminution du nombre de neutrophiles, diminution du nombre de plaquettes.		

* Information relative au clopidogrel dont la fréquence est « indéterminée »

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via:

Belgique

Agence Fédérale des Médicaments et des Produits de Santé (AFMPS) – Division Vigilance – Avenue Galilée 5/03, 1210 Bruxelles ou Boîte Postale 97, 1000 Bruxelles Madou
site internet: www.notifieruneffetindesirable.be ou e-mail: adr@afmps.be.

Luxembourg

Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy ou Division de la Pharmacie et des Médicaments de la Direction de la Santé : www.guichet.lu/pharmacovigilance

4.9 Surdosage

Le surdosage de clopidogrel peut conduire à un allongement du temps de saignement et à des

complications hémorragiques. L'instauration d'un traitement approprié doit être envisagée en cas de saignement. Il n'existe aucun antidote connu à l'activité pharmacologique du clopidogrel. Si un temps de saignement prolongé doit être corrigé rapidement, une transfusion plaquettaire permet d'inverser les effets du clopidogrel.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique: inhibiteurs de l'agrégation plaquettaire autres que l'héparine, code ATC: B01AC04.

Mécanisme d'action

Le clopidogrel est un promédicament, dont l'un des métabolites est un inhibiteur de l'agrégation plaquettaire. Le clopidogrel doit être métabolisé par les enzymes du CYP450 pour produire le métabolite actif qui inhibe l'agrégation plaquettaire. Le métabolite actif du clopidogrel inhibe de façon sélective la fixation de l'adénosine diphosphate (ADP) à son récepteur plaquettaire P2Y₁₂, et donc l'activation du complexe GPIIb/IIIa provoquée par l'ADP, de sorte que l'agrégation plaquettaire est inhibée. En raison de cette liaison irréversible, les plaquettes ainsi exposées au clopidogrel sont modifiées pendant leur durée de vie restante (environ 7 à 10 jours) et la reprise d'une fonction plaquettaire normale survient à un rythme qui correspond à la vitesse de renouvellement des plaquettes. L'agrégation plaquettaire induite par des agonistes autres que l'ADP est aussi inhibée, en bloquant l'amplification de l'activation plaquettaire par l'ADP libérée.

Étant donné que le métabolite actif est formé par les enzymes du CYP450, dont certaines sont polymorphes ou inhibées par d'autres médicaments, tous les patients n'obtiendront pas une inhibition plaquettaire suffisante.

Effets pharmacodynamiques

L'administration répétée d'une dose de 75 mg par jour a entraîné une inhibition importante de l'agrégation plaquettaire induite par l'ADP dès le 1^{er} jour de traitement; cette inhibition augmente progressivement pour atteindre un plateau d'équilibre entre le 3^e et le 7^e jour. A l'état d'équilibre, la dose quotidienne de 75 mg par jour a permis d'obtenir un taux d'inhibition moyen compris entre 40 % et 60 %. L'agrégation plaquettaire et le temps de saignement sont revenus progressivement à leurs valeurs initiales, généralement dans les 5 jours suivant l'arrêt du traitement.

Efficacité et sécurité cliniques

La sécurité et l'efficacité du clopidogrel ont été évaluées au cours de 7 études menées en double-aveugle chez plus de 100 000 patients: l'étude CAPRIE, qui a comparé le clopidogrel à l'AAS, et les études CURE, CLARITY, COMMIT, CHANCE, POINT et ACTIVE-A, qui ont comparé le clopidogrel à un placebo, les deux médicaments étant administrés en association avec l'AAS et avec d'autres traitements conventionnels.

Infarctus du myocarde (IDM) récent, accident vasculaire cérébral récent ou artériopathie oblitérante des membres inférieurs établie

L'étude CAPRIE incluait 19 185 patients chez lesquels l'athérombose s'est manifestée par un infarctus du myocarde récent (< 35 jours), un accident vasculaire cérébral ischémique récent (entre 7 jours et 6 mois) ou une artériopathie oblitérante des membres inférieurs (AOMI) établie. Les patients ont été randomisés pour recevoir soit clopidogrel à raison de 75 mg/jour, soit l'AAS à raison de 325 mg/jour, et ils ont été suivis pendant une période comprise entre 1 et 3 ans. Dans le sous-groupe des patients inclus pour infarctus du myocarde, la plupart ont reçu de l'AAS pendant les premiers jours suivant la phase aiguë de l'infarctus du myocarde.

Le clopidogrel a réduit de façon significative la fréquence de survenue de nouveaux accidents ischémiques (critère d'évaluation combinant l'infarctus du myocarde, l'accident vasculaire cérébral

ischémique et le décès d'origine vasculaire) par rapport à l'AAS. Dans l'analyse en intention de traiter, 939 événements ont été observés dans le groupe sous clopidogrel et 1 020 événements dans le groupe sous AAS (réduction du risque relatif (RRR) de 8,7 %, [IC à 95 %: 0,2 à 16,4]; $p = 0,045$). Ceci permet, par rapport à l'AAS, d'éviter chez 10 patients supplémentaires sur 1 000 patients traités pendant 2 ans, (IC: 0 à 20] la survenue d'un nouvel événement ischémique. L'analyse de la mortalité totale (critère secondaire) ne montre aucune différence significative entre le clopidogrel (5,8 %) et l'AAS (6,0 %).

Dans une analyse en sous-groupe par événement qualifiant (infarctus du myocarde, accident vasculaire cérébral ischémique et artériopathie oblitérante des membres inférieurs), le bénéfice est apparu le plus important (atteignant une significativité statistique de $p = 0,003$) chez les patients inclus pour une artériopathie oblitérante des membres inférieurs (en particulier chez ceux qui avaient aussi un antécédent d'infarctus du myocarde) (RRR = 23,7 %; IC: 8,9 à 36,2) et plus faible (non significativement différent de l'AAS) chez les patients inclus pour accident vasculaire cérébral (RRR = 7,3 %; IC: -5,7 à 18,7 [$p = 0,258$]). Chez les patients inclus dans l'étude avec pour seul critère un infarctus du myocarde récent, le résultat sous clopidogrel était numériquement inférieur, mais non statistiquement différent de celui obtenu sous AAS (RRR = -4,0 %; IC: -22,5 à 11,7 [$p = 0,639$]). De plus, une analyse en sous-groupe par âge a suggéré que le bénéfice du clopidogrel observé chez les patients âgés de plus de 75 ans était inférieur à celui observé chez les patients âgés de 75 ans ou moins.

Comme l'étude CAPRIE ne disposait pas de la puissance statistique nécessaire pour évaluer l'efficacité dans chacun des sous-groupes, il n'est pas clairement établi si les différences observées dans la réduction du risque relatif en fonction de l'événement qualifiant sont réelles ou résultent du hasard.

Syndrome coronarien aigu

L'étude CURE a inclus 12 562 patients ayant un syndrome coronaire aigu sans sus-décalage du segment ST (angor instable ou infarctus du myocarde sans onde Q) et se présentant dans les 24 heures suivant le début du plus récent épisode d'angor ou de symptômes compatibles avec une ischémie. Les patients devaient avoir des modifications ECG compatibles avec un nouvel épisode ischémique, des enzymes cardiaques élevées ou des troponines I ou T supérieures à au moins deux fois la limite supérieure de la normale. Les patients ont été randomisés pour recevoir du clopidogrel (dose de charge de 300 mg suivie de 75 mg par jour, $N = 6 259$) ou du placebo ($N = 6 303$), les deux groupes recevant en association de l'AAS (75 à 325 mg une fois par jour) et d'autres traitements standards. Les patients ont été traités pendant une durée allant jusqu'à 1 an. Dans l'étude CURE, 823 patients (6,6 %) ont été traités en concomitance par des anti GPIIb-IIIa. Un traitement par héparine a été administré chez plus de 90 % des patients et le risque relatif de saignement entre le clopidogrel et le placebo n'a pas été significativement influencé par le traitement concomitant par héparine.

Le nombre de patients présentant un des composants du critère d'évaluation principal [décès cardiovasculaire (CV), infarctus du myocarde (IDM) ou accident vasculaire cérébral] a été de 582 (9,3 %) dans le groupe traité par clopidogrel et de 719 (11,4 %) dans le groupe traité par le placebo, correspondant à une réduction du risque relatif (RRR) de 20 % (IC à 95 %: 10 %-28 %, $p = 0,00009$) en faveur du groupe traité par le clopidogrel (RRR de 17 % chez les patients traités de façon conservatrice, de 29 % lorsqu'ils bénéficiaient d'une angioplastie coronaire transluminale percutanée avec ou sans pose de stent, et de 10 % lorsqu'ils bénéficiaient d'un pontage coronarien). De nouveaux événements cardiovasculaires (critère d'évaluation principal) ont été évités, avec une réduction du risque relatif de 22 % (IC: 8,6-33,4), 32 % (IC: 12,8-46,4), 4 % (IC: -26,9-26,7), 6 % (IC: -33,5-34,3) et 14 % (IC: -31,6-44,2) durant les intervalles respectifs suivants: 0-1 mois, 1-3 mois, 3-6 mois, 6-9 mois et 9-12 mois. Ainsi, au-delà de 3 mois de traitement, le bénéfice observé dans le groupe clopidogrel + AAS n'a pas augmenté, alors que le risque hémorragique persistait (voir rubrique 4.4).

L'utilisation du clopidogrel dans l'étude CURE a été associée à une diminution du recours au traitement thrombolytique (RRR = 43,3 %; IC: 24,3 %-57,5%) et aux anti-GPIIb-IIIa (RRR = 18,2 %; IC: 6,5 %, 28,3 %).

Le nombre de patients présentant un des composants du co-critère d'évaluation principal (décès CV, IDM, accident vasculaire cérébral ou ischémie réfractaire) a été de 1 035 (16,5 %) dans le groupe traité par clopidogrel et de 1 187 (18,8 %) dans le groupe traité par placebo, correspondant à une réduction

du risque relatif de 14 % (IC à 95 % de 6 %-21 %, $p = 0,0005$) en faveur du groupe traité par clopidogrel. Ce bénéfice était surtout dû à la réduction statistiquement significative de l'incidence des infarctus du myocarde [287 (4,6 %) dans le groupe traité par clopidogrel et 363 (5,8 %) dans le groupe placebo]. Il n'a pas été observé d'effet sur la fréquence des ré-hospitalisations pour angor instable.

Les résultats obtenus dans des populations de patients présentant des caractéristiques différentes (tel qu'angor instable ou IDM sans onde Q, niveau de risque faible à élevé, diabète, nécessité d'une revascularisation, âge, sexe, etc.) étaient compatibles avec les résultats de l'analyse principale. En particulier, dans une analyse post-hoc portant sur 2 172 patients (soit 17 % de la population totale de l'étude CURE) ayant bénéficié d'une pose de stent (Stent-CURE), les données ont montré, par rapport au placebo, une réduction significative du risque relatif de 26,2 % en faveur du clopidogrel pour le critère d'évaluation principal (décès CV, IDM, accident vasculaire cérébral), ainsi qu'une réduction significative du risque relatif de 23,9 % pour le second critère d'évaluation principal (décès CV, IDM, accident vasculaire cérébral ou ischémie réfractaire). Par ailleurs, le profil de sécurité du clopidogrel dans ce sous-groupe de patients n'a pas présenté de problème particulier. Ainsi, les résultats de ce sous-groupe correspondent aux résultats globaux de l'étude.

Le bénéfice observé avec le clopidogrel était indépendant des autres traitements à visée cardiovasculaire administrés en phase aiguë ou au long cours (tels qu'héparine/HBPM, anti GPIIb-IIIa, hypolipémiants, bêtabloquants et IECA). L'efficacité du clopidogrel a été observée indépendamment de la dose d'acide acétylsalicylique (75 à 325 mg par jour).

Syndrome coronarien aigu avec sus-décalage du segment ST

Chez les patients ayant un IDM aigu avec sus-décalage du segment ST (Syndrome coronarien aigu avec sus-décalage du segment ST (STEMI)), la tolérance et l'efficacité du clopidogrel ont été évaluées dans 2 études randomisées en double aveugle, contrôlées versus placebo : CLARITY, une analyse prospective de sous-groupes de CLARITY (ICP CLARITY) et COMMIT.

L'étude CLARITY incluait 3 491 patients s'étant présentés dans les 12 heures suivant un IDM avec sus-décalage du segment ST et pour lesquels un traitement thrombolytique était programmé. Les patients ont reçu du clopidogrel (dose de charge de 300 mg, suivie d'une dose de 75 mg/jour, $n = 1 752$) ou un placebo ($n = 1 739$), en association pour les 2 groupes avec l'AAS (150 à 325 mg en dose de charge, suivie d'une dose de 75 à 162 mg/jour), avec un agent fibrinolytique et, si indiqué, avec une héparine. Les patients ont été suivis pendant 30 jours. Le critère d'évaluation principal était défini comme la survenue du critère composite associant l'occlusion de l'artère responsable de l'infarctus vue à la coronarographie réalisée avant la sortie de l'hôpital, le décès ou la récurrence d'un IDM avant la coronarographie. Chez les patients n'ayant pas passé de coronarographie, le critère d'évaluation principal était le décès ou une récurrence d'IDM au 8^e jour ou au moment de la sortie de l'hôpital. Dans la population de l'étude, 19,7 % des patients inclus étaient des femmes et 29,2 % des patients étaient âgés de 65 ans ou plus. Au total, 99,7 % des patients ont reçu des fibrinolytiques (spécifiques de la fibrine: 68,7 %, non spécifiques de la fibrine: 31,1 %), 89,5 % une héparine, 78,7 % des bêtabloquants, 54,7 % des inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine et 63 % des statines.

Quinze pourcent (15,0 %) des patients du groupe clopidogrel et 21,7 % du groupe placebo ont présenté un événement du critère d'évaluation principal, ce qui représente une réduction du risque absolu de 6,7 % et une réduction des odds de 36 % en faveur du clopidogrel (IC à 95 %: 24-47 %; $p < 0,001$), essentiellement due à une diminution du taux d'occlusion de l'artère responsable de l'infarctus. Ce bénéfice était homogène dans les sous-groupes pré-spécifiés incluant l'âge et le sexe des patients, la localisation de l'infarctus et le type de fibrinolytique ou d'héparine utilisé.

L'analyse des sous-groupes de l'ICP CLARITY a porté sur 1 863 patients atteints de syndrome coronarien aigu avec sus-décalage du segment ST (STEMI) traités par ICP. Les patients recevant une dose de charge de 300 mg de clopidogrel ($n = 933$) ont présenté une réduction significative de l'incidence du critère associant décès cardiovasculaire, IDM ou accident vasculaire cérébral après une ICP, par rapport à ceux recevant un placebo ($n = 930$) (3,6 % avec le prétraitement par clopidogrel contre 6,2 % avec le placebo, RC : 0,54 ; IC à 95 % : 0,35 à 0,85 ; $p = 0,008$). Les patients recevant

une dose de charge de 300 mg de clopidogrel ont présenté une réduction significative de l'incidence du critère décès cardiovasculaire, IDM ou accident vasculaire cérébral dans les 30 jours suivant l'ICP par rapport à ceux recevant le placebo (7,5 % avec le prétraitement par clopidogrel contre 12,0 % avec le placebo, RC : 0,59 ; IC à 95 % : 0,43 à 0,81 ; p = 0,001). Cependant, ce critère d'évaluation composite, lorsqu'il a été évalué dans la population globale de l'étude CLARITY, n'était pas statistiquement significatif comme critère d'évaluation secondaire. Aucune différence significative n'a été observée au niveau des taux de saignement mineur ou majeur entre les deux traitements (2,0 % avec le prétraitement par clopidogrel contre 1,9 % avec le placebo, p > 0,99). Les résultats de cette analyse soutiennent l'utilisation précoce de la dose de charge de clopidogrel dans le syndrome coronarien aigu avec sus-décalage du segment ST (STEMI) et la stratégie de prétraitement de routine par clopidogrel chez les patients subissant une ICP.

L'étude COMMIT, menée selon un plan factoriel 2x2, a inclus 45 852 patients s'étant présentés dans les 24 heures suivant le début de symptômes faisant suspecter un IDM, associés à des anomalies à l'ECG (sus-décalage du segment ST, sous-décalage du segment ST ou bloc de branche gauche). Les patients ont reçu du clopidogrel (75 mg/jour, n = 22 961) ou un placebo (n = 22 891) en association avec l'AAS (162 mg/jour) pendant 28 jours ou jusqu'à la sortie de l'hôpital. Les deux critères d'évaluation principaux étaient le décès, toutes causes confondues, et la première survenue d'une récurrence d'infarctus, d'un accident vasculaire cérébral ou de décès. Dans la population de l'étude, 27,8 % des patients étaient des femmes, 58,4 % des patients étaient âgés de 60 ans ou plus (26 % avaient 70 ans ou plus) et 54,5 % des patients ont reçu un traitement fibrinolytique.

Le clopidogrel a réduit de manière significative le risque relatif de décès toutes causes confondues (réduction de 7 % [p = 0,029]), ainsi que le risque relatif du critère combiné comprenant la récurrence d'infarctus, l'accident vasculaire cérébral ou le décès (réduction de 9 % [p = 0,002]), ce qui représente une réduction du risque absolu de 0,5 % et 0,9 % respectivement. Ce bénéfice était homogène quel que soit l'âge, le sexe et la présence ou non d'un traitement fibrinolytique et a été observé dès les premières 24 heures.

Dose de charge de 600 mg de clopidogrel chez les patients atteints d'un syndrome coronarien aigu subissant une ICP

CURRENT-OASIS-7 (*Clopidogrel and Aspirin Optimal Dose Usage to Reduce Recurrent Events Seventh Organization to Assess Strategies in Ischemic Syndromes*)

Cet essai factoriel randomisé a inclus 25 086 personnes atteintes d'un syndrome coronarien aigu (SCA) programmées pour une ICP précoce. Les patients ont été randomisés pour recevoir soit une double dose (600 mg au jour 1, puis 150 mg aux jours 2 à 7, puis 75 mg par jour) par rapport à une dose standard (300 mg au jour 1, puis 75 mg par jour) de clopidogrel, et une dose élevée (300 à 325 mg par jour) par rapport à une faible dose (75 à 100 mg par jour) d'AAS. Les 24 835 patients SCA inclus ont subi une angiographie coronarienne et 17 263 ont subi une ICP. Parmi les 17 263 patients recevant un traitement par ICP, par rapport à la dose standard, le clopidogrel à double dose a réduit le taux du critère d'évaluation principal (3,9 % contre 4,5 % ; RR ajusté = 0,86 ; IC à 95 % : 0,74 à 0,99 ; p = 0,039) et significativement réduit la thrombose de stent (1,6 % contre 2,3 % ; RR : 0,68 ; IC à 95 % : 0,55 à 0,85 ; p = 0,001). Les saignements majeurs étaient plus fréquents avec la double dose qu'avec la dose standard de clopidogrel (1,6 % contre 1,1 % ; RR = 1,41 ; IC à 95 % : 1,09 à 1,83 ; p = 0,009). Dans cet essai, la dose de charge de 600 mg de clopidogrel a montré une efficacité du même ordre chez les patients âgés de ≥ 75 ans et les patients âgés de < 75 ans.

IM ARMYDA-6 (*The Antiplatelet therapy for Reduction of MYocardial Damage during Angioplasty - Myocardial Infarction*)

Cet essai randomisé, prospectif, international et multicentrique a évalué un prétraitement par une dose de charge de clopidogrel de 600 mg contre 300 mg dans le cadre d'une ICP urgente pour un syndrome coronarien aigu avec sus-décalage du segment ST (STEMI). Les patients ont reçu une dose de charge de 600 mg de clopidogrel (n = 103) ou de 300 mg de clopidogrel (n = 98) avant l'ICP, puis ont reçu 75 mg/jour à partir du jour suivant l'ICP et pendant 1 an. Les patients recevant une dose de charge de 600 mg de clopidogrel présentaient une taille d'infarctus significativement réduite par rapport à ceux recevant une dose de charge de 300 mg. Les thrombolyse étaient moins fréquentes chez les patients

avec un grade de flux TIMI < 3 après une ICP avec la dose de charge de 600 mg (5,8 % contre 16,3 % ; $p = 0,031$), une amélioration de la FEVG à la sortie de l'hôpital a été observée ($52,1 \pm 9,5$ % contre $48,8 \pm 11,3$ % ; $p = 0,026$), et les événements cardiovasculaires indésirables majeurs à 30 jours étaient moins nombreux (5,8 % contre 15 % ; $p = 0,049$). Aucune augmentation des saignements ni des complications au site d'entrée n'a été observée (critères d'évaluation secondaires au Jour 30).

HORIZONS-AMI (*Harmonizing Outcomes with Revascularization and Stents in Acute Myocardial Infarction*)

Une analyse post-hoc a été menée avec cet essai pour évaluer si une dose de charge de 600 mg de clopidogrel permet une inhibition plus rapide et plus importante de l'activation plaquettaire. L'analyse a examiné l'impact d'une dose de charge de 600 mg par rapport à une dose de charge de 300 mg sur les résultats cliniques à 30 jours chez 3 311 patients de l'essai principal ($n = 1\ 153$; groupe 300 mg ; $n = 2\ 158$; groupe 600 mg) avant le cathétérisme cardiaque, suivi d'une dose de 75 mg/jour pendant ≥ 6 mois après la sortie de l'hôpital. Les résultats ont montré des taux de mortalité à 30 jours non ajustés significativement inférieurs (1,9 % contre 3,1 % ; $p = 0,03$), de nouvel infarctus (1,3 % contre 2,3 % ; $p = 0,02$) et de thrombose de stent certaine ou probable (1,7 % contre 2,8 % ; $p = 0,04$) avec une dose de charge de 600 mg 19 sans taux de saignement plus élevés. Selon une analyse multivariée, une dose de charge de 600 mg était un facteur prédictif indépendant de taux inférieurs d'événements indésirables cardiaques majeurs à 30 jours (RR : 0,72 [IC à 95 % : 0,53 à 0,98] ; $p = 0,04$). Le taux de saignement majeur (non lié au pontage aortocoronarien [PAC]) était de 6,1 % dans le groupe dose de charge 600 mg et de 9,4 % dans le groupe dose de charge 300 mg ($p = 0,0005$). Le taux de saignement mineur était de 11,3 % dans le groupe dose de charge 600 mg et de 13,8 % dans le groupe dose de charge 300 mg ($p = 0,03$).

Traitement à long terme (12 mois) par clopidogrel chez les patients atteints de syndrome coronarien aigu avec sus-décalage du segment ST (STEMI) après une ICP

CREDO (*Clopidogrel for the Reduction of Adverse Events During Observation*)

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

EXCELLENT (*Efficacy of Xience/Promus Versus Cypher to Reduce Late Loss After Stenting*)

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

principal résultat de cette étude était que la DAPT à 6 mois était non inférieure à la DAPT à 12 mois en termes de risque de défaillance du vaisseau cible.

Désescalade des agents inhibiteurs des P2Y12 dans le Syndrome Coronaire Aigu

Le changement de traitement (switch) à partir d'un plus puissant inhibiteur des récepteurs P2Y12 vers le clopidogrel en association à l'acide acétylsalicylique, après la phase aigüe d'un Syndrome Coronaire Aigu (SCA) a été évalué dans deux études randomisées - TOPIC et TROPICAL-ACS. Il s'agit de deux études indépendantes réalisées par un tiers et portant sur des événements cliniques.

Le bénéfice clinique apporté par les plus puissants inhibiteurs des P2Y12, ticagrelor et prasugrel, dans leurs études pivotales est lié à une réduction significative des récurrences d'événements ischémiques (incluant la Thrombose de Stent (TS) aigüe et sub-aigüe, l'Infarctus du Myocarde (IDM) et la revascularisation en urgence). Bien que le bénéfice ischémique ait été constant au cours de la première année, une réduction plus importante de la récurrence ischémique post SCA a été observée dans les premiers jours suivants l'initiation du traitement. En revanche, des analyses post-hoc ont démontré une augmentation statistiquement significative du risque de saignement avec les plus puissants inhibiteurs des P2Y12, survenant principalement durant la phase d'entretien, au-delà du premier mois après SCA. TOPIC et TROPICAL-ACS ont été conçues pour étudier comment limiter les événements hémorragiques tout en maintenant l'efficacité.

TOPIC (*Timing Of Platelet Inhibition after acute Coronary syndrome*)

Cet essai randomisé, en ouvert, a inclus des patients avec SCA nécessitant une Intervention Coronarienne Percutanée (ICP).

Les patients sous traitement par acide acétylsalicylique associée à un plus puissant inhibiteur des P2Y12 et ne présentant pas d'effets indésirables à un mois, changeaient de traitement pour une association fixe de clopidogrel plus acide acétylsalicylique (désescalade de la double antiagrégation-plaquettaire (DAPT)) ou continuaient le même traitement (DAPT inchangée).

Au total, 645 sur 646 patients avec syndrome coronarien aigu avec sus-décalage du segment ST (STEMI), ou sans sus-décalage du segment ST (NSTEMI) ou angor instable ont été analysés. (DAPT Désescalade (n=322) ; DAPT inchangée (n=323)). 316 patients (98,1%) dans le groupe DAPT désescalade et 318 patients (98,5%) dans le groupe DAPT inchangée ont été suivis pendant un an. La durée médiane de suivi pour les deux groupes était de 359 jours. Les caractéristiques de la cohorte étudiée étaient similaires dans les deux groupes.

Le critère composite principal, comportant les décès cardiovasculaires, accidents vasculaires cérébraux, revascularisation en urgence, saignements avec un score hémorragique BARC (Bleeding Academic Research Consortium) ≥ 2 , a été mesuré un an après un SCA. Ce critère composite est survenu chez 43 patients (13,4%) dans le groupe DAPT désescalade et chez 85 patients (26,3%) dans le groupe DAPT inchangée ($p < 0,01$). Cette différence statistiquement significative était principalement soutenue par des événements hémorragiques moins fréquents, sans différence constatée dans les événements ischémiques ($p = 0,36$), alors que les saignements avec un score BARC ≥ 2 sont apparus moins fréquemment dans le groupe DAPT désescalade (4,0%) contre (14,9%) dans le groupe DAPT inchangée ($p < 0,01$). Les événements hémorragiques définis comme tous types de saignements BARC sont survenus chez 30 patients (9,3%) dans le groupe DAPT désescalade et chez 76 patients (23,5%) dans le groupe DAPT inchangée ($p < 0,01$).

TROPICAL-ACS (*Testing Responsiveness to Platelet Inhibition on Chronic Antiplatelet Treatment for Acute Coronary Syndromes*)

Cet essai randomisé, en ouvert, a inclus 2 610 patients avec des biomarqueurs de SCA positifs après une ICP réussie. Les patients étaient randomisés pour recevoir soit prasugrel 5 ou 10mg/j (Jours 0-14) (n=1306), soit prasugrel 5 ou 10mg/j (Jours 0-7) puis une désescalade vers le clopidogrel 75mg/j (Jours 8-14) (n=1304) en association avec acide acétylsalicylique (< 100 mg/j). Au jour 14, un test de

fonction plaquettaire était effectué. Les patients uniquement sous prasugrel seul poursuivaient leur traitement pendant 11,5 mois.

Les patients en désescalade étaient soumis à un test de Haute Réactivité Plaquettaire (HRP). Si ce test montrait un $HRP \geq 46$ unités, les patients étaient re-escaladés vers prasugrel 5 ou 10mg/j pour 11,5 mois ; si ce test montrait un $HRP < 46$ unités, les patients poursuivaient leur traitement sous clopidogrel 75mg/j pendant 11,5 mois. En conséquence, le groupe désescalade guidée par le test de fonction plaquettaire comportait des patients sous prasugrel (40%) et sous clopidogrel (60%). Tous les patients poursuivaient leur traitement par acide acétylsalicylique et étaient suivis pendant un an.

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

Double antiagrégation plaquettaire (DAPT) dans l'AVC ischémique mineur aigu ou l'AIT de risque modéré à élevé

La DAPT associant le clopidogrel à l'AAS comme traitement de prévention des accidents vasculaires cérébraux après un AVC ischémique mineur aigu ou un AIT de risque modéré à élevé a été évaluée dans deux études randomisées sponsorisées par l'investigateur (investigator-sponsored studies, ISS) – CHANCE et POINT – avec des résultats cliniques d'efficacité et de sécurité.

CHANCE (*Clopidogrel in High-risk patients with Acute Non-disabling Cerebrovascular Events*)

Cet essai clinique multicentrique, randomisé, en double aveugle, contrôlé versus placebo a inclus 5 170 patients chinois présentant un AIT aigu (score $ABCD2 \geq 4$) ou un AVC mineur aigu ($NIHSS \leq 3$). Les patients des deux groupes ont reçu de l'AAS en ouvert le Jour 1 (à une dose allant de 75 à 300 mg, à l'appréciation du médecin traitant). Les patients randomisés dans le groupe clopidogrel + AAS ont reçu une dose de charge de 300 mg de clopidogrel le Jour 1, suivie d'une dose de 75 mg de clopidogrel par jour les Jours 2 à 90, et de l'AAS à une dose de 75 mg par jour les Jours 2 à 21. Les patients randomisés dans le groupe AAS ont reçu une version placebo du clopidogrel les Jours 1 à 90 et de l'AAS à une dose de 75 mg par jour les Jours 2 à 90.

Le critère d'évaluation principal de l'efficacité était la survenue de tout nouvel évènement d'AVC (ischémique et hémorragique) au cours des 90 premiers jours après l'AVC ischémique mineur aigu ou l'AIT à haut risque. Un nouvel évènement est survenu chez 212 patients (8,2 %) du groupe clopidogrel + AAS comparé à 303 patients (11,7 %) du groupe AAS (risque relatif [RR], 0,68 ; intervalle de confiance [IC] à 95 %, 0,57 à 0,81 ; $P < 0,001$). Un AVC ischémique est survenu chez 204 patients (7,9 %) du groupe clopidogrel + AAS par rapport à 295 patients (11,4 %) du groupe AAS (RR, 0,67 ; IC à 95 %, 0,56 à 0,81 ; $P < 0,001$). Un AVC hémorragique est survenu chez 8 patients dans chacun des deux groupes de l'étude (0,3 % de chaque groupe). Une hémorragie modérée ou sévère est survenue chez 7 patients (0,3 %) dans le groupe clopidogrel + AAS et chez 8 patients (0,3 %) du groupe AAS ($P = 0,73$). Le taux d'évènements hémorragiques toutes causes confondues était de 2,3 % dans le groupe clopidogrel + AAS par rapport à 1,6 % dans le groupe AAS (RR, 1,41 ; IC à 95 %, 0,95 à 2,10 ; $P = 0,09$).

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

Cet essai clinique multicentrique, randomisé, en double aveugle, contrôlé versus placebo a inclus 4 881 patients internationaux présentant un AIT aigu (score $ABCD2 \geq 4$) ou un AVC mineur ($NIHSS \leq 3$). Tous les patients des deux groupes ont reçu de l'AAS en ouvert les Jours 1 à 90 (à une dose allant de 50 à 325 mg, à l'appréciation du médecin traitant). Les patients randomisés dans le groupe clopidogrel

ont reçu une dose de charge de 600 mg de clopidogrel le Jour 1, suivie d'une dose de 75 mg de clopidogrel par jour les Jours 2 à 90. Les patients randomisés dans le groupe placebo ont reçu un placebo du clopidogrel les Jours 1 à 90.

Le critère d'évaluation principal de l'efficacité était un critère composite regroupant les événements ischémiques majeurs (AVC ischémique, IDM ou décès dû à un événement vasculaire ischémique) au Jour 90. Ces événements sont survenus chez 121 patients (5,0 %) recevant du clopidogrel associé à l'AAS, par rapport à 160 patients (6,5 %) recevant l'AAS en monothérapie (RR, 0,75 ; IC à 95 %, 0,59 à 0,95 ; P = 0,02). Le critère d'évaluation secondaire d'AVC ischémique est survenu chez 112 patients (4,6 %) recevant du clopidogrel associé à l'AAS, par rapport à 155 patients (6,3 %) recevant l'AAS en monothérapie (RR, 0,72 ; IC à 95 %, 0,56 à 0,92 ; P = 0,01). Le critère d'évaluation principal de tolérance concernant les hémorragies majeures est survenu chez 23 des 2 432 patients (0,9 %) recevant du clopidogrel associé à l'AAS et chez 10 des 2 449 patients (0,4 %) recevant l'AAS en monothérapie (RR, 2,32 ; IC à 95 % : 1,10 à 4,87 ; P = 0,02). Une hémorragie mineure est survenue chez 40 patients (1,6 %) recevant du clopidogrel associé à l'AAS et chez 13 patients (0,5 %) recevant l'AAS en monothérapie (RR, 3,12 ; IC à 95 % : 1,67 à 5,83 ; P = 0,001).

Analyse de l'évolution dans le temps des études CHANCE et POINT Aucun bénéfice en matière d'efficacité n'a été associé à la poursuite de la DAPT au-delà de 21 jours. Une répartition au cours du temps des événements ischémiques majeurs et des hémorragies majeures selon le traitement affecté a été réalisée pour analyser l'impact du traitement par DAPT à court terme.

Tableau 1 – Répartition dans le temps des événements ischémiques majeurs et des hémorragies majeures selon le traitement dans les études CHANCE et POINT

Résultats dans les études CHANCE et POINT	Nbre d'événement				
	Traitement affecté	Total	1ère semaine	2 ^e semaine	3 ^e semaine
Événement ischémiques majeurs	AAS (n = 5.035)	458	330	36	21
	CLP + AAS (n = 5.016)	328	217	30	14
	Verschil	130	113	6	7
Hémorragie majeure	AAS (n = 5.035)	18	4	2	1
	CLP + AAS (n = 5.016)	30	10	4	2
	Verschil	-12	-6	-2	-1

Fibrillation auriculaire

Les études ACTIVE-W et ACTIVE-A, qui sont des études indépendantes du programme ACTIVE, ont inclus des patients souffrant de fibrillation auriculaire (FA) présentant au moins un facteur de risque d'événements vasculaires. Selon les critères d'inclusion, les médecins ont inclus des patients dans l'étude ACTIVE-W s'ils étaient candidats à un traitement par antivitamine K (AVK), tel que la warfarine. Les patients étaient inclus dans l'étude ACTIVE-A s'ils ne pouvaient pas être traités par AVK, en raison soit de leur incapacité à suivre le traitement, soit de leur réticence vis-à-vis d'un traitement par AVK.

L'étude ACTIVE-W a démontré qu'un traitement anticoagulant par AVK était plus efficace que l'association clopidogrel + AAS.

L'étude ACTIVE-A (n = 7 554) était une étude multicentrique, randomisée, en double-aveugle, contrôlée par placebo, qui a comparé l'association de clopidogrel 75 mg/jour et d'AAS (n = 3 772) à l'association placebo et AAS (n = 3 782). La posologie recommandée d'AAS était comprise entre 75 et 100 mg par jour. Les patients ont été traités pendant une durée allant jusqu'à 5 ans.

Les patients randomisés dans le programme ACTIVE présentaient une FA documentée, c'est-à-dire soit

une FA permanente, soit au moins 2 épisodes de FA intermittente au cours des 6 derniers mois, et avaient au moins un des facteurs de risque suivants: âge ≥ 75 ans; âge compris entre 55 et 74 ans associé soit à un diabète de type 2 nécessitant un traitement médicamenteux, soit à un antécédent d'IDM documenté, soit à une maladie coronarienne documentée; hypertension artérielle traitée; antécédent d'AVC, d'accident ischémique transitoire (AIT) ou d'embolie systémique en dehors du SNC; dysfonction ventriculaire gauche avec une FEVG $< 45\%$; maladie vasculaire périphérique documentée. Le score de CHADS₂ moyen était de 2,0 (échelle de 0 à 6).

Les principaux critères d'exclusion pour les patients étaient: ulcère gastro-duodéal documenté dans les 6 derniers mois; antécédent d'hémorragie intracérébrale; thrombocytopénie importante (plaquettes $< 50 \times 10^9/l$); nécessité d'un traitement par clopidogrel ou par anticoagulant oral (ACO) ou intolérance à l'une des deux substances.

Septante-trois pour cent (73 %) des patients inclus dans l'étude ACTIVE-A ne pouvaient pas être traités par AVK selon l'évaluation du médecin, en raison d'une incapacité du patient à respecter les contraintes liées au suivi de l'INR (rapport international normalisé), d'une prédisposition aux chutes ou aux traumatismes crâniens, ou d'un risque hémorragique particulier; chez 26 % des patients, la décision du médecin était basée sur la réticence du patient à suivre un traitement par AVK.

41,8 % des patients étaient des femmes. L'âge moyen était 71 ans, et 41,6 % des patients étaient âgés de 75 ans ou plus. Au total, 23,0 % des patients ont été traités par des antiarythmiques, 52,1 % par des bêtabloquants, 54,6 % par des IECA et 25,4 % par des statines.

832 patients (22,1 %) ont atteint le critère d'évaluation principal (délai avant la première survenue d'un AVC, d'un IDM, d'une embolie systémique en dehors du SNC ou d'un décès d'origine vasculaire) dans le groupe clopidogrel + AAS, contre 924 patients (24,4 %) dans le groupe placebo + AAS (soit une réduction du risque relatif de 11,1 %; IC à 95 % 2,4-19,1 % p = 0,013). Cette différence était principalement due à une diminution importante du nombre d'AVC. 296 patients (7,8 %) dans le groupe clopidogrel + AAS ont présenté un AVC contre 408 patients (10,8 %) dans le groupe placebo + AAS (soit une réduction du risque relatif de 28,4 %; IC à 95 %: 16,8 %-38,3%; p = 0,00001).

Population pédiatrique

Dans une étude à doses croissantes (Etude PICOLO) réalisée chez 86 nouveau-nés ou nourrissons âgés de 24 mois maximum et présentant un risque de thrombose; le clopidogrel a été évalué aux doses consécutives de 0,01, 0,1 et 0,2 mg/kg chez les nouveau-nés et les nourrissons, et à la dose de 0,15 mg/kg uniquement chez les nouveau-nés. La dose de 0,2 mg/kg a permis d'atteindre un pourcentage d'inhibition moyen de 49,3 % (agrégation plaquettaire induite par l'ADP de 5 μ M), soit un résultat comparable à celui observé chez des adultes traités par 75 mg par jour de clopidogrel.

Dans une étude randomisée (Etude CLARINET), en double aveugle, en groupes parallèles, 906 nouveau-nés et nourrissons atteints d'une cardiopathie congénitale cyanogène corrigée par anastomose artérielle aorto-pulmonaire ont été randomisés pour recevoir soit le clopidogrel 0,2 mg/kg (n = 467) soit le placebo (n = 439) en association avec un traitement de fond concomitant jusqu'à la deuxième étape chirurgicale. La durée moyenne entre l'anastomose artérielle aorto-pulmonaire et la première administration du médicament à l'étude était de 20 jours. Environ 88 % des patients ont reçu de l'acide acétylsalicylique (ASA) en concomitance, à la dose de 1 à 23 mg/kg/jour). Aucune différence significative n'a été observée entre les groupes de traitement au niveau du critère d'évaluation composite associant décès, thrombose de l'anastomose ou intervention attribuable à une maladie cardiaque avant l'âge de 120 jours suivant un événement de nature thrombotique (89 [19,1 %] dans le groupe clopidogrel et 90 [20,5 %] dans le groupe placebo) (voir rubrique 4.2). Le saignement a été l'effet indésirable le plus fréquemment signalé dans les deux groupes (clopidogrel et placebo). Cependant, aucune différence significative des taux de saignement n'a été observée entre les deux groupes. Lors du suivi de la sécurité à long terme de cette étude, 26 patients dont l'anastomose était toujours en place à l'âge d'un an ont reçu du clopidogrel jusqu'à l'âge de 18 mois. Aucun événement nouveau relatif à la sécurité n'a été observé pendant le suivi à long terme de cette étude.

Les études CLARINET et PICOLO ont été réalisées en utilisant une solution reconstituée de clopidogrel. Une étude de biodisponibilité relative menée chez l'adulte a montré que la solution reconstituée de

clopidogrel présentait une exposition similaire et une vitesse d'absorption légèrement supérieure pour le principal métabolite circulant (inactif), par rapport au comprimé autorisé.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

Le clopidogrel est rapidement absorbé après administration orale d'une dose unique ou de doses répétées de 75 mg/jour. Les concentrations plasmatiques maximales moyennes du clopidogrel inchangé (environ 2,2-2,5 ng/ml après une dose orale unique de 75 mg) sont obtenues environ 45 minutes après l'administration. Les données d'élimination urinaire des métabolites du clopidogrel indiquent que le taux d'absorption est d'au moins 50 %.

Distribution

In vitro, le clopidogrel et le principal métabolite circulant (inactif) se lient de manière réversible aux protéines du plasma humain (à raison de respectivement 98 % et 94 %). Cette liaison est non saturable *in vitro* pour un large intervalle de concentrations.

Biotransformation

Le clopidogrel est largement métabolisé par le foie. *In vitro* et *in vivo*, le clopidogrel est largement métabolisé par les deux principales voies métaboliques: la première est régie par les estérases et conduit à l'hydrolyse en son dérivé inactif, l'acide carboxylique (85 % des métabolites circulants); la seconde est régie par de multiples cytochromes P450. Le clopidogrel est d'abord métabolisé en un métabolite intermédiaire, le 2-oxo-clopidogrel. Le métabolisme ultérieur de ce métabolite intermédiaire (le 2-oxo-clopidogrel) produit le métabolite actif, un dérivé thiol du clopidogrel. Le métabolite actif est formé principalement par le CYP2C19, avec contribution de plusieurs autres enzymes CYP, notamment les CYP1A2, CYP2B6 et CYP3A4. Le métabolite actif thiol, qui a été isolé *in vitro*, se lie rapidement et de façon irréversible aux récepteurs plaquettaires, inhibant ainsi l'agrégation plaquettaire.

La C_{max} du métabolite actif est doublée après une dose de charge unique de 300 mg de clopidogrel, par rapport à celle mesurée après un traitement de quatre jours à une dose d'entretien de 75 mg par jour. La C_{max} est observée environ 30 à 60 minutes après la prise.

Élimination

Après l'administration par voie orale d'une dose de clopidogrel marqué au carbone 14 chez l'homme, 50 % environ de la dose sont éliminés dans les urines et 46 % environ dans les selles au cours des 120 heures qui suivent l'administration. Après l'administration par voie orale d'une dose unique de 75 mg de clopidogrel, la demi-vie d'élimination du clopidogrel est de 6 heures environ. La demi-vie d'élimination du principal métabolite circulant (inactif) était de 8 heures après une administration unique ainsi qu'après une administration répétée.

Pharmacogénétique

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

L'allèle CYP2C19*1 correspond à un métabolisme entièrement fonctionnel, tandis que les allèles CYP2C19*2 et CYP2C19*3 sont non fonctionnels. Les allèles CYP2C19*2 et CYP2C19*3 représentent la majorité des allèles à fonction réduite chez les métaboliseurs lents caucasiens (85 %) et asiatiques (99 %). Les autres allèles associés à une absence de métabolisme ou à un métabolisme réduit sont moins fréquents et sont notamment les CYP2C19*4, *5, *6, *7 et *8. Un patient métaboliseur lent possède 2 allèles non fonctionnels, tels que définis ci-dessus. Les fréquences publiées pour les génotypes de métaboliseurs lents du CYP2C19 sont d'environ 2 % chez les Caucasiens, de 4 % chez les Noirs et de 14 % chez les Chinois. Il existe des tests permettant de déterminer le génotype CYP2C19 du patient.

Une étude croisée menée sur 40 sujets en bonne santé, incluant 10 sujets dans chacun des quatre groupes de métaboliseurs du CYP2C19 (ultra-rapide, rapide, intermédiaire et lent), a évalué les réponses pharmacocinétique et antiplaquettaire; l'étude utilisait une dose de 300 mg suivie d'une dose de

75 mg/jour, et une autre dose de 600 mg suivie d'une dose de 150 mg/jour, chaque posologie étant administrée pendant 5 jours au total (état d'équilibre). Aucune différence majeure n'a été observée au niveau de l'exposition au métabolite actif ou de l'inhibition moyenne de l'agrégation plaquettaire (IAP) entre les métaboliseurs ultra-rapides, rapides et intermédiaires. Chez les métaboliseurs lents, l'exposition au métabolite actif était diminuée de 63 à 71% par rapport aux métaboliseurs rapides. Après l'administration du schéma posologique de 300 mg/75 mg, les réponses antiplaquettaires étaient réduites chez les métaboliseurs lents, qui présentaient une IAP (inhibition moyenne de l'agrégation plaquettaire) (5 µM d'ADP) de 24 % (24 heures) et de 37 % (Jour 5), contre une IAP de 39 % (24 heures) et 58 % (Jour 5) chez les métaboliseurs rapides, et une IAP de 37 % (24 heures) et 60 % (Jour 5) chez les métaboliseurs intermédiaires. Lorsque les métaboliseurs lents ont reçu le schéma 600 mg/150 mg, l'exposition au métabolite actif était plus élevée qu'avec le schéma 300 mg/75 mg. En outre, l'IAP atteignait 32 % (24 heures) et 61 % (Jour 5) chez ces patients, soit des pourcentages plus élevés que ceux relevés chez les métaboliseurs lents recevant le schéma 300 mg/75 mg, et similaires à ceux obtenus chez les autres groupes de métaboliseurs du CYP2C19 recevant le schéma 300 mg/75 mg. Aucun schéma posologique approprié n'a été établi pour cette population de patients dans les études de résultats cliniques.

Une méta-analyse incluant 6 études portant sur 335 sujets traités par clopidogrel à l'état d'équilibre a confirmé les résultats susmentionnés; cette étude a montré que l'exposition au métabolite actif était réduite de 28 % chez les métaboliseurs intermédiaires et de 72 % chez les métaboliseurs lents, par rapport aux métaboliseurs rapides, tandis que l'inhibition de l'agrégation plaquettaire (IAP) (5 µM d'ADP) était réduite de respectivement 5,9 % et 21,4 % par rapport aux métaboliseurs rapides.

L'influence du génotype du CYP2C19 sur les résultats cliniques obtenus chez les patients traités par clopidogrel n'a pas été évaluée dans des études prospectives, randomisées et contrôlées. Néanmoins, une série d'analyses rétrospectives ont évalué cet effet chez des patients traités par clopidogrel et pour lesquels des résultats de génotypage sont disponibles: CURE (n = 2 721), CHARISMA (n = 2 428), CLARITY-TIMI 28 (n = 227), TRITON-TIMI 38 (n = 1 477) et ACTIVE-A (n = 601), ainsi qu'un certain nombre d'études de cohortes publiées.

Dans l'analyse TRITON-TIMI 38 et dans 3 des études de cohortes (Collet, Sibbing, Giusti), le groupe combiné de patients ayant un statut de métaboliseurs intermédiaires ou lents présentait une incidence plus élevée d'événements cardiovasculaires (décès, infarctus du myocarde et accident vasculaire cérébral) ou de thrombose sur stent, par rapport aux métaboliseurs rapides.

Dans l'analyse CHARISMA et dans une étude de cohorte (Simon), on a uniquement observé une incidence accrue d'événements cardiovasculaires chez les métaboliseurs lents, par rapport aux métaboliseurs rapides.

Dans les analyses CURE, CLARITY, ACTIVE-A et dans une étude de cohorte (Trenk), aucune augmentation de l'incidence d'événements n'a été observée sur la base du statut de métaboliseur.

A noter qu'aucune de ces analyses ne disposait de la taille suffisante pour détecter des différences de résultats chez les métaboliseurs lents.

Populations particulières

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

Insuffisance rénale

Après l'administration répétée de doses de 75 mg de clopidogrel par jour, l'inhibition de l'agrégation plaquettaire induite par l'ADP était inférieure (de 25 %) chez les sujets atteints d'une maladie rénale sévère (clairance de la créatinine comprise entre 5 et 15 ml/min) par rapport aux sujets en bonne santé; toutefois, l'allongement du temps de saignement était similaire à celui observé chez les sujets en bonne santé recevant 75 mg de clopidogrel par jour. La tolérance clinique a en outre été bonne chez tous les patients.

Insuffisance hépatique

Après l'administration répétée de doses quotidiennes de 75 mg de clopidogrel pendant 10 jours chez des patients souffrant d'insuffisance hépatique sévère, l'inhibition de l'agrégation plaquettaire induite par l'ADP s'est révélée similaire à celle observée chez les sujets en bonne santé. L'allongement du temps de saignement moyen a également été similaire dans les deux groupes.

Origine ethnique

La prévalence des allèles CYP2C19 induisant un métabolisme intermédiaire et lent du CYP2C19 diffère en fonction de la race (voir Pharmacogénétique). Les données de la littérature permettant d'évaluer les conséquences cliniques en fonction du génotype du CYP dans la population asiatique sont limitées.

5.3 Données de sécurité préclinique

Les effets les plus fréquemment observés lors des essais non cliniques réalisés chez le rat et le babouin ont été des modifications hépatiques. Celles-ci se sont produites à des doses représentant une exposition au moins 25 fois supérieure à celle observée chez l'homme recevant une dose thérapeutique de 75 mg/jour, et résultaient d'un effet sur les enzymes du métabolisme hépatique. Aucun effet sur les enzymes du métabolisme hépatique n'a été observé chez l'homme recevant du clopidogrel à la dose thérapeutique.

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

Aucun effet cancérigène n'a été relevé lors de l'administration du clopidogrel à des souris pendant 78 semaines et à des rats pendant 104 semaines à des doses allant jusqu'à 77 mg/kg/jour (représentant au moins 25 fois l'exposition chez un être humain recevant une dose thérapeutique de 75 mg/jour).

Le clopidogrel a été testé dans des études de génotoxicité *in vitro* et *in vivo* et n'a pas montré d'activité génotoxique.

Le clopidogrel n'a exercé aucune incidence sur la fertilité des rats mâles et femelles et n'a présenté aucune tératogénicité chez le rat ou chez le lapin. Administré à des rats en période de lactation, le clopidogrel a induit un léger retard dans le développement de la progéniture. Des études de pharmacocinétique spécifiques réalisées avec du clopidogrel radiomarqué ont montré que la molécule mère ou ses métabolites sont excrétés dans le lait.

Par conséquent, un effet direct (légère toxicité) ou indirect (goût peu agréable) ne peut être exclu.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Noyau:

Mannitol (E 421)
Cellulose microcristalline (E 460)
Hydroxypropylcellulose (E 463)
Macrogol 6000 (E 1521)
Crospovidone (E 1202)
Huile de ricin hydrogénée

Pelliculage:

Lactose monohydraté
Hypromellose (E 464)
Dioxyde de titane (E 171)
Triacétine (E 1518)
Oxyde de fer rouge (E 172)

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

36 mois :

Dans l'emballage: blister PVC/Aclar/PVC-Al ou blister oPA/Al/PVC-Al ou récipient en PEHD fermé avec une fermeture en polypropylène opaque blanc avec dessiccant intégré.

24 mois :

Dans l'emballage: blister PVC/Aclar-Al ou récipient en PEHD dans lequel les sachets de gel de silice sont placés fermés avec une fermeture en polypropylène opaque blanc.

Pour les flacons en PEHD: utiliser dans les 6 mois après première ouverture.

6.4 Précautions particulières de conservation

Conserver à une température ne dépassant pas 30°C.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Plaquette en PVC/Aclar-Al

ou plaquette en PVC/Aclar/PVC-Al

ou plaquette en oPA/Al/PVC-Al

ou flacon en PEHD fermé par un bouchon blanc opaque en polypropylène contenant un sachet déshydratant,

ou flacon en PEHD contenant des sachets de gel de silice, fermé par un bouchon opaque blanc en polypropylène.

Les comprimés sont conditionnés dans des boîtes en carton contenant 10, 14, 28, 30, 50, 56, 84, 90, 98 ou 100 comprimés pelliculés ou 10x1, 14x1, 28x1, 30x1, 50x1, 56x1, 84x1, 90x1, 98x1 ou 100x1 comprimé pelliculé (dose unitaire) sous plaquettes en PVC/Aclar-Al ou en PVC/Aclar/PVC-Al ou en oPA/Al/PVC-Al.

Les comprimés pelliculés sont conditionnés dans des flacons en PEHD contenant 28, 30, 50, 90, 100, 300, 500 et 1000 comprimés.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination

Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation.

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

EG (Eurogenerics) SA
Esplanade Heysel b22
1020 Bruxelles

8. NUMEROS D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

Plaquette en PVC/Aclar-Al ou en PVC/Aclar/PVC-Al: BE500595

Plaquette en oPA/Al/PVC-Al: BE514933

Flacon en PEHD: BE500604

9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUELEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation: 22/08/2016

Date de dernier renouvellement : 18/12/2020

10. DATE D'APPROBATION/DE MISE A JOUR DU TEXTE

Date d'approbation du texte: 10/2023