

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1 DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Clopidogrel (HCl) Sandoz 75 mg comprimés pelliculés

2 COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque comprimé pelliculé contient 75 mg de clopidogrel (sous forme de chlorhydrate).

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1

3 FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé pelliculé.

Comprimés pelliculés de couleur rose, de forme ronde, lisses sur les deux faces.

4 DONNÉES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Prévention secondaire des événements athérotrombotiques

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 (datant de 7 jours à moins de 6 mois) ou d'une artériopathie périphérique établie.
- Chez les patients adultes souffrant d'un syndrome coronarien aigu :
 - syndrome coronarien aigu sans élévation du segment ST (angor instable ou infarctus du myocarde sans onde Q), y compris les patients chez lesquels on a placé un stent après une intervention coronarienne percutanée, en association avec de l'acide acétylsalicylique (AAS).
 - infarctus aigu du myocarde avec élévation du segment ST, en association avec de l'AAS chez les patients bénéficiant d'une intervention coronarienne percutanée (y compris avec pose de stent) ou chez les patients médicalement traités, 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 ABCD2¹ ≥ 4) ou un AVC ischémique mineur (NIHSS² ≤ 3), dans les 24 heures suivant l'AIT ou l'AVC ischémique.

Prévention des événements athérombotiques et thromboemboliques en cas de fibrillation auriculaire

Chez les patients adultes souffrant de fibrillation auriculaire, présentant au moins un facteur de risque d'événements vasculaires, non traitables par un antagoniste de la vitamine K (AVK), et qui présentent un faible risque hémorragique, le clopidogrel est indiqué en association avec l'AAS pour la prévention des événements athérombotiques et thromboemboliques, incluant l'accident vasculaire cérébral.

Pour de plus amples informations, référez-vous à la rubrique 5.1.

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

- Adultes et patients âgés

Le clopidogrel doit être administré en une dose quotidienne unique de 75 mg.

Chez les patients souffrant d'un syndrome coronarien aigu :

- Syndrome coronarien aigu sans élévation du segment ST (angor instable ou infarctus du myocarde sans onde Q) : le traitement par clopidogrel doit être instauré avec une dose de charge 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 ensuite être poursuivi à la dose de 75 mg une fois par jour (avec de l'acide acétylsalicylique (AAS) 75 mg – 325 mg par jour). Étant donné que des doses d'AAS plus élevées ont été associées à des risques accrus d'hémorragie, il est recommandé de ne pas dépasser la dose d'AAS de 100 mg. La durée optimale du traitement n'a pas été formellement établie. Les données issues des études cliniques soutiennent une utilisation jusqu'à 12 mois ; le bénéfice maximal a été observé à 3 mois (voir rubrique 5.1).
- Infarctus du myocarde aigu avec élévation du segment ST :
Pour les patients traités médicalement éligibles à un traitement thrombolytique/fibrinolytique, le clopidogrel doit être administré avec une dose de charge de 300 mg et ensuite poursuivi à raison d'une dose quotidienne unique de 75 mg associée à de l'AAS et avec ou sans thrombolytiques. Chez les patients traités médicalement de plus de 75 ans, le clopidogrel doit être instauré sans dose de charge. Le traitement combiné doit débuter dès que possible après l'apparition des symptômes et se poursuivre pendant au moins quatre semaines. Le bénéfice d'une association de

¹ Âge, pression artérielle, caractéristiques cliniques et durée de l'AIT, diagnostic du diabète (en anglais : « Age, Blood pressure, Clinical features, Duration, and Diabetes mellitus diagnosis »)

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

clopidogrel et d'AAS au-delà de quatre semaines n'a pas été étudié dans ce contexte (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 - 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, administrer le clopidogrel en une seule dose quotidienne de 75 mg. Le traitement par AAS (75 à 100 mg par jour) doit être instauré et poursuivi en association avec le clopidogrel (voir rubrique 5.1).

- Si une dose a été manquée :
 - Si moins de 12 heures se sont écoulées depuis l'heure de prise habituelle : les patients doivent prendre la dose immédiatement, puis prendre la dose suivante à l'heure habituelle prévue.
 - Si plus de 12 heures se sont écoulées depuis l'heure de prise habituelle prévue : les patients doivent prendre la dose suivante à l'heure habituelle prévue, et ne doivent pas 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 et chez les patients subissant 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).

- *Altération de la fonction rénale*

L'expérience thérapeutique est limitée chez les patients dont la fonction rénale est altérée (voir rubrique 4.4).

- *Altération de la fonction hépatique*

L'expérience thérapeutique est limitée chez les patients atteints d'une maladie hépatique modérée et pouvant présenter une diathèse hémorragique (voir rubrique 4.4).

Mode d'administration

Voie orale.

Ce médicament peut être administré avec ou sans nourriture.

4.3 Contre-indications

- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 2 ou la rubrique 6.1.
- Insuffisance hépatique sévère.
- Hémorragie pathologique active, telle qu'un ulcère gastro-duodéal ou une hémorragie intracrânienne.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Hémorragie et affections hématologiques

Étant donné le risque d'hémorragie et d'effets hématologiques indésirables, il convient d'envisager rapidement une numération sanguine et/ou d'autres examens appropriés chaque fois que des symptômes cliniques sont évocateurs d'une hémorragie pendant un traitement (voir rubrique 4.8). Comme tout autre agent antiplaquettaire, le clopidogrel doit être utilisé avec prudence chez les patients susceptibles de présenter un risque accru d'hémorragie suite à un traumatisme, une opération chirurgicale ou d'autres affections pathologiques ainsi que chez les patients qui reçoivent un traitement par AAS, héparine, inhibiteurs de la glycoprotéine

Ib/IIIa ou médicaments anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), y compris les inhibiteurs de la Cox-2, ou les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS), ou avec des inducteurs puissants du CYP2C19 ou d'autres médicaments associés à un risque de saignement, comme la 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 rigoureusement suivis afin de pouvoir déceler tout signe d'hémorragie, y compris des saignements occultes, particulièrement au cours des premières semaines de traitement et/ou après une procédure cardiaque invasive ou une opération chirurgicale. L'administration concomitante de clopidogrel et d'anticoagulants oraux n'est pas recommandée, car elle pourrait augmenter l'intensité des saignements (voir rubrique 4.5).

Si un patient doit subir une opération chirurgicale électorale et que l'effet antiplaquettaire est temporairement indésirable, le clopidogrel sera interrompu 7 jours avant l'opération chirurgicale. Les patients doivent informer leur médecin et leur dentiste qu'ils prennent du clopidogrel avant toute opération chirurgicale ou avant de prendre tout nouveau médicament. Le clopidogrel allonge le temps de saignement et il doit donc être utilisé avec prudence chez les patients qui présentent des lésions associées à une tendance hémorragique (particulièrement au niveau gastro-intestinal et intraoculaire).

Les patients doivent être avertis qu'il peut falloir davantage de temps pour 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 inhabituel (site ou 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 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)

Un purpura thrombocytopénique thrombotique (PTT) a été très rarement rapporté suite à l'utilisation de clopidogrel, parfois après une courte exposition. Il se caractérise par thrombocytopénie et une anémie hémolytique microangiopathique associées à des observations neurologiques, un dysfonctionnement rénal ou de la fièvre. Le PTT est une maladie potentiellement mortelle qui nécessite un traitement rapide incluant une plasmaphérèse.

Hémophilie acquise

Une hémophilie acquise a été rapportée après l'utilisation de clopidogrel. En cas de confirmation d'un allongement isolé du temps de céphaline activée (TCA), s'accompagnant ou non de saignements, envisager la possibilité d'une hémophilie acquise. Les patients

présentant un diagnostic confirmé d'hémophilie acquise doivent faire l'objet d'une prise en charge et d'un traitement spécialisé, et le traitement par clopidogrel doit être arrêté.

Accident vasculaire cérébral ischémique récent

Compte tenu du manque de données, le clopidogrel ne peut être recommandé pendant les 7 premiers jours qui suivent un accident vasculaire cérébral ischémique aigu.

Accident vasculaire cérébral ischémique récent

- *Initiation du traitement*
 - A la phase aigue 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.
 - Chez les patients présentant un 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 CYP2C19 du patient.

Comme le clopidogrel est métabolisé en son métabolite actif partiellement par le CYP2C19, on s'attend à ce que l'utilisation de médicaments qui inhibent l'activité de cette enzyme se traduise par 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'utilisation concomitante d'inducteurs puissants du CYP2C19 doit être déconseillée (voir rubrique 4.5).

Substrats du CYP2C8

Il conviendra de faire preuve de prudence chez les patients traités en concomitance avec du clopidogrel et des substrats du CYP2C8 (voir rubrique 4.5).

Réactions allergiques croisées entre les thiényridines

Il conviendra d'évaluer si le patient présente des antécédents d'hypersensibilité aux thiényridines (comme le clopidogrel, la ticlodipine, le prasugrel), car des réactions croisées ont été rapportées entre les thiényridines (voir rubrique 4.8). Les thiényridines peuvent entraîner des réactions allergiques légères à graves, y compris des éruptions cutanées, des angio-œdèmes ou des réactions croisées hématologiques, comme la thrombocytopénie et la neutropénie. Les patients ayant développé par le passé une réaction allergique et/ou une réaction hématologique à une thiényridine présentent un risque accru de développer une réaction semblable ou différente à une autre thiényridine. Il est conseillé de contrôler les éventuels signes d'hypersensibilité chez les patients présentant une allergie connue aux thiényridines.

Insuffisance rénale

L'expérience thérapeutique avec le clopidogrel est limitée chez les patients présentant une altération de la fonction rénale. Le clopidogrel doit dès lors être utilisé avec prudence chez ces patients (voir rubrique 4.2).

Insuffisance hépatique

L'expérience est limitée chez les patients atteints d'une maladie hépatique modérée et pouvant présenter une diathèse hémorragique. Le clopidogrel doit donc être utilisé avec prudence chez cette population (voir rubrique 4.2).

Excipients

Ce médicament contient de l'huile de ricin hydrogénée susceptible de causer des maux d'estomac et de la diarrhée.

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

Médicaments associés à un risque de saignement : il existe un risque accru de saignement en raison de l'effet cumulatif éventuel. L'administration concomitante de médicaments associés à un risque de saignement devra être entreprise avec prudence (voir rubrique 4.4).

Anticoagulants oraux : l'administration concomitante de clopidogrel et d'anticoagulants oraux n'est pas recommandée, car cela pourrait 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 normalisé international (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.

Inhibiteurs de la glycoprotéine IIb/IIIa : l'utilisation du clopidogrel s'effectuera avec prudence chez les patients recevant un traitement concomitant par des inhibiteurs des glycoprotéines IIb/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, alors que le clopidogrel a potentialisé l'effet de l'AAS sur l'agrégation plaquettaire induite par le collagène. L'administration concomitante de 500 mg d'AAS deux fois par jour pendant un jour n'a cependant pas augmenté de manière significative l'allongement du temps de saignement induit par la prise de clopidogrel. Une interaction pharmacodynamique entre le clopidogrel et l'acide acétylsalicylique est possible, ce qui entraînerait une augmentation du risque d'hémorragie. Une utilisation simultanée doit, par conséquent, être instaurée avec prudence (voir rubrique 4.4). Toutefois, le clopidogrel et l'AAS ont été administrés en association pendant au maximum un an (voir rubrique 5.1).

Héparine : au cours d'une étude clinique conduite chez des sujets sains, le clopidogrel n'a pas nécessité de modification de la dose d'héparine et il n'a pas altéré l'effet de l'héparine sur la coagulation. L'administration conjointe d'héparine n'a pas eu d'effet sur l'inhibition de l'agrégation plaquettaire induite par le clopidogrel. Une interaction pharmacodynamique entre le clopidogrel et l'héparine est possible, ce qui entraînerait une augmentation du risque d'hémorragie. Une utilisation simultanée doit, par conséquent, être instaurée avec prudence (voir rubrique 4.4).

Thrombolytiques : la sécurité d'une administration conjointe de clopidogrel, d'agents thrombolytiques spécifiques ou non de la fibrine et d'héparines a été évaluée chez des patients atteints d'un infarctus aigu du myocarde. L'incidence des hémorragies cliniquement significatives était similaire à celle observée lorsque des agents thrombolytiques et de l'héparine étaient administrés conjointement à de l'AAS (voir rubrique 4.8).

AINS : dans une étude clinique conduite auprès de volontaires sains, l'administration concomitante de clopidogrel et de naproxène a augmenté les saignements gastro-intestinaux occultes. Toutefois, compte tenu du manque d'études d'interactions avec d'autres AINS, il est actuellement difficile de dire si une augmentation du risque de saignement gastro-intestinal se produit avec tous les AINS. Par conséquent, les AINS, dont les inhibiteurs de la Cox-2, et le clopidogrel ne doivent être administrés qu'avec prudence (voir rubrique 4.4).

ISRS : étant donné que les ISRS ont une influence sur l'activation plaquettaire et qu'ils augmentent le risque de saignements, l'administration concomitante d'ISRS et de clopidogrel devra se faire avec prudence.

Autres traitements concomitants :

Inducteurs du CYP2C19

Comme le clopidogrel est métabolisé en son métabolite actif partiellement 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'utilisation concomitante d'inducteurs puissants du CYP2C19 doit être déconseillée (voir rubrique 4.4).

Inhibiteurs du CYP2C19

Comme le clopidogrel est métabolisé en son métabolite actif partiellement par le CYP2C19, on s'attend à ce que l'utilisation de médicaments qui inhibent l'activité de cette enzyme se traduise par 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 qui sont des inhibiteurs puissants ou modérés du CYP2C19 comprennent, entre autres, l'oméprazole et l'ésoméprazole, la fluvoxamine, la fluoxétine, le moclobémide, le voriconazole, le fluconazole, la ticlopidine, la carbamazépine et l'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). Cette diminution de l'exposition a été associée à une réduction de 39 % (dose de charge) et de 21 % (dose d'entretien) de l'inhibition de l'agrégation plaquettaire. On s'attend à une interaction similaire entre le clopidogrel et l'ésoméprazole.

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'utilisation concomitante 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 inhibition plaquettaire significativement réduite a été démontrée chez des patients infectés par le VIH traités par des traitements antirétroviraux boostés par le ritonavir ou le cobicistat. Bien que la pertinence clinique de ces résultats soit incertaine, des rapports spontanés ont été rapportés chez des patients infectés par le VIH traités par antirétroviraux boostés par le ritonavir, ayant présenté des événements réocclusifs après une désobstruction ou ayant subi des événements thrombotiques dans le cadre d'un traitement par charge de clopidogrel. L'exposition concomitante de clopidogrel et ritonavir peut diminuer l'inhibition plaquettaire moyenne. Par conséquent, l'utilisation concomitante de clopidogrel avec un traitement antirétroviral renforcé devrait être découragée.

Autres médicaments : Plusieurs études cliniques ont été menées avec le clopidogrel et d'autres médicaments administrés conjointement dans le but d'étudier les éventuelles interactions pharmacodynamiques et pharmacocinétiques. Aucune interaction pharmacodynamique cliniquement significative n'a été observée lorsque le clopidogrel était administré conjointement à l'aténolol, la nifédipine ou l'aténolol et la nifédipine simultanément. En outre, l'activité pharmacodynamique du clopidogrel n'a pas été influencée de manière significative par l'administration conjointe de phénobarbital ou d'œstrogène.

La pharmacocinétique de la digoxine ou de la théophylline n'a pas été modifiée par la coadministration de clopidogrel. Les antiacides n'ont pas modifié l'importance de 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.

Substrats du CYP2C8 : il a été montré que le clopidogrel augmente l'exposition au répaglinide chez les volontaires sains. Les études in vitro ont montré que l'augmentation de l'exposition au répaglinide résulte de 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 le métabolisme du CYP2C8 (ex. : le répaglinide, le paclitaxel) devrait être entreprise avec prudence (voir rubrique 4.4).

À l'exception des informations relatives aux interactions médicamenteuses spécifiques décrites ci-dessus, aucune étude d'interactions entre le clopidogrel et certains médicaments couramment administrés chez les patients atteints d'une athérombose n'a été réalisée. Toutefois, les patients inclus dans des études cliniques sur le clopidogrel ont reçu de nombreux médicaments concomitants, notamment des diurétiques, des bêtabloquants, des ICEA, des inhibiteurs calciques, des hypocholestérolémiants, des vasodilatateurs coronariens, des antidiabétiques (y compris de l'insuline), des antiépileptiques et des anti-GPIIb/IIIa, sans que ne soient démontrées d'interactions néfastes 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 augmentait l'exposition à la rosuvastatine chez les patients à savoir une multiplication par 2 de l'aire sous la courbe (ASC) et par 1,3 de la concentration maximale (C_{max}) après l'administration d'une dose de 300 mg de clopidogrel, et une multiplication par 1,4 de l'ASC sans effet sur la C_{max} , après une administration répétée d'une dose de 75 mg de clopidogrel.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Étant donné qu'aucune donnée clinique n'est disponible sur l'exposition au clopidogrel pendant la grossesse, il est préférable, par mesure de précaution, de ne pas utiliser le clopidogrel pendant la grossesse.

Les études chez l'animal n'ont pas montré d'effets délétères directs ou indirects sur la gestation, le développement embryonnaire/fœtal, l'accouchement ou le développement postnatal (voir rubrique 5.3.).

Allaitement

On ignore si le clopidogrel est excrété dans le lait maternel humain. Les études chez l'animal ont démontré que le clopidogrel est excrété dans le lait. Par mesure de précaution, l'allaitement ne doit pas être poursuivi pendant un 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 qu'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 évaluée chez plus de 44 000 patients ayant participé aux études cliniques, dont plus de 12 000 ont été traités pendant au moins un an. Au cours de l'étude CAPRIE, la sécurité du clopidogrel à raison de 75 mg/jour s'est avérée globalement comparable à celle de l'AAS 325 mg/jour, indépendamment de l'âge, du sexe et de l'origine ethnique. Les effets indésirables cliniquement pertinents observés dans les études CAPRIE, CURE, CLARITY, COMMIT et ACTIVE-A sont présentés ci-dessous. Outre l'expérience issue des études cliniques, des réactions indésirables ont été spontanément rapportées.

Les saignements sont les réactions indésirables les plus fréquentes, tant dans les études cliniques que dans l'expérience post-marketing, et elles ont été principalement signalées au cours du premier mois de traitement.

Au cours de l'étude CAPRIE, chez les patients traités par clopidogrel ou par AAS, l'incidence globale de tout type de saignement était de 9,3 %. L'incidence des cas sévères était similaire pour le clopidogrel et pour l'AAS.

Dans l'étude CURE, on n'a pas observé d'augmentation excessive des saignements majeurs avec clopidogrel + AAS dans les 7 jours qui ont suivi un pontage coronarien chez les patients qui ont 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, et de 6,3% pour le placebo + AAS.

Dans l'étude CLARITY, on a remarqué une augmentation globale des saignements dans le groupe clopidogrel + AAS par rapport au groupe placebo + AAS. L'incidence des saignements majeurs était similaire pour les deux groupes. Cette observation était cohérente entre 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.

Au cours de l'étude ACTIVE-A, la fréquence des hémorragies majeures était plus élevée dans le groupe clopidogrel + AAS que dans le groupe placebo + AAS (6,7 % contre 4,3 %). Les hémorragies majeures étaient essentiellement d'origine extra-crânienne dans les 2 groupes (5,3 % dans le groupe clopidogrel + AAS contre 3,5 % dans le groupe placebo + AAS), principalement d'origine gastro-intestinale (3,5 % contre 1,8 %). Le nombre d'hémorragies intracrâniennes était plus élevé 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 en ce qui concerne les fréquences d'hémorragie fatale (1,1 % dans le groupe clopidogrel + AAS et 0,7 % dans le groupe placebo + AAS) et d'accident vasculaire cérébral hémorragique (respectivement 0,8 % et 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, $p < 0,0001$).

Tableau des effets indésirables

Les réactions indésirables qui se sont manifestées pendant les études cliniques ou qui ont été spontanément rapportées sont présentées dans le tableau ci-dessous. Leur fréquence est définie sur la base des conventions suivantes : fréquent ($\geq 1/100$ à $< 1/10$) ; peu fréquent ($\geq 1/1.000$ à $< 1/100$) ; rare ($\geq 1/10.000$ à $< 1/1.000$) ; très rare ($< 1/10.000$), fréquence indéterminée (ne peut

être estimée sur la base des données disponibles). Au sein de chaque classe de systèmes d'organes, les effets indésirables sont présentés suivant un ordre décroissant de gravité.

Classe de système d'organe	Fréquent	Peu fréquent	Rare	Très rare, fréquence indéterminée*
Affections hématologiques et du système lymphatique		Thrombocytopénie, leucopénie, éosinophilie	Neutropénie y compris neutropénie sévère	Purpura thrombocytopénique thrombotique (PTT) (voir rubrique 4.4), anémie aplasique, pancytopénie, agranulocytose, thrombocytopénie sévère, hémophilie acquise de type A, agranulocytopénie, anémie
Affections du système immunitaire				Maladie sérique, réactions anaphylactoïdes, réactions croisées d'hypersensibilité entre thiényridines (p. ex. ticlopidine, prasugrel) (voir rubrique 4.4)*, syndrome hypoglycémique auto-immun pouvant entraîner une hypoglycémie sévère, notamment chez les patients avec un sous-type HLA-DRA4 (plus fréquent au sein de la population japonaise)*
Affections psychiatriques				Hallucinations, confusion
Affections du système nerveux		Hémorragie intracrânienne (certains cas ont eu une issue		Trouble du goût, agueusie

		fatale) céphalées, paresthésie, vertiges		
Affections oculaires		Hémorragie de l'oeil (conjonctivale, oculaire, rétinienne)		
Affections de l'oreille et du labyrinthe			Vertiges	
Affections cardiaques				Syndrome de Kounis (angor vasospastique allergique/infarctus du myocarde allergique) dans le contexte d'une réaction d'hypersensibilité à cause du clopidogrel*
Affections vasculaires	Hématome			Hémorragie grave, hémorragie d'une plaie opératoire vasculite, hypotension
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	Épistaxis			Hémorragie des voies respiratoires (hémoptysie, hémorragie pulmonaire), bronchospasme, pneumopathie interstitielle, pneumonie à éosinophiles
Affections gastro- intestinales	Hémorragie gastro- intestinale, diarrhée, douleurs abdominales, dyspepsie	Ulcère gastrique et ulcère duodéal, gastrite, vomissements, nausées, constipation, flatulence	Hémorragie rétro- péritonéale	Hémorragie gastro-intestinale et rétro- péritonéale avec issue fatale, pancréatite, colite (dont recto-colite hémorragique ou

				colite lymphocytaire), stomatite
Affections hépatobiliaires				Insuffisance hépatique aiguë, hépatite, résultats anormaux aux tests de la fonction hépatique
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Ecchymoses	Éruption cutanée, prurit, saignement cutané (purpura)		Dermatite bulleuse (syndrome de Lyell, syndrome de Stevens Johnson, érythème polymorphe, exanthème pustuleux aigu généralisé (AGEP)), angio-oedème, syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse, éruption cutanée médicamenteuse s'accompagnant d'une éosinophilie et de symptômes systémiques (syndrome DRESS), éruption cutanée érythémateuse ou exfoliatrice, urticaire, eczéma, lichen plan
Affections musculo-squelettiques et systémiques				Saignement musculo-squelettique (hémarthrose), arthrite, arthralgie, myalgie
Affections des organes de reproduction et du			Gynécomastie	

sein				
Affections du rein et des voies urinaires		Hématurie		Glomérulonéphrite, élévation de la créatinine sérique
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Saignement au point d'injection			Fièvre
Investigations		Allongement du temps de saignement, diminution du nombre de neutrophiles, diminution du nombre de plaquettes		

* Informations relatives au clopidogrel, avec une fréquence « 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	Luxembourg
Agence fédérale des médicaments et des produits de santé Division Vigilance Boîte Postale 97 B-1000 Bruxelles Madou Site internet: www.notifieruneffetindesirable.be e-mail: adr@afmps.be	Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy ou Division de la pharmacie et des médicaments de la Direction de la santé Site internet : www.guichet.lu/pharmacovigilance

4.9 Surdosage

Un surdosage après administration de clopidogrel peut entraîner un allongement du temps de saignement et des complications hémorragiques ultérieures. Un traitement approprié doit être envisagé si l'on observe des saignements.

Aucun antidote n'a été trouvé à l'activité pharmacologique du clopidogrel. S'il est nécessaire de corriger rapidement la prolongation d'un temps de saignement, la transfusion de plaquettes peut inverser les effets du clopidogrel.

5 PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : inhibiteurs de l'agrégation plaquettaire à l'exclusion de l'héparine, code ATC : B01AC-04.

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. Ce métabolite actif inhibe de manière sélective la liaison de l'adénosine diphosphate (ADP) à son récepteur plaquettaire P2Y₁₂ et l'activation ultérieure du complexe de glycoprotéines GPIIb/IIIa induite par l'ADP, ce qui provoque une inhibition de l'agrégation plaquettaire. En raison de cette liaison irréversible, les plaquettes ainsi exposées au clopidogrel sont modifiées pendant toute leur durée de vie (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

Des doses répétées de 75 mg par jour ont entraîné une inhibition importante de l'agrégation plaquettaire induite par l'ADP dès le premier jour ; cette inhibition a augmenté progressivement et a atteint l'état d'équilibre entre le Jour 3 et le Jour 7. À l'état d'équilibre, le taux moyen d'inhibition observé avec une dose de 75 mg par jour était de 40 à 60 %. L'agrégation plaquettaire et le temps de saignement sont graduellement revenus à leurs valeurs initiales, généralement dans les 5 jours suivant l'arrêt du traitement.

Efficacité et sécurité clinique

La sécurité et l'efficacité du clopidogrel ont été évaluées au cours de 7 études en double aveugle menées auprès de 100.000 patients : l'étude CAPRIE, comparant 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 d'autres traitements conventionnels.

Infarctus du myocarde (IM) récent, accident vasculaire cérébral récent ou artériopathie périphérique établie

L'étude CAPRIE a inclus 19.185 patients atteints d'une athérombose s'étant manifestée par un infarctus du myocarde récent (<35 jours), un accident vasculaire cérébral récent (entre 7 jours et 6 mois) ou une artériopathie périphérique établie. Les patients ont été randomisés vers le clopidogrel 75 mg/jour ou l'AAS 325 mg/jour et ils ont été suivis pendant 1 à 3 ans.

Dans le sous-groupe de l'infarctus du myocarde, la plupart des patients ont reçu de l'AAS pendant les tout premiers jours suivant l'infarctus du myocarde aigu.

Le clopidogrel a significativement réduit l'incidence de nouveaux événements ischémiques (critère d'évaluation combinant l'infarctus du myocarde, l'accident vasculaire cérébral ischémique et le décès d'origine vasculaire) par comparaison à l'AAS. Dans l'analyse en intention de traiter, 939 événements ont été observés dans le groupe clopidogrel et 1.020 événements dans le groupe AAS (réduction du risque relatif (RRR) 8,7 %, [IC à 95 % : 0,2 à 16,4] ; $p = 0,045$, ce qui correspond, pour 1000 patients traités pendant 2 ans, à 10 [IC : 0 à 20] patients supplémentaires protégés contre un nouvel événement ischémique. L'analyse de la mortalité totale en tant que critère secondaire n'a pas révélé de 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 périphérique), le bénéfice semblait le plus important (atteignant une signification statistique de $p = 0,003$) chez les patients inclus en raison d'une artériopathie périphérique (particulièrement les patients ayant également des antécédents 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 ayant eu un accident vasculaire cérébral (RRR = 7,3%, IC : -5,7 à 18,7 [$p = 0,258$]). Chez les patients inclus dans l'étude sur la seule base d'un infarctus du myocarde récent, le clopidogrel était numériquement inférieur, mais non statistiquement différent de l'AAS (RRR = -4,0 %, IC : -22,5 à 11,7 [$p = 0,639$]). En outre, une analyse en sous-groupe par âge a suggéré que le bénéfice du clopidogrel chez les patients de plus de 75 ans était moindre que celui observé chez les patients ≤ 75 ans.

Étant donné que l'étude CAPRIE n'était pas suffisamment puissante pour évaluer la sécurité des sous-groupes individuels, il n'est pas clairement établi si les différences observées dans les réductions du risque relatif entre les différents événements qualifiants sont bien réels ou s'il s'agit d'un hasard.

Syndrome coronarien aigu

L'étude CURE a inclus 12.562 patients présentant un syndrome coronarien aigu sans élévation du segment ST (angor instable, infarctus du myocarde sans onde Q) et se présentant dans les 24 heures suivant l'apparition de l'épisode le plus récent des douleurs thoraciques ou des symptômes évocateurs d'une ischémie. Les patients devaient présenter soit des modifications de l'ECG compatibles avec une nouvelle ischémie, soit une élévation en enzymes cardiaques ou des troponines I ou T au moins deux fois supérieures à la limite de la normale. Les patients étaient randomisés vers le clopidogrel (dose de charge de 300 mg suivie de 75 mg/jour, N = 6.259) ou vers le placebo (N = 6.303), les deux produits étant administrés en association avec de l'AAS (75-325 mg une fois par jour) et d'autres traitements standard. Les patients ont été traités pendant une durée maximale d'un an. Dans l'étude CURE, 823 patients (6,6 %) patients ont reçu conjointement des anti-GPIIb/IIIa. Des héparines ont été administrées chez plus de 90 % des patients et le taux relatif de saignement entre le clopidogrel et le placebo n'a pas été affecté de manière significative par le traitement concomitant par héparine.

Le nombre de patients présentant le principal critère d'évaluation [décès cardiovasculaire (CV), infarctus du myocarde (IM) ou accident vasculaire cérébral] était de 582 (8,3 %) dans le groupe traité par clopidogrel et de 719 (11,4 %) dans le groupe recevant le placebo, soit une réduction du risque relatif de 20 % (IC à 95 % de 10 à 28 % ; $p = 0,00009$) pour le groupe traité par clopidogrel (une réduction de 17 % du risque relatif chez les patients traités de manière conservatoire, 29 % en cas d'angioplastie coronarienne transluminale percutanée (ACTP) avec ou sans pose de stent et 10 % en cas de pontage coronarien (PC)). De nouveaux événements cardiovasculaires (critère d'évaluation primaire) 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), pendant les intervalles de l'étude de 0-1, 1-3, 3-6, 6-9 et 9-12 mois, respectivement. Ainsi, au-delà de 3 mois de traitement, le bénéfice observé dans le groupe traité par 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 besoin d'un traitement thrombolytique (RRR = 43,3 % ; IC : 24,3 %, 57,5 %) et d'inhibiteurs de la GPIIb/IIIa (RRR = 18,2 % ; IC: 6,5 %, 28,3 %).

Le nombre de patients présentant le critère d'évaluation co-primaire (décès CV, IM, accident vasculaire cérébral ou ischémie réfractaire) était de 1035 (16,5 %) dans le groupe traité par clopidogrel et de 1187 (18,8 %) dans le groupe recevant le placebo, soit une réduction de 14 % du risque relatif (IC à 95 % de 6 à 21 %, $p = 0,0005$) pour le groupe traité par clopidogrel. Le bénéfice était principalement dû à une réduction statistiquement significative de l'incidence des IM [287 (4,6 %) dans le groupe traité par clopidogrel et 363 (5,8 %) dans le groupe recevant le placebo]. Aucun effet n'a été observé sur le taux de réhospitalisation pour angor instable.

Les résultats obtenus dans les populations présentant des caractéristiques différentes (par ex. angor instable, IM sans onde Q, risques faibles à élevés, diabète, nécessité d'une revascularisation, âge, sexe, etc. ;) correspondaient aux résultats de l'analyse primaire. En particulier, dans une analyse post-hoc sur 2172 patients (17 % de la population totale de l'étude CURE) ayant bénéficié de la pose d'un stent (Stent-CURE), les données ont montré que le clopidogrel, comparé au placebo, permettait une RRR significative de 26,2 % en faveur du clopidogrel pour le critère d'évaluation co-primaire (décès CV, IM, accident vasculaire cérébral) et également une RRR significative de 23,9 % pour le second critère d'évaluation co-primaire (décès CV, IM, accident vasculaire cérébral ou ischémie réfractaire). En outre, le profil de sécurité du clopidogrel dans ce sous-groupe de patients n'a pas suscité d'inquiétude particulière. Ainsi, les résultats de ce sous-groupe correspondaient aux résultats globaux de l'étude.

Les bénéfices observés avec le clopidogrel étaient indépendants des autres traitements cardiovasculaires aigus ou à long terme (tels que l'héparine/HBPM, les anti-GPIIb/IIIa, les hypolipémiants, les bêtabloquants et les inhibiteurs de l'ECA). L'efficacité du clopidogrel a été observée indépendamment de la dose d'AAS (75-325 mg une fois par jour).

Syndrome coronarien aigu avec sus-décalage du segment ST

Chez les patients atteints d'un IM aigu avec élévation du segment ST (STEMI), la sécurité et l'efficacité du clopidogrel ont été évaluées lors de 2 études randomisées, contrôlées par placebo et menées en double aveugle, CLARITY, une analyse prospective de sous-groupes de CLARITY (ICP CLARITY) et COMMIT.

L'étude **CLARITY** a inclus 3.491 patients se présentant dans les 12 heures suivant l'apparition d'un IM avec élévation du segment ST et pour lesquels un traitement thrombolytique était prévu. Les patients ont reçu du clopidogrel (dose de charge de 300 mg suivie de 75 mg/jour, N = 1752) ou un placebo (N = 1739), les deux produits étant administrés en association avec de l'AAS (dose de charge de 150 à 325 mg suivie de 75 à 162 mg/jour), un agent fibrinolytique et, le cas échéant, de l'héparine. Les patients ont été suivis pendant 30 jours. Le critère d'évaluation principal était la manifestation du critère combiné d'une occlusion de l'artère liée à l'infarctus à l'angiographie effectuée avant la sortie du patient de l'hôpital ou le décès ou un IM récidivant avant la coronographie. Pour les patients qui n'ont pas subi d'angiographie, le critère d'évaluation principal était le décès ou un IM récidivant avant le Jour 8 ou la sortie du patient de l'hôpital. La population de patients comptait 19,7 % de femmes et 29,2 % de patients âgés \geq 65 ans. 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 % de l'héparine, 78,7 % des bêtabloquants, 54,7 % des inhibiteurs de l'ECA et 63 % des statines.

Quinze pour cent (15,0 %) des patients du groupe clopidogrel et 21,7 % du groupe placebo ont présenté le critère d'évaluation primaire, ce qui représente une réduction du risque absolu de 6,7 % et réduction du rapport de côtes de 36 % en faveur du clopidogrel (IC à 95 % : 24,47 %, 47 % ; $p < 0,001$), principalement due à une réduction des artères bouchées liées à l'infarctus. Ce bénéfice était semblable dans tous les sous-groupes pré-spécifiés incluant l'âge et le sexe, 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 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** conçue selon un plan factoriel 2x2 a inclus 45.852 patients se présentant dans les 24 heures suivant l'apparition des symptômes évocateurs d'un IM, associés à des anomalies de l'ECG (c.-à-d. élévation du segment ST, dépression 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 à de l'AAS (162 mg/jour) pendant 28 jours ou jusqu'à leur sortie de l'hôpital. Les critères d'évaluation co-primaires étaient le décès toutes causes confondues et la première occurrence d'un nouvel infarctus, d'un nouvel accident vasculaire cérébral ou le décès. La population de l'étude incluait 27,8 % de femmes, 58,4 % de patients âgés ≥ 60 ans (26 % ≥ 70 ans) et 54,5 % de patients ayant reçu des fibrinolytiques.

Le clopidogrel a significativement réduit le risque relatif de décès de toute cause de 7 % (p = 0,029) et le risque relatif de l'association d'un nouvel infarctus, accident vasculaire cérébral ou du décès de 9 % (p = 0,002), ce qui représente une réduction absolue de 0,5 % et de 0,9 % respectivement. Le bénéfice était similaire entre les âges, le sexe et l'association ou non d'un fibrinolytique et il 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 thrombolyses 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 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 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 récides 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 récidence ischémique post SCA a été observée dans les premiers jours suivants l'initiation du traitement. En revanche, des analyses post-hoc ont démontré une augmentation statistiquement significative du risque de saignement avec les plus puissants inhibiteurs des P2Y₁₂, survenant principalement durant la phase d'entretien, au-delà du premier mois après un SCA. TOPIC et TROPICAL-ACS ont été conçues pour étudier comment limiter les événements hémorragiques tout en maintenant l'efficacité.

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

Cet essai randomisé, en ouvert, a inclus des patients avec SCA nécessitant une Intervention Coronarienne Percutanée (ICP). Les patients sous traitement par l'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 l'aspirine ($< 100\text{mg/j}$). 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 $\text{HRP} \geq 46$ unités, les patients étaient re-escaladés vers prasugrel 5 ou 10mg/j pour 11,5 mois ; si ce test montrait un $\text{HRP} < 46$ 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 ≥ 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 événement. La désescalade guidée n'a pas conduit à une augmentation du risque combiné d'événements 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 ≥ 2 ((5%) dans le groupe désescalade contre 6% dans le groupe contrôle ($p = 0,23$)). L'incidence cumulée de tous les événements 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 événement 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 événement 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'événements 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	Nombre d'événements				
	Traitement affecté	Total	1ère semaine	2e semaine	3e semaine
Événements ischémiques majeurs	AAS (n=5,035)	458	330	36	21
	CLP+AAS(n=5,016)	328	217	30	14
	Différence	130	113	6	7
Hémorragie majeure	AAS (n=5,035)	18	4	2	1
	CLP+AAS(n=5,016)	30	10	4	2
	Différence	-12	-6	-2	-1

Fibrillation auriculaire

Les études ACTIVE-W et ACTIVE-A, des études indépendantes faisant partie du programme ACTIVE, ont inclus des patients souffrant de fibrillation auriculaire (FA) et présentant au moins un facteur de risque d'événements vasculaires. Sur base de critères d'inclusion, les médecins ont recruté des patients dans l'étude ACTIVE-W s'ils étaient candidats à un

traitement par antagoniste de la vitamine K (AVK), p. ex. warfarine. L'étude ACTIVE-A a inclus des patients qui ne pouvaient pas recevoir un traitement par AVK en raison de leur incapacité ou de leur réticence à recevoir le traitement.

L'étude ACTIVE-W a démontré qu'un traitement anticoagulant par antagonistes de la vitamine K était plus efficace que l'association clopidogrel + AAS.

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

Les patients randomisés dans le programme ACTIVE étaient ceux qui présentaient une FA documentée, c.-à-d. une FA permanente ou au moins 2 épisodes de FA intermittente au cours des 6 derniers mois, et qui présentaient également au moins l'un des facteurs de risque suivants : âge \geq 75 ans ou âge compris entre 55 et 74 ans, en association avec un diabète nécessitant un traitement médicamenteux ou avec des antécédents d'IDM documenté ou de cardiopathie ischémique documentée ; hypertension artérielle traitée ; antécédents d'accident vasculaire cérébral, d'accident ischémique transitoire (AIT) ou d'embolie systémique en dehors du SNC ; dysfonction ventriculaire gauche avec une fraction d'éjection du ventricule gauche $<$ 45 % ; ou maladie vasculaire périphérique documentée. Le score moyen de CHADS2 était de 2,0 (échelle de 0 à 6).

Les principaux critères d'exclusion étaient : ulcère gastroduodéal documenté au cours des 6 derniers mois ; antécédents d'hémorragie intracrânienne ; thrombocytopénie significative (nombre de plaquettes $<$ $50 \times 10^9/l$) ; nécessité d'un traitement par clopidogrel ou anticoagulants oraux (ACO) ; ou intolérance à l'un des deux composés.

Septante-trois pour cent (73 %) des patients inclus dans l'étude ACTIVE-A étaient incapables de prendre l'AVK selon l'évaluation du médecin, en raison d'une incapacité du patient de se soumettre aux contrôles de l'INR (*international normalised ratio*), d'une prédisposition aux chutes ou aux traumatismes crâniens, ou d'un risque hémorragique spécifique ; pour 26 % des patients, la décision du médecin se justifiait par la réticence du patient à prendre un AVK.

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

Le nombre de patients ayant présenté le critère d'évaluation primaire (délai de première survenue d'un accident vasculaire cérébral, d'un IDM, d'une embolie systémique en dehors du SNC ou du décès d'origine vasculaire) était de 832 (22,1 %) dans le groupe traité par clopidogrel + AAS et de 924 (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 de l'incidence des accidents vasculaires cérébraux. Un accident vasculaire cérébral est survenu chez 296 patients (7,8 %) traités par

clopidogrel + AAS et chez 408 patients (10,8 %) ayant reçu le placebo + AAS (soit une réduction du risque relatif de 28,4 % ; IC à 95 % : 16,8-38,3 % ; p=0,00001).

Population pédiatrique

Au cours d'une étude à doses croissantes réalisée chez 86 nouveau-nés ou nourrissons âgés de maximum 24 mois et présentant un risque de thrombose (étude PICOLO), le clopidogrel a été évalué en utilisant des doses consécutives de 0,01, 0,1 et 0,2 mg/kg chez les nouveau-nés et les nourrissons, et de 0,15 mg/kg uniquement chez les nouveau-nés. La dose de 0,2 mg/kg a permis d'obtenir un pourcentage moyen d'inhibition de 49,3 % (agrégation plaquettaire induite par l'ADP de 5 µM), comparable à celui observé chez des adultes recevant 75 mg/jour de clopidogrel.

Au cours d'une étude randomisée, réalisée en double aveugle et en groupes parallèles (étude CLARINET), 906 patients pédiatriques (nouveau-nés et nourrissons) atteints d'une cardiopathie congénitale cyanogène corrigée par anastomose artérielle aorto-pulmonaire ont été randomisés pour recevoir du clopidogrel à raison de 0,2 mg/kg (n=467) ou le placebo (n=439) en association avec un traitement de fond concomitant jusqu'au moment de la deuxième étape chirurgicale. Le délai moyen entre l'anastomose palliative et la première administration du médicament étudié était de 20 jours. Environ 88 % des patients ont reçu un traitement concomitant par AAS (1 à 23 mg/kg/jour). Aucune différence significative n'a été observée entre les groupes en ce qui concerne le critère d'évaluation primaire composite associant le décès, la thrombose de l'anastomose ou l'intervention de type cardiaque avant l'âge de 120 jours suite à un événement considéré comme de nature thrombotique (89 [19,1 %] dans le groupe clopidogrel et 90 [20,5 %] dans le groupe placebo) (voir rubrique 4.2). Les saignements constituaient l'effet indésirable le plus fréquemment rapporté dans les deux groupes, clopidogrel et placebo ; néanmoins, aucune différence significative n'a été observée entre les groupes en ce qui concerne la fréquence des saignements. Au cours du suivi de sécurité à long terme de cette étude, 26 patients dont l'anastomose était toujours en place à l'âge de un an ont reçu du clopidogrel jusqu'à l'âge de 18 mois. Aucun nouveau problème de sécurité n'a été constaté pendant ce suivi à long terme.

Les études CLARINET et PICOLO ont été réalisées en utilisant une solution reconstituée de clopidogrel. Au cours d'une étude de biodisponibilité relative réalisée chez des adultes, la solution reconstituée de clopidogrel a induit un effet similaire et a présenté une vitesse d'absorption légèrement plus rapide du principal métabolite circulant (inactif), par comparaison au comprimé autorisé.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

Après administration orale unique et de doses répétées de 75 mg par jour, le clopidogrel est rapidement absorbé. 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. L'absorption est d'au moins 50 % si l'on se réfère à l'excrétion urinaire des métabolites de clopidogrel.

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 une large fourchette de concentrations.

Biotransformation

Le clopidogrel est largement métabolisé par le foie. *In vitro* et *in vivo*, le clopidogrel est 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 principalement formé par le CYP2C19, avec la contribution de plusieurs autres enzymes CYP, dont le CYP1A2, le CYP2B6 et le 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 deux fois plus élevée après une dose de charge unique de 300 mg de clopidogrel qu'après l'administration d'une dose d'entretien de 75 mg pendant quatre jours. La C_{max} est obtenue environ 30 à 60 minutes après l'administration.

Élimination

Après une dose orale chez l'homme de clopidogrel marqué au C14, environ 50 % de la dose ont été excrétés dans les urines et environ 46 % dans les fèces au cours des 120 heures qui ont suivi l'administration. Après une dose orale unique de 75 mg, le clopidogrel a présenté une demi-vie d'environ 6 heures. 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%). D'autres allèles associés à une absence ou à une diminution du métabolisme sont moins fréquents, et incluent CYP2C19*4, *5, *6, *7 et *8. Un patient métaboliseur lent possèdera deux 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) ($5 \mu\text{M}$ 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) ($5 \mu\text{M}$ 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 a évalué cet effet chez des patients traités par clopidogrel et pour lesquels des résultats de génotypage sont disponibles : CURE (n = 2721), CHARISMA (n = 2428), CLARITY-TIMI 28 (n = 227), TRITON-TIMI 38 (n = 1477) 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 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.

À 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. En outre, la tolérance clinique était 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 moyen du temps de saignement était similaire dans les deux groupes.

Origine ethnique

La prévalence des allèles CYP2C19 induisant un métabolisme intermédiaire et lent du CYP2C19 diffère en fonction de l'origine ethnique (voir rubrique Pharmacogénétique). Selon les informations de la littérature, on dispose de données limitées concernant les populations asiatiques pour évaluer les répercussions cliniques du génotypage de ce CYP sur les événements en tant que critères d'évaluation cliniques.

5.3 Données de sécurité préclinique

Au cours d'études non cliniques réalisées chez le rat et le babouin, les effets les plus fréquemment observés étaient les modifications hépatiques. Celles-ci se sont produites à des doses représentant au moins 25 fois l'exposition observée chez l'homme recevant la dose clinique de 75 mg/jour et elles étaient la conséquence d'un effet sur les enzymes du métabolisme hépatique. Aucun effet sur les enzymes hépatiques n'a été observé chez l'homme recevant une dose thérapeutique de clopidogrel.

À des doses très élevées, on a également rapporté une mauvaise tolérance gastrique (gastrite, érosions gastriques et/ou vomissements) du clopidogrel chez le rat et le babouin.

Aucun effet carcinogène n'a été observé lorsque le clopidogrel a été administré pendant 78 semaines à des souris et pendant 104 semaines à des rats à des doses allant jusqu'à 77 mg/kg par jour (ce qui représente au moins 25 fois l'exposition observée chez l'humain recevant une dose clinique de 75 mg/jour).

Le clopidogrel a été testé dans plusieurs études de génotoxicité *in vitro* et *in vivo* et il n'a démontré aucune activité génotoxique.

Le clopidogrel n'a eu aucun effet sur la fertilité des rats mâles et femelles et il ne s'est pas révélé tératogène ni chez le rat et ni chez le lapin. Lorsqu'il est administré à des rates

allaitantes, le clopidogrel a provoqué un léger retard dans le développement des petits. 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, on ne peut exclure un effet direct (légère toxicité) ou indirect (goût médiocre).

6 DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Noyau du comprimé :

Cellulose microcristalline

Hydroxypropyl cellulose faiblement substituée

Huile de ricin hydrogénée

Enrobage du comprimé :

Hypromellose (E464)

Dioxyde de titane (E171)

Macrogol 400

Oxyde de fer rouge (E172).

6.2 Incompatibilités

Sans objet

6.3 Durée de conservation

21 mois

6.4 Précautions particulières de conservation

A conserver à une température ne dépassant pas 25°C

À conserver dans l'emballage extérieur d'origine à l'abri de la lumière et de l'humidité.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Les comprimés pelliculés sont présentés dans des plaquettes en OPA/ALu/PVC/Alu contenues dans une boîte en carton.

Présentations : 7, 10, 14, 28, 30, 56, 84, 90, 98 et 100 comprimés pelliculés.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination

Tout produit non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation locale en vigueur.

7 TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Sandoz nv/sa, Telecom Gardens, Medialaan 40, B-1800 Vilvoorde

8 NUMÉRO D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Belgique :
BE345152

Luxembourg:

Clopidogrel (HCl) Sandoz 75 mg comprimés pelliculés : 1165/11110009

Numéro national : 1*7 cpr. ss blist. : 0629502
1*10 cpr. ss blist. : 0629516
1*14 cpr. ss blist. : 0629533
1*20 cpr. ss blist. : 0629547
1*28 cpr. ss blist. : 0629551
1*30 cpr. ss blist. : 0629564
1*56 cpr. ss blist. : 0629578
1*84 cpr. ss blist. : 0629581
1*90 cpr. ss blist. : 0629595
1*98 cpr. ss blist. : 0629601
1*100 cpr. ss blist. : 0629614

9 DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUELEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation : 07/2009

Date de renouvellement de l'autorisation : 12/2015

10 DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

08/2023