

## **MONOGRAPHIE DE PRODUIT**

**P APO-CLOPIDOGREL**

**clopidogrel en comprimés USP**

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

**Inhibiteur de l'agrégation plaquettaire**

**APOTEX INC.  
150, Signet Drive  
Toronto (Ontario)  
M9L 1T9  
Numéro de contrôle de la présentation : 207420**

**DATE DE RÉVISION :  
24 juillet 2017**

## **Table des matières**

<b>PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ .....</b>	<b>3</b>
RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT .....	3
INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE .....	3
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS.....	4
EFFETS INDÉSIRABLES.....	8
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES.....	19
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION.....	25
SURDOSAGE .....	26
MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE .....	26
STABILITÉ ET CONSERVATION.....	31
DIRECTIVES PARTICULIÈRES DE MANIPULATION .....	31
FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT .....	31
<b>PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES.....</b>	<b>32</b>
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES.....	32
ESSAIS CLINIQUES.....	33
PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE .....	48
TOXICOLOGIE .....	50
RÉFÉRENCES.....	52
<b>PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR .....</b>	<b>54</b>

**P APO-CLOPIDOGREL**

clopidogrel en comprimés USP

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

### RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT

Voie d'administration	Forme posologique et teneur	Ingrédients non médicinaux
Orale	Comprimés dosés à 75 mg et à 300 mg	Crospovidone, dioxyde de titane, hydroxypropylcellulose, hydroxypropylméthylcellulose, lactose anhydre, méthylcellulose, oxyde ferrique rouge, polyéthylèneglycol, silice colloïdale et stéarate de zinc.

### INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE

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

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

#### Syndrome coronarien aigu

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

#### Enfants (< 18 ans)

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

## CONTRE-INDICATIONS

- Hypersensibilité à ce médicament ou à l'un des composants du produit ou du contenant. Pour obtenir une liste complète, veuillez consulter la section FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT.
- Hémorragie active telle que l'ulcère gastroduodénal ou l'hémorragie intracrânienne (HIC).
- Atteinte hépatique grave ou ictere cholestastique.
- Utilisation du répaglinide (voir INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES).

## MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

### **Réactivité croisée entre thiénopyridines**

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

### **Troubles hémorragiques et hématologiques**

Comme pour d'autres antiagrégants plaquettaires, le médecin doit s'enquérir des antécédents de saignement du patient avant de lui prescrire APO-CLOPIDOGREL (bisulfate de clopidogrel). Le bisulfate de clopidogrel doit être utilisé avec précaution chez les patients présentant un risque accru d'hémorragie en raison d'une intervention chirurgicale ou d'un traumatisme récents ou d'un autre état pathologique, ainsi que chez ceux qui reçoivent de l'acide acétylsalicylique, de l'héparine, des inhibiteurs de la glycoprotéine IIb/IIIa, des anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) ou des inhibiteurs sélectifs du recaptage de la sérotonine (ISRS).

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

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

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

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

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

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

#### **Utilisation d'APO-CLOPIDOGREL en concomitance avec une faible dose d'AAS chez les patients atteints de fibrillation auriculaire, pour qui la thérapie d'anticoagulation est considérée comme inappropriée**

Il a été démontré que l'utilisation de cette bithérapie antiplaquettaire chez les patients atteints de FA réduit la fréquence des événements cardiovasculaires (AVC mortels et non mortels, embolies systémiques hors SNC, décès d'origine vasculaire), mais augmente significativement la fréquence des saignements majeurs, des saignements graves et des hémorragies intracrâniennes, et augmente la fréquence des saignements mortels, par rapport à l'AAS seul. Avant d'instaurer cette thérapie antiplaquettaire chez un patient atteint de FA, le risque de saignement du patient doit être soigneusement examiné.

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

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

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

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

## ***Emploi concomitant d'APO-CLOPIDOGREL et des inhibiteurs de la pompe à protons (IPP)***

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

## **Appareil digestif**

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

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

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

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

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

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

### **Considérations périopératoires**

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

### **Fonction rénale**

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

### **Sensibilité au lactose**

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

### **Populations particulières**

**Femmes enceintes :** Aucune étude adéquate et bien contrôlée n'a été réalisée auprès de femmes enceintes.

Des études de reproduction ont été effectuées chez le rat à des doses  $\leq 500$  mg/kg par jour et chez le lapin à des doses allant jusqu'à 300 mg/kg par jour et n'ont révélé aucun signe de fertilité diminuée ou d'effet néfaste sur le fœtus en raison du clopidogrel. Puisque les études de reproduction chez l'animal ne permettent pas toujours de prévoir la réponse chez l'humain, APO-CLOPIDOGREL doit être utilisé pendant la grossesse seulement si les bienfaits potentiels l'emportent sur les risques potentiels pour le fœtus.

**Femmes qui allaitent :** Lorsqu'il a été administré à des rates qui allaient, le clopidogrel a causé un léger retard dans le développement de la progéniture. Des études menées chez le rat ont également montré que le clopidogrel et/ou ses métabolites sont excrétés dans le lait. On ne sait pas si ce médicament est excrétré dans le lait humain (voir TOXICOLOGIE, Tératogénicité et altération de la fertilité). Comme de nombreux médicaments sont excrétés dans le lait humain et

étant donné le risque de réactions indésirables graves chez les nourrissons, une décision doit être prise quant à l'interruption de l'allaitement ou du médicament, en tenant compte de l'importance du médicament à une femme qui allait.

**Enfants (< 18 ans) :** L'innocuité et l'efficacité du bisulfate de clopidogrel chez les patients pédiatriques n'ont pas été établies. Par conséquent, APO-CLOPIDOGREL n'est pas recommandé dans cette population de patients. Dans une étude randomisée et contrôlée par placebo (CLARINET) impliquant 906 nouveau-nés et nourrissons présentant une cardiopathie congénitale cyanotique, avec un shunt artériel entre la circulation systémique et la circulation pulmonaire, le clopidogrel n'a pas montré de bienfait clinique.

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

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

## **EFFETS INDÉSIRABLES**

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

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

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

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

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

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

*Troubles gastro-intestinaux :* Ulcère duodénal, gastrique ou gastroduodénal.

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

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

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

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

### **ESSAI CAPRIE**

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

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

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

*Saignements et troubles de la coagulation :* Un cas de purpura de Schönlein-Henoch (symptômes viscéraux aigus : vomissements, diarrhée, distension abdominale, hématurie, colique néphrétique) a été signalé chez un patient prenant du bisulfate de clopidogrel. Le patient s'est rétabli en un mois sans séquelle. L'incidence de thrombocytopénie grave (< 80 g/L) était de 0,2 % avec le clopidogrel et de 0,1 % avec l'AAS; dans de très rares cas, une numération plaquettaire  $\leq 30\,000/\text{mm}^3$  a été signalée. L'incidence globale des saignements avec le clopidogrel et l'AAS était la même (9,3 %). La fréquence des épisodes graves était de 1,4 % et de 1,6 % dans le groupe sous clopidogrel et celui sous AAS, respectivement. L'incidence globale des autres troubles de saignement était plus élevée dans le groupe traité par le clopidogrel

(7,3 %) par rapport à celui ayant reçu l’AAS (6,5 %). Toutefois, l’incidence des événements graves était similaire dans les deux groupes de traitement (0,6 % p/r à 0,4 %). Une neutropénie grave (< 0,450 g/L) a été observée chez quatre patients (0,04 %) traités par le clopidogrel et deux patients (0,02 %) traités par l’AAS.

Deux des 9 599 patients qui ont reçu le clopidogrel et aucun des 9 586 patients qui ont reçu l’AAS ont présenté un nombre nul de neutrophiles. Bien que le risque de myélotoxicité avec le clopidogrel semble être assez faible, on doit tenir compte de cette possibilité lorsqu’un patient traité par le clopidogrel présente une fièvre ou d’autres signes d’infection.

Un cas d’anémie aplasique a eu lieu pendant un traitement par le clopidogrel.

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

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

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

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

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

<b>Effet indésirable</b>	<b>Bisulfate de clopidogrel n = 9599 (%)</b>	<b>AAS n = 9586 (%)</b>

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

Effet indésirable	Bisulfate de clopidogrel n = 9599 (%)	AAS n = 9586 (%)
<b>Ensemble de l'organisme</b>		
Lésion accidentelle/infligée	7,9	7,3
Douleur thoracique	8,3	8,3
Symptômes pseudogrippaux	7,5	7
Fatigue	3,3	3,4
Douleurs	6,4	6,3
<b>Appareil cardiovasculaire</b>		
(Edème déclive	1,2	1,3
(Edème	1,0	1,2
Maladies cardiaques et troubles du rythme	4,3	5,0*
Hypertension	4,3	5,1
(Edème périphérique	1,2	1,6
<b>Système nerveux central</b>		
Étourdissements	6,2	6,7
Céphalées	7,6	7,2
<b>Système endocrinien et métabolisme</b>		
Hypercholestérolémie	4,0	4,4
<b>Appareil digestif</b>		
Tout effet indésirable	27,1	29,8
Douleur abdominale	5,6	7,1*
Constipation	2,4	3,3*
Diarrhée	4,5*	3,4
— grave <sup>(1)</sup>	0,2	0,1
— nécessitant l'arrêt du traitement <sup>(1)</sup>	0,4	0,3
Dyspepsie	5,2	6,1*
Flatulence	1,0	1,1
Nausées	3,4	3,8
Vomissements	1,3	1,4
<b>Appareil génito-urinaire</b>		
Infection des voies urinaires	3,1	3,5
<b>Hémorragies ou saignements</b>		
Épistaxis	2,9	2,5
Hématome	1,6	1,5
Hémorragie gastro-intestinale	2,0	2,7*
— nécessitant une hospitalisation	0,7	1,1
Purpura (surtout ecchymoses)	5,3*	3,7

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

Effet indésirable	Bisulfate de clopidogrel n = 9599 (%)	AAS n = 9586 (%)
<b>Appareil locomoteur</b>		
Arthralgie	6,3	6,2
Dorsalgie	5,8	5,3
<b>Trouble mental</b>		
Dépression	3,6	3,9
<b>Peau</b>		
Tout effet indésirable	15,8	13,1
Prurit	3,3*	1,6
Éruptions cutanées	4,2*	3,5
— graves <sup>(1)</sup>	0,1	0,1
— nécessitant l'arrêt du traitement <sup>(1)</sup>	0,5	0,2
<b>Appareil respiratoire</b>		
Bronchite	3,7	3,7
et Toux	3,1	2,7
Dyspnée	4,5	4,7
Rhinite	4,2	4,2
Infection des voies respiratoires supérieures	8,7	8,3

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

(1) Les patients peuvent avoir été inclus dans plus d'une catégorie.

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

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

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

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

Tout trouble hémorragique	1,2	1,37
Hémorragie intracrânienne	0,21	0,33
Hémorragie gastro-intestinale	0,52	0,93*
Anomalie de la fonction	0,23	0,29

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

## ESSAI CURE

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

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

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

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

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

‡ La fréquence des hémorragies majeures dans le groupe traité par le bisulfate de clopidogrel + l'AAS était liée à la dose d'AAS :

< 100 mg = 2,6 %; entre 100 et 200 mg = 3,5 %; > 200 mg = 4,9 %.

§ La fréquence des hémorragies majeures dans le groupe ayant reçu un placebo + l'AAS était liée à la dose d'AAS :

< 100 mg = 2,0 %; entre 100 et 200 mg = 2,3 %; > 200 mg = 4,0 %.

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

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

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

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

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

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

**Troubles cardiovasculaires :** œdème généralisé.

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

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

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

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

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

**Troubles de la fonction respiratoire :** hemothorax.

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

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

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

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

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

Peu courants : étourdissements, paresthésie.

Rares : vertiges.

**Trouble du système gastro-intestinal :**

Courants : douleur abdominale, diarrhée, dyspepsie

Peu courants : constipation, ulcère duodénal, flatulence, ulcère gastrique, la gastrite, nausées.

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

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

Très rare : purpura thrombocytopénique thrombotique (PTT).

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

Peu courants : éruptions cutanées, prurit.

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

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

## ESSAI CLARITY

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

## ESSAI COMMIT

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

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

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

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

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

## ESSAI ACTIVE A

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

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

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

a Tels que documentés

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

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

c Dans le groupe ayant reçu l'AAS seul, les taux d'accidents hémorragiques majeurs en fonction de l'âge s'établissaient comme suit : < 65 ans = 1,9 %; ≥ 65 ans et < 75 ans = 3,9 %; ≥ 75 ans = 6,0 %.

L'hémorragie intracrânienne comprend l'AVC hémorragique et l'hématome sous-dural.

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

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

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

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

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

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

#### *Troubles cardiovasculaires :*

– Hypotension, souvent liée à une hémorragie ou à une réaction allergique.

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

*Troubles gastro-intestinaux :*

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

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

Fièvre.

*Troubles hépatiques et biliaires :*

Hépatite, anomalie fonctionnelle hépatique, insuffisance hépatique aiguë.

*Troubles du système immunitaire :*

Réactions anaphylactoïdes, maladie sérique.

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

*Troubles musculosquelettiques et osseux :*

Arthralgie, arthrite, myalgie.

*Troubles neurologiques :*

Altération du goût.

*Troubles psychiatriques :*

Confusion, hallucinations.

*Troubles des fonctions rénale et urinaire :*

Glomérulopathie, créatininémie élevée.

*Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux :*

Bronchospasme, pneumonie interstitielle, pneumonie à éosinophile.

*Troubles cutanés et sous-cutanés :*

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

*Troubles vasculaires :*

Vascularite.

*Système reproducteur et troubles mammaires :*  
Gynécomastie.

## INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

### Aperçu

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

Il existe un risque accru de saignement en raison de l'effet additif potentiel. L'administration concomitante de médicaments associés à un risque de saignement doit être faite avec prudence.

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

Le bisulfate de clopidogrel est transformé en métabolite actif en grande partie par l'isoenzyme CYP2C19. L'emploi concomitant de bisulfate de clopidogrel et de médicaments qui inhibent l'activité de cette isoenzyme entraîne une baisse des concentrations plasmatiques du métabolite actif du bisulfate de clopidogrel et une diminution de l'inhibition de l'agrégation plaquettaire (voir le tableau 6, description des médicaments qui inhibent l'isoenzyme CYP2C19; voir aussi la section MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

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

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

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

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

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

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

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

\*\* L’ASC au jour 5 correspond à l’ASC<sub>0-24</sub>.

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

### **Anticoagulants**

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

**Warfarine (substrats de l’isoenzyme CYP2C9) :** Administré à de fortes concentrations *in vitro*, le bisulfate de clopidogrel inhibe l’activité de l’isoenzyme CYP2C9. Bien que l’administration de bisulfate de clopidogrel à raison de 75 mg par jour n’ait pas modifié les paramètres pharmacocinétiques de la S-warfarine (un substrat de l’isoenzyme CYP2C9), ni le RIN chez les patients traités au long cours par la warfarine, l’association de bisulfate de clopidogrel et de warfarine augmente le risque d’hémorragie, en raison de leurs effets indépendants sur l’hémostase.

## **Autres traitements concomitants**

On n'a signalé aucune interaction indésirable cliniquement significative lors des essais cliniques sur le bisulfate de clopidogrel, au cours desquels les patients ont reçu divers médicaments en concomitance, dont de l'AAS, des diurétiques, des bêtabloquants, des inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (ECA), des inhibiteurs calciques, des hypolipidémiants, des vasodilatateurs coronariens, des antidiabétiques (notamment de l'insuline), des thrombolytiques, de l'héparine non fractionnée et/ou de faible poids moléculaire, des inhibiteurs de la glycoprotéine IIb-IIIa, des antiépileptiques et une hormonothérapie substitutive (voir cependant le tableau 7 en ce qui a trait à l'AAS et aux inhibiteurs de la glycoprotéine IIb-IIIa.). Un examen des données des essais cliniques ne révèle aucun signe d'interaction entre le bisulfate de clopidogrel et l'atorvastatine. Dans l'essai CAPRIE, la fréquence des événements hémorragiques (épistaxis surtout) était plus élevée chez les patients traités par les inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase et par le bisulfate de clopidogrel. La fréquence des hémorragies intracrâniennes était plus élevée chez les patients traités par des inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase et l'AAS. Il n'existe aucune raison physiopathologique ou pharmacologique connue pour expliquer ces observations.

Le bisulfate de clopidogrel est peu susceptible d'interférer avec le métabolisme de médicaments comme la phénytoïne, le tolbutamide et les anti-inflammatoires non stéroïdiens, qui sont métabolisés par l'isoenzyme CYP2C9 du cytochrome P450. D'après les données issues de l'essai CAPRIE, l'administration concomitante de bisulfate de clopidogrel et de phénytoïne ou de tolbutamide ne pose pas de risque.

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

## **Médicaments substrats CYP2C8**

On a démontré que le clopidogrel augmente l'exposition au répaglinide chez des volontaires en bonne santé (voir le tableau 7 ci-dessous). Selon des études *in vitro*, l'exposition accrue au répaglinide est due à une forte inhibition du CYP2C8 par le métabolite glucuronide du clopidogrel. L'utilisation du clopidogrel en concomitance avec le répaglinide est contre-indiquée (voir CONTRE-INDICATIONS). En raison du risque d'augmentation des concentrations plasmatiques, l'administration concomitante de clopidogrel et d'autres médicaments principalement éliminés par le métabolisme du CYP2C8 (par exemple paclitaxel) devrait se faire avec prudence.

## **Interactions médicament-médicament**

*Le choix des médicaments apparaissant dans ce tableau est fondé sur des exposés de cas ou des études sur les interactions médicamenteuses, ou encore sur les interactions potentielles en raison*

*de l'ampleur ou de la gravité probable de l'interaction (soit les médicaments considérés comme étant contre-indiqués).*

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

Agent	Réf.	Effet	Commentaire
AAS	EC	Potentialisation de l'effet de l'AAS sur l'agrégation plaquetttaire induite par le collagène	L'AAS (2 x 500 mg, en 1 prise) n'a pas modifié l'effet inhibiteur du clopidogrel sur l'agrégation plaquetttaire induite par l'ADP. Le risque d'hémorragie gastro-intestinale peut être plus marqué lorsque le bisulfate de clopidogrel est administré en concomitance avec l'AAS. Le bisulfate de clopidogrel (75 mg) et l'AAS (de 75 à 325 mg) ont été administrés en concomitance pendant une période pouvant aller jusqu'à 1 an. En raison d'une possible interaction pharmacodynamique entre le clopidogrel et l'AAS, la prudence s'impose lorsqu'on emploie ces médicaments en concomitance.  Chez les patients ayant subi peu auparavant un accident ischémique transitoire ou un accident vasculaire cérébral et présentant un risque élevé d'événements ischémiques récurrents, il n'a pas été démontré que l'emploi d'AAS et de bisulfate de clopidogrel en association est plus efficace que le recours au bisulfate de clopidogrel en monothérapie, mais il a été démontré que l'association médicamenteuse augmente le risque d'hémorragie majeure.
Inhibiteurs de la glycoprotéine IIb-IIIa	T		Étant donné la possibilité d'une interaction pharmacodynamique, la prudence s'impose lorsqu'on emploie ces médicaments en concomitance avec le bisulfate de clopidogrel

<b>Agent</b>	<b>Réf.</b>	<b>Effet</b>	<b>Commentaire</b>
Inhibiteurs de l'isoenzyme CYP2C19 (tels que l'oméprazole)	EC	Diminution des concentrations plasmatiques du métabolite actif du clopidogrel	Etant donné que le clopidogrel est transformé en métabolite actif en grande partie par l'isoenzyme CYP2C19, on pourrait s'attendre à ce que l'emploi de médicaments qui inhibent l'activité de cette isoenzyme entraîne une diminution des concentrations plasmatiques du métabolite actif du clopidogrel. La pertinence clinique de cette interaction n'a pas été déterminée avec certitude. L'emploi d'inhibiteurs puissants ou modérés de l'isoenzyme CYP2C19 n'est pas recommandé chez les patients qui prennent du clopidogrel. Si l'emploi d'un inhibiteur de la pompe à protons s'impose chez un patient traité par le clopidogrel, on doit envisager de recourir à un agent doté d'une activité inhibitrice moins marquée sur l'isoenzyme CYP2C19, comme le pantoprazole. Les inhibiteurs de l'isoenzyme CYP2C19 comprennent entre autres l'oméprazole, l'ésomeprazole, le lansoprazole, la cimétidine, la ticlopidine, la fluvoxamine, la fluoxétine, le moclobémide, le felbamate, le chloramphénicol et le kéroconazole.
Anticoagulants injectables (héparine)	EC	Aucun effet	À l'état d'équilibre, le clopidogrel n'a pas modifié l'effet de l'héparine sur la coagulation lors d'un essai clinique réalisé chez des volontaires en bonne santé. L'administration concomitante d'héparine n'a entraîné aucun effet sur l'inhibition de l'agrégation plaquettaire induite par le bisulfate de clopidogrel. En raison d'une possible interaction pharmacodynamique entre le clopidogrel et l'héparine, la prudence s'impose lorsqu'on emploie ces médicaments en concomitance.
AINS	T	↑ des pertes de sang occulte gastro-intestinales (administration concomitante avec le naproxène)	L'administration concomitante avec un AINS est associée à un risque potentiellement accru d'hémorragie gastro-intestinale. La prudence s'impose lorsqu'on emploie un AINS et le clopidogrel en concomitance.
Anticoagulants oraux (warfarine)	T		En raison du risque accru d'hémorragie, la prudence s'impose lors de l'administration concomitante de clopidogrel et de warfarine (voir la section MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

<b>Agent</b>	<b>Réf.</b>	<b>Effet</b>	<b>Commentaire</b>
Répaglinide (un substrat du CYP2C8)	ÉC	Une dose unique de 0,25 mg de répaglinide, administrée 1 heure après une dose d'attaque de 300 mg de clopidogrel, puis 1 h après une dose de 75 mg de clopidogrel à l'état d'équilibre, a augmenté une ↑ de 5,1 fois et de 3,9 fois l'ASC du répaglinide, respectivement.	L'administration concomitante de clopidogrel et de répaglinide est contre-indiquée (voir CONTRE-INDICATIONS).
Inhibiteurs sélectifs du recaptage de la sérotonine (ISRS)	ÉDC	Perturbation de l'activation plaquettaire et augmentation du risque de saignement. Voir aussi ci-dessus, l'effet sur le CYP2C19.	L'administration concomitante d'ISRS avec le clopidogrel doit être faite avec prudence.
Thrombolytiques	ÉDC		L'innocuité de l'administration concomitante de clopidogrel, de rt-PA et d'héparine a fait l'objet d'une évaluation chez des patients ayant subi peu auparavant un infarctus du myocarde. Selon des données historiques, la fréquence des hémorragies significatives sur le plan clinique était semblable à celle observée lorsque le rt-PA et l'héparine étaient administrés en concomitance avec l'AAS.

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

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

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

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

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

d'herbes médicinales n'a été établie.

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

Il n'existe aucun effet connu.

## **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**

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

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

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

#### Syndrome coronarien aigu

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

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

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

#### Pharmacogénétique

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

#### Dose oubliée

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

## SURDOSAGE

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

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

### Traitement :

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

En présence d'un surdosage présumé, communiquez avec le centre antipoison de votre région.

## MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

### Mode d'action

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

### Pharmacodynamie

Le clopidogrel est un promédicament, dont l'un des métabolites peut inhiber l'agrégation plaquettaire. Le clopidogrel doit subir une transformation par des enzymes du cytochrome P450 (CYP450) pour produire le métabolite actif qui inhibe l'agrégation plaquettaire. Le métabolite actif du clopidogrel inhibe sélectivement la liaison de l'adénosine diphosphate (ADP) à son récepteur plaquettaire P2Y12 ainsi que l'activation du complexe glycoprotéine IIb-IIIa induite par l'ADP qui s'ensuit, entraînant ainsi l'inhibition de l'agrégation plaquettaire. Le métabolite inhibe également l'agrégation plaquettaire induite par des agonistes autres que l'ADP en bloquant l'amplification de l'activation plaquettaire induite par l'ADP libérée.

Étant donné que le métabolite actif est formé par les enzymes du CYP450, dont certaines sont polymorphes ou susceptibles d'être inhibées par d'autres médicaments, ce ne sont pas tous les

patients qui bénéficieront d'une inhibition satisfaisante de l'agrégation plaquettaire.

Le clopidogrel n'inhibe pas l'activité de la phosphodiesterase. L'acide acétylsalicylique (AAS) inhibe la voie métabolique de la cyclo-oxygénase, empêchant la production de prostaglandine et, par conséquent, la synthèse de la thromboxane A2, laquelle stimule l'agrégation plaquettaire. Le clopidogrel agit sur le récepteur de l'ADP alors que l'AAS agit sur un autre récepteur : il y a donc inhibition de voies d'activation et d'agrégation plaquettaires différentes. Il y a par conséquent un potentiel de synergie entre les deux agents.

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

### **Pharmacocinétique**

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

	$C_{max}$	$t_{1/2} (h)$	$ASC_{0-\infty}$
<b>Dose unique moyenne</b>	2,2 à 2,5 ng/ml	6 h	2,7 ng•h/l

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

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

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

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

**Métabolisme :** Le clopidogrel subit un important métabolisme hépatique. *In vitro* et *in vivo*, le clopidogrel est métabolisé selon deux principales voies métaboliques : la première dépendant des estérasées et produisant un dérivé acide carboxylique inactif par hydrolyse (85 % des métabolites circulants), et la seconde faisant intervenir de multiples cytochromes P450. Le clopidogrel est d'abord transformé en un métabolite intermédiaire, le 2-oxo-clopidogrel. Le métabolisme subséquent du 2-oxo-clopidogrel entraîne la formation du métabolite actif, un dérivé thiol du clopidogrel. Le métabolite actif est formé principalement par CYP2C19 avec la contribution de plusieurs autres enzymes CYP, y compris CYP1A2, CYP2B6 et CYP3A4. Le métabolite actif thiol, qui a été isolé *in vitro*, se lie rapidement et irréversiblement aux récepteurs plaquettaires, inhibant ainsi l'agrégation plaquettaire.

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

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

## Pharmacogénétique

L'isoenzyme CYP2C19 intervient dans la formation tant du métabolite actif que du métabolite intermédiaire 2-oxo-clopidogrel. Les paramètres pharmacocinétiques et les effets antiplaquettaires du métabolite actif du clopidogrel, mesurés lors des tests d'agrégation plaquettaire *ex vivo*, diffèrent selon le génotype CYP2C19 des patients. Des variantes génétiques d'autres enzymes du CYP450 pourraient également intervenir dans la formation du métabolite actif du clopidogrel. Ainsi, l'allèle CYP2C19\*1 correspond à une activité métabolique pleinement fonctionnelle, alors que les allèles CYP2C19\*2 et CYP2C19\*3 ne sont pas fonctionnels. Les allèles CYP2C19\*2 et CYP2C19\*3 représentent la majorité des allèles donnant lieu à une activité métabolique réduite chez les métaboliseurs faibles de race blanche (85 %) et asiatiques (99 %). D'autres allèles ont été associés à une absence d'activité métabolique ou à une activité métabolique réduite, notamment les CYP2C19\*4, \*5, \*6, \*7 et \*8, mais ils sont moins fréquents. Un patient métaboliseur faible possède deux allèles non fonctionnels, comme on le définit ci-dessus. Les fréquences publiées des génotypes de l'isoenzyme CYP2C19 associés à

une faible activité métabolique sont d'environ 2 % dans la population de race blanche, de 4 % dans la population de race noire et de 14 % dans la population chinoise.

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

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

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

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

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

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

faibles) ont présenté un taux plus élevé d'événements cardiovasculaires (décès, infarctus du myocarde et AVC) ou de thrombose de l'endoprothèse que les métaboliseurs rapides. Dans une autre analyse *a posteriori* (essai CHARISMA, n = 2428) et dans une des études de cohorte (n = 2208), l'augmentation du taux d'événements n'a été observée que chez les métaboliseurs faibles, par rapport aux métaboliseurs rapides.

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

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

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

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

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

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

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

**Insuffisance hépatique :** Après l'administration répétée de doses de 75 mg de clopidogrel par jour pendant 10 jours à des patients présentant une cirrhose hépatique de classe A ou B (insuffisance hépatique légère ou modérée), on a noté une légère augmentation de la concentration du principal métabolite circulant du clopidogrel par rapport à celle qui a été

observée chez les sujets sains. Toutefois, l'inhibition de l'agrégation plaquettaire engendrée par l'ADP et la prolongation du temps de saignement moyen ont été similaires dans les deux groupes.

## **STABILITÉ ET CONSERVATION**

Conserver à la température ambiante (entre 15 °C et 30 °C).

## **DIRECTIVES PARTICULIÈRES DE MANIPULATION**

Aucune

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

**APO-CLOPIDOGREL à 75 mg** : Chaque comprimé rose, rond, biconvexe et pelliculé, portant l'inscription « CL » au-dessus du chiffre « 75 » gravée d'un côté et « APO », de l'autre, contient du bisulfate de clopidogrel équivalant à 75 mg de clopidogrel. Offert en plaquettes alvéolées de 30 comprimés et en flacons de 100 et de 500 comprimés.

**APO-CLOPIDOGREL à 300 mg** : Chaque comprimé rose, oblong, biconvexe et pelliculé, portant l'inscription « CL 300 » gravée d'un côté et « APO », de l'autre, contient du bisulfate de clopidogrel équivalant à 300 mg de clopidogrel. Offert en plaquettes alvéolées de 30 comprimés et en flacons de 100 comprimés.

En plus de l'ingrédient actif, le bisulfate de clopidogrel, chaque comprimé contient aussi les ingrédients non médicinaux suivants : Crospovidone, dioxyde de titane, hydroxypropylcellulose, hydroxypropylméthylcellulose, lactose anhydre, méthylcellulose, oxyde ferrique rouge, polyéthylèneglycol, silice colloïdale et stéarate de zinc.

## PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

### RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

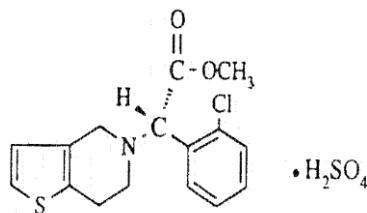
#### Substance pharmaceutique

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

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

Formule moléculaire : C<sub>16</sub>H<sub>16</sub>Cl NO<sub>2</sub>S•H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>

Formule développée :



Masse moléculaire : 419,9 g/mol

Propriétés physicochimiques : Le bisulfate de clopidogrel est une poudre de couleur blanche à blanc cassé.

Solubilité : Le bisulfate de clopidogrel est pratiquement insoluble dans l'eau à pH neutre, mais facilement soluble dans l'eau à pH 1. Il est facilement soluble dans le méthanol, assez soluble dans le chlorure de méthylène et il est pratiquement insoluble dans l'éther éthylique.

Pouvoir rotatoire : +56 degrés

environ

pKa : 4,55

Point de fusion : 184 °C

#### pH et effet sur l'absorption des UV :

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

min. = 259 et 275 nm

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

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

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

## ESSAIS CLINIQUES

### Études sur la biodisponibilité comparative

Une étude sur la biodisponibilité comparative, randomisée, ouverte, à dose unique, comparant deux traitements a été menée auprès de 24 volontaires de sexe masculin, en bonne santé et à jeun. La vitesse et le degré d'absorption du clopidogrel ont été mesurés et comparés après l'administration d'une dose unique (2 comprimés à 75 mg) par voie orale d'Apo-Clopidogrel (bisulfate de clopidogrel) en comprimés de 75 mg et de Plavix® (bisulfate de clopidogrel) en comprimés à 75 mg. Les résultats provenant des données d'observations sur le clopidogrel et ses métabolites (métabolite acide du clopidogrel) sont résumés au tableau suivant :

<b>Tableau sommaire des données sur la biodisponibilité comparative</b>				
Métabolite acide du clopidogrel				
(Dose unique de 150 mg de bisulfate de clopidogrel : 2 comprimés à 75 mg)				
D'après les données d'observation/sujets à jeun				
Moyenne géométrique				
Moyenne arithmétique (CV en %)				
Paramètre	Substance testée*	Substance de référence†	Rapport des moyennes géométriques (%)	Intervalle de confiance à 90 % (%)
ASC <sub>T</sub> (ng•h/ml)	19 580,5 20 046,0 (22)	19 563,1 19 959,7 (20)	100,1	96,9 – 103,4
ASC <sub>I</sub> (ng•h/ml)	20 200,9 20 694,5 (22)	20 140,4 20 564,9 (20)	100,3	97,1 – 103,6
C <sub>max</sub> (ng/ml)	6 541,23 6 712,71 (24)	6 688,98 6 941,33 (25)	97,8	86,7 – 110,3
T <sub>max</sub> § (h)	0,90 (39)	0,88 (54)		
t <sub>1/2</sub> § (h)	7,41 (16)	7,33 (18)		

§ Exprimée sous forme de moyenne arithmétique (CV en %) seulement  
\* Apo-Clopidogrel (bisulfate de clopidogrel) en comprimés à 75 mg (Apotex inc.).  
† Plavix® (bisulfate de clopidogrel) en comprimés à 75 mg (Bristol-Myers Squibb/Sanofi-Pharmaceuticals en partenariat) a été acheté aux États-Unis.

<b>Tableau sommaire des données sur la biodisponibilité comparative</b> <b>Clopidogrel</b> (Dose unique de 150 mg de bisulfate de clopidogrel : 2 comprimés à 75 mg) D'après les données d'observation/sujets à jeun Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (CV en %)				
Paramètre	Substance testée*	Substance de référence†	Rapport des moyennes géométriques (%)	Intervalle de confiance à 90 % (%)
ASC <sub>T</sub> (ng•h/ml)	3,49 5,00 (106)	3,39 5,01 (90)	102,9	86,4 – 122,6
ASC <sub>I</sub> (ng•h/ml)	5,31 7,02 (94)	4,48 6,24 (81)	107,1	85,3 – 134,4
C <sub>max</sub> (ng/ml)	1,80 2,59 (101)	1,78 2,69 (100)	100,9	82,0 – 124,2
T <sub>max</sub> <sup>§</sup> (h)	1,17 (37)	1,04 (31)		
t <sub>1/2</sub> <sup>§</sup> (h)	1,84 (57)	3,83 (160)		

§ Exprimée sous forme de moyenne arithmétique (CV en %) seulement.

\*Apo-Clopidogrel (bisulfate de clopidogrel) en comprimés à 75 mg (Apotex inc.).

†Plavix® (bisulfate de clopidogrel) en comprimés à 75 mg (Bristol-Myers Squibb/Sanofi-Pharmaceuticals en partenariat) a été acheté aux États-Unis.

Une étude sur la biodisponibilité comparative, randomisée, ouverte, croisée, à dose unique, comparant deux traitements, en trois périodes, avec administration dupliquée de la substance de référence, a été menée auprès de 33 volontaires de sexe masculin en bonne santé et à jeun. La vitesse et le degré d'absorption du clopidogrel ont été mesurés et comparés après l'administration d'une dose unique (1 comprimé de 300 mg) d'Apo-Clopidogrel (bisulfate de clopidogrel) en comprimés à 300 mg et de Plavix® (bisulfate de clopidogrel) en comprimés à 300 mg. Les résultats provenant des données d'observation sur le clopidogrel sont résumés au tableau suivant :

<b>Tableau sommaire des données sur la biodisponibilité comparative</b> <b>Clopidogrel</b> (Dose unique de 300 mg de bisulfate de clopidogrel : 1 comprimé à 300 mg) D'après les données d'observation/sujets à jeun Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (CV en %)				
Paramètre	Substance testée*	Substance de référence†	Rapport des moyennes géométriques (%)	Intervalle de confiance à 90 % (%)
ASC <sub>T</sub> (ng•h/ml)	6,40 9,88 (110)	6,66 10,97 (125)	96,1	82,2 – 112,3
ASC <sub>I</sub> (ng•h/ml)	7,01 9,74 (92)	7,53 12,41 (118)	93,1	77,6 – 111,6
C <sub>max</sub> (ng/ml)	3,15 6,30 (165)	3,52 7,10 (170)	89,5	75,5 – 106,1
T <sub>max</sub> <sup>§</sup> (h)	1,23 (52)	1,07 (38)		
t <sub>1/2</sub> <sup>§</sup> (h)	3,82 (55)	3,88 (42)		

\* Apo-Clopidogrel (bisulfate de clopidogrel) en comprimés à 300 mg (Apotex inc.).

† Plavix® (bisulfate de clopidogrel) en comprimés à 300 mg (Bristol-Myers Squibb/Sanofi-Pharmaceuticals en partenariat) a été acheté aux États-Unis.

§ Exprimée sous forme de moyenne arithmétique (CV en %) seulement.

## Données démographiques et modalités de l'essai

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

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

### ESSAI CAPRIE

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

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

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

## Résultats d'étude

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

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

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

<b>Événements – analyse primaire</b>				
<b>Patients</b>	<b>Bisulfate de clopidogrel (n = 9 599)</b>	<b>AAS (n = 9 586)</b>	<b>Valeur de p</b>	<b>Réduction du risque relatif (IC à 95 %)</b>
Paramètre principal combiné	939 (9,78 %)	1 020 (10,64 %)	0,045	8,7 % (0,2 – 16,4)
IM (mortel ou non)	275 (2,86 %)	333 (3,47 %)		
Autre décès d'origine vasculaire	226 (2,35 %)	226 (2,36 %)		
AIC (mortel ou non)	438 (4,56 %)	461 (4,81 %)		

AIC = accident ischémique cérébral; IM = infarctus du myocarde

## SYNDROME CORONARIEN AIGU

### ESSAI CURE

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

Les patients devaient présenter, soit des variations de l'ECG compatibles avec une nouvelle ischémie (sans sus-décalage significatif du segment ST), soit une élévation du taux d'enzymes cardiaques ou de la troponine I ou T correspondant au moins au double de la limite supérieure de la normale. Ont été exclus de l'essai les patients pour lesquels le traitement antithrombotique ou antiplaquétaire était contre-indiqué, les patients présentant un risque élevé d'hémorragie, les patients atteints d'insuffisance cardiaque grave ou recevant des anticoagulants oraux et les

patients ayant fait l'objet d'une intervention de revascularisation récente ou ayant reçu par voie intraveineuse des inhibiteurs de la glycoprotéine IIb-IIIa au cours des 3 jours précédents. Durant l'essai, les patients pouvaient recevoir, au besoin, d'autres médicaments cardiovasculaires standards (héparine, inhibiteurs de la glycoprotéine IIb-IIIa, hypolipidémiants, inhibiteurs calciques, dérivés nitrés, bêtabloquants, inhibiteurs de l'ECA), ou subir une intervention coronarienne percutanée (avec ou sans endoprothèse vasculaire) ou un pontage aortocoronarien.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

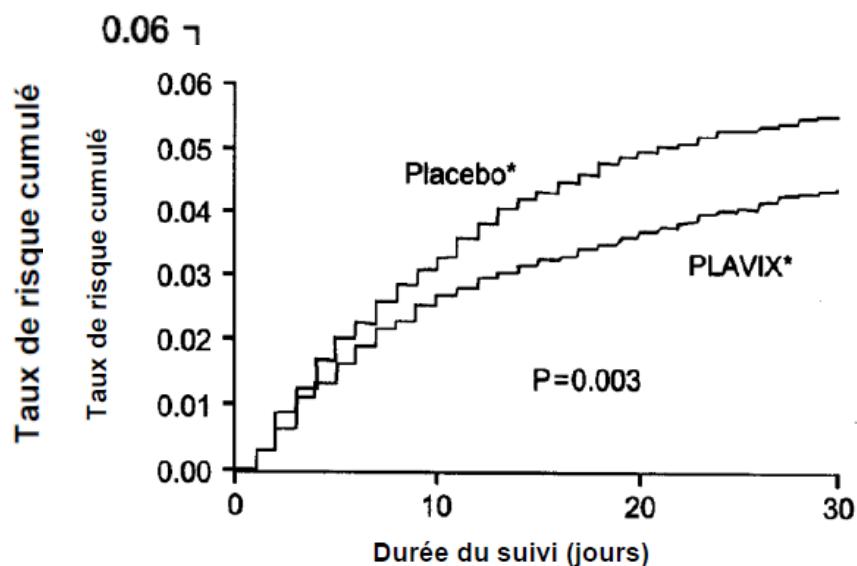
AVC : déficit neurologique  $\geq$  24 heures (démontré par TDM/IRM)

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

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

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

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



\*D'autres traitements standards ont été utilisés au besoin.

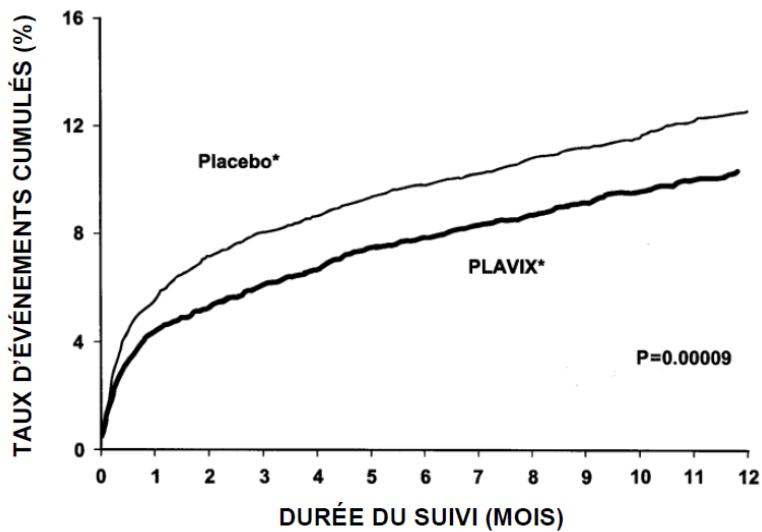
Tous les patients ont reçu de l'AAS à raison de 75 à 325 mg par jour (moyenne = 160 mg).

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

#### Nombre à RISQUE

Placebo	6 303	6 108	5 998	5 957
Clopidogrel	6 259	6 103	6 035	5 984

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



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

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

#### Nombre à RISQUE

Placebo	6 303	5 780	4 664	3 600	2 388
Clopidogrel	6 259	5 866	4 779	3 644	2 418

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

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

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

*Ischémie grave* : douleur thoracique durant plus de 5 minutes, accompagnée de nouvelles variations de

l'ECG d'origine ischémique, alors que le patient reçoit un traitement médical optimal, et nécessitant des interventions supplémentaires allant du traitement thrombolytique à la revascularisation coronarienne, mais aucune intervention urgente.

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

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

## **ESSAI CLARITY**

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

L'essai CLARITY a porté sur 3 491 patients admis à l'hôpital moins de 12 heures après l'apparition de symptômes d'IM avec sus-décalage du segment ST et devant recevoir un traitement thrombolytique. Ces patients ont été randomisés pour recevoir le bisulfate de clopidogrel (dose d'attaque de 300 mg suivie de 75 mg/jour) ou un placebo, en association avec de l'AAS (dose d'attaque de 150 à 325 mg suivie de 75 à 162 mg/jour), un agent fibrinolytique et, au besoin, de l'héparine pendant 48 heures. Les patients ont été suivis durant 30 jours.

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

Essai	Méthodologie de l'essai	Posologie, voie d'administration et durée du traitement	Sujets (n = nombre)	Âge moyen (tranche)	Sexe
CLARITY-TIMI 28	Essai international, à double insu, avec randomisation et témoins placebo visant à comparer l'emploi de bisulfate de clopidogrel en association avec de l'AAS à celui d'un placebo en association avec de l'AAS	Posologie : bisulfate de clopidogrel (dose d'attaque de 300 mg suivie de 75 mg/jour) ou un placebo associé à de l'AAS (dose de 150 à 325 mg le 1 <sup>er</sup> jour, suivie de 75 à 162 mg/jour) en concomitance avec le médicament à l'étude)  Voie d'administration : orale  Durée du traitement : jusqu'au jour de l'angiographie inclusivement, au 8 <sup>e</sup> jour de traitement ou à la sortie de l'hôpital, selon la première occurrence.	n = 3491  Bisulfate de clopidogrel : n = 1752 AAS : n = 1739	57,4 ans (de 18 à 79 ans)	Hommes : 80,3 %  Femmes : 19,7 %

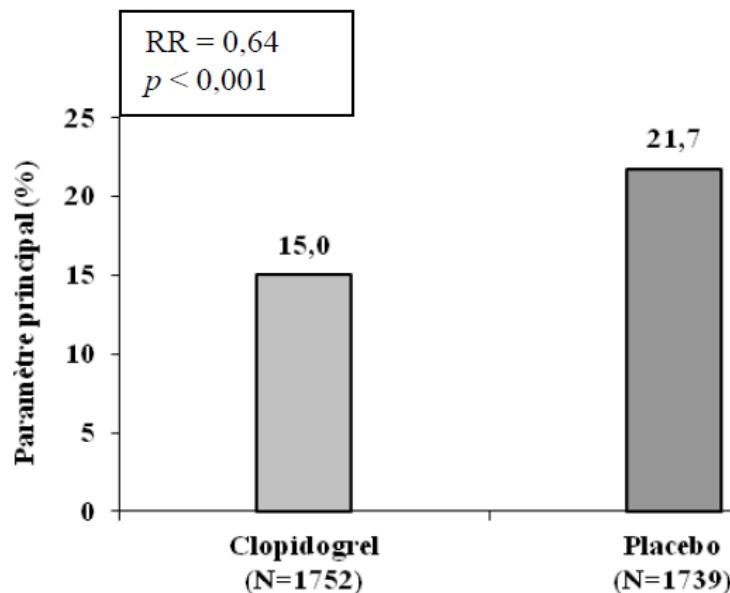
Le paramètre principal combinait la survenue d'une nouvelle occlusion artérielle (définie par un débit sanguin de 0 ou 1 selon les critères de TIMI) observée à l'angiographie réalisée avant la sortie de l'hôpital, le décès ou une récidive d'IM avant l'angiographie. Chez les patients n'ayant pas subi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

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

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

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

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



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

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

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

	Clopidogrel 300/75 mg <sup>a</sup>	Placebo <sup>a</sup>	Risque relatif (IC à 95 %)	Valeur de <i>p</i>
<b>Occlusion artérielle</b>				
N	1 640	1 634	0,59 (0,48 – 0,72)	< 0,001
Patients ayant présenté l'événement	192 (11,7 %)	301 (18,4 %)		
n (%)	1 752	1 739	1,17 (0,75 – 1,82)	0,492
<b>Décès</b>	45 (2,6 %)	38 (2,2 %)		
N				
Patients ayant présenté l'événement	1 752	1 739	0,70 (0,47 – 1,04)	0,077
n (%)	44 (2,5 %)	62 (3,6 %)		
<b>Récidive d'IM</b>				
N				
Patients ayant présenté l'événement				
n (%)				

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

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

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

Paramètre secondaire (efficacité)	Clopidogrel 300/75 mg <sup>a</sup>	Placebo <sup>a</sup>	Valeur de <i>p</i>	Variation moyenne	IC à 95 %
Résolution du segment ST observée à l'ECG 180 minutes après l'administration de la 1 <sup>re</sup> dose du médicament à l'étude (moyenne ajustée)	n = 1 068 53,0	n = 1 021 55,1	0,223 <sup>b</sup>	-2,11	-5,50 – 1,28

Paramètre secondaire (efficacité)	Clopidogrel 300/75 mg	Placebo	Valeur de <i>p</i>	Risque relatif	IC à 95 %
Patients ayant présenté une occlusion artérielle à l'angiographie réalisée avant la sortie de l'hôpital (nombre et pourcentage)	n = 1 640 192 (11,7 %)	n = 1 634 301 (18,4 %)	< 0,001 <sup>b</sup>	0,59	0,48 – 0,72
Patients décédés ou ayant présenté une récidive d'IM ou une récidive d'ischémie myocardique (grave ou ayant nécessité une revascularisation) avant le début de l'angiographie réalisée avant la sortie de l'hôpital <sup>c</sup>	n = 1 752 145 (8,3 %)	n = 1 739 162 (9,3 %)	0,274 <sup>b</sup>	0,88	0,69 – 1,11

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

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

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

## **ESSAI COMMIT**

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

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

Essai	Méthodologie de l'essai	Posologie, voie d'administration et durée du traitement	Sujets (n = nombre)	Âge moyen (tranche)	Sexe
-------	-------------------------	---	---------------------	---------------------	------

CCS -2/ COMMIT	<p>Essai international, à double insu, avec randomisation et témoins placebo, selon un plan factoriel dichotomique 2 x 2 visant à comparer l'emploi de bisulfate de clopidogrel en association avec de l'AAS à celui d'un placebo en association avec de l'AAS</p>	<p>Posologie : bisulfate de clopidogrel (75 mg/jour) ou un placebo associé à de l'AAS (162 mg/jour en concomitance avec le médicament à l'étude)</p> <p>Voie d'administration : orale</p> <p>Durée du traitement : maximum de 4 semaines (en milieu hospitalier)</p>	<p>n = 45 852</p> <p>Bisulfate de clopidogrel : n = 22 961</p> <p>AAS : n = 22 891</p>	<p>61,3 ans (de 15 à 100 ans)</p>	<p>Hommes : 72,2 %</p> <p>Femmes : 27,8 %</p>
-------------------	--	--	--	-----------------------------------	---

Les paramètres coprincipaux étaient le décès toutes causes confondues, de même que la survenue d'une récidive d'IM, d'un AVC ou du décès du patient, selon la première occurrence.

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

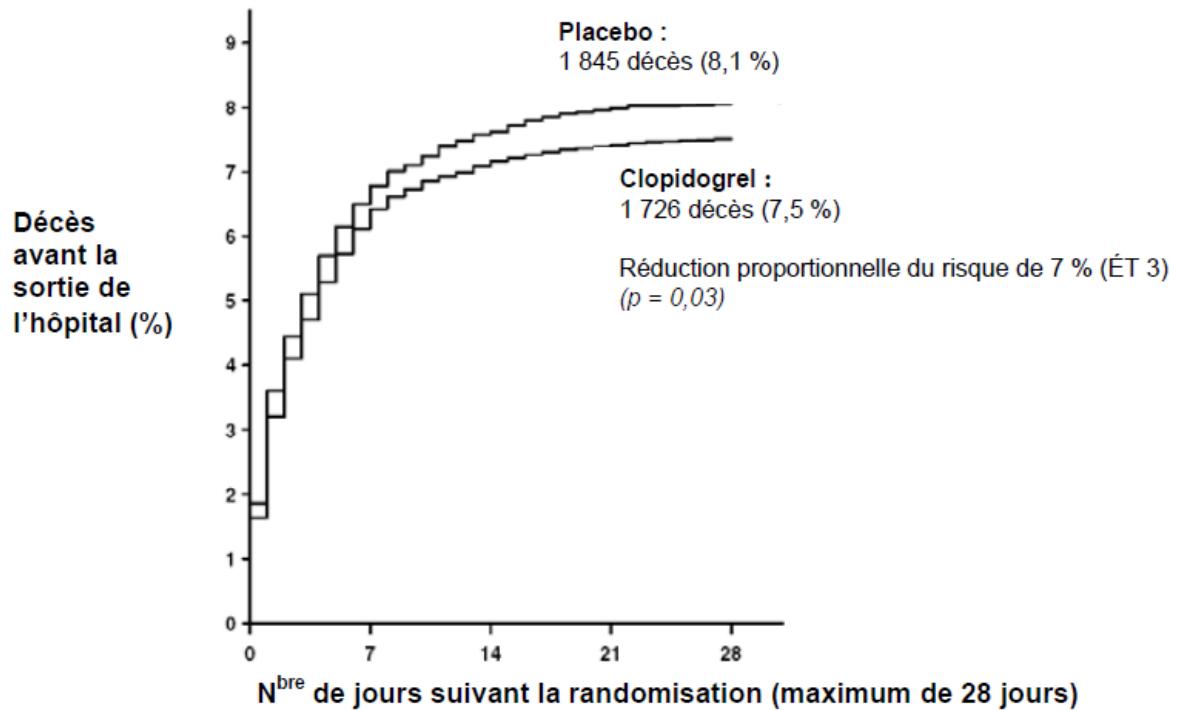
**Tableau 18 – Événements survenus lors de l'essai COMMIT**

Événement	Bisulfate de clopidogrel (+ AAS) (n = 22 961)	Placebo (+ AAS) (n = 22 891)	Risque relatif (IC à 95 %)	Valeur de p
<b>Paramètre combiné (décès, IM ou AVC)*</b>	2 121 (9,2 %)	2 310 (10,1 %)	0,91 (0,86 – 0,97)	0,002
<b>Décès</b>				
IM non mortel**	1 726 (7,5 %)	1 845 (8,1 %)	0,93 (0,87 – 0,99)	0,029
AVC non mortel**	270 (1,2 %)	330 (1,4 %)	0,81 (0,69 – 0,95)	0,011
	127 (0,6 %)	142 (0,6 %)	0,89 (0,70 – 1,13)	0,33

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

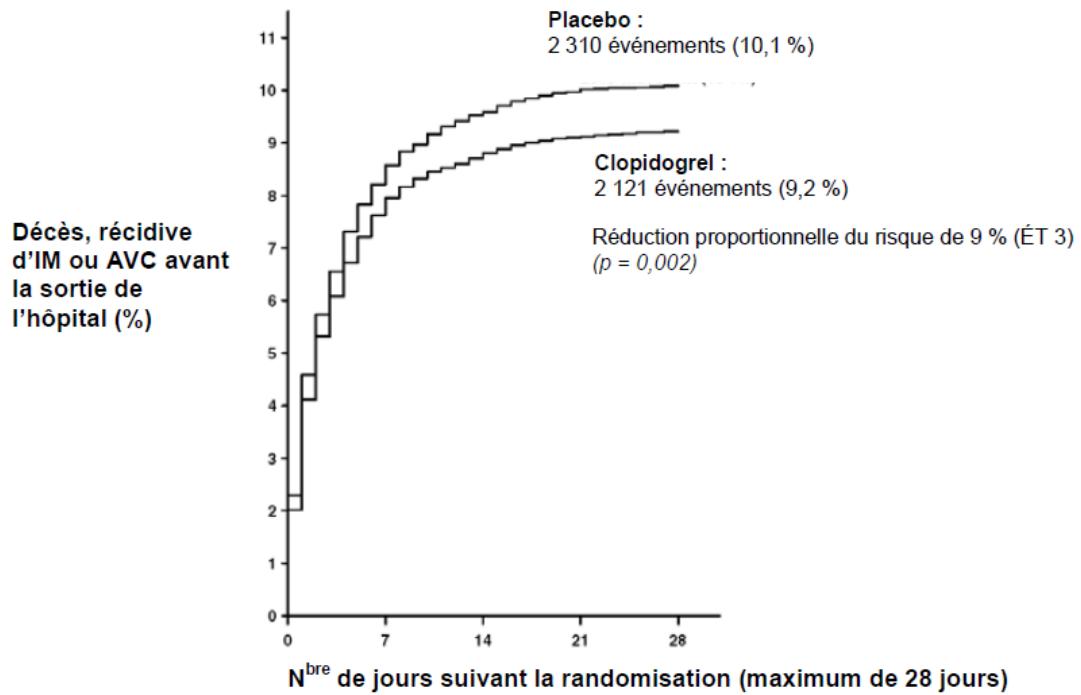
\*\* Les données sur les IM non mortels et les AVC non mortels ne tiennent pas compte des patients décédés (toutes causes confondues).

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



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

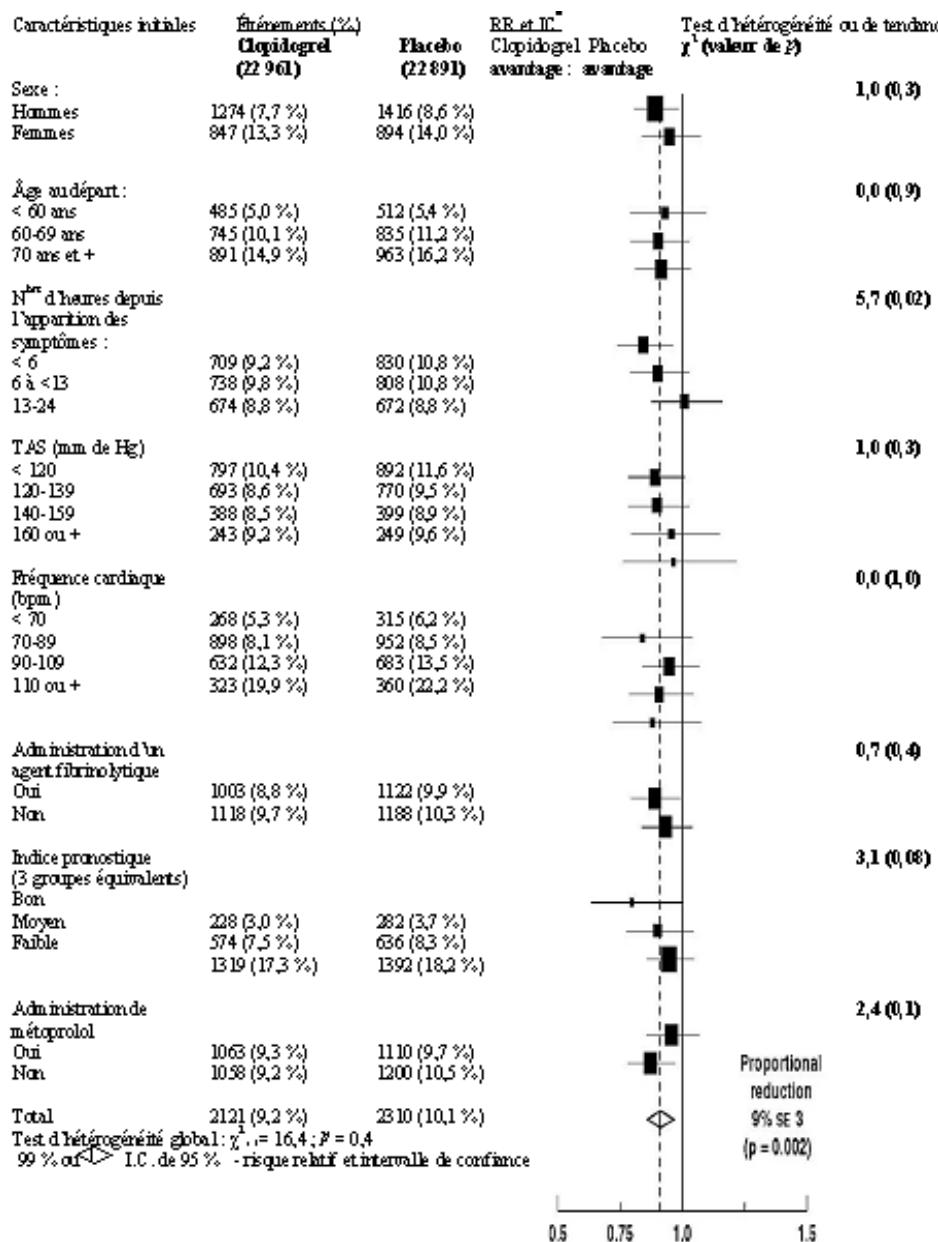
**Figure 5 : Fréquence cumulative des composants du paramètre combiné (récidive d'IM, AVC ou décès) lors de l'essai COMMIT \***



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

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

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



## PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE

### Pharmacodynamie

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

Le profil pharmacologique du clopidogrel peut se résumer ainsi :

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

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

On a observé des effets indésirables mineurs aux fortes doses uniquement ( $\geq 62,5 \text{ mg/kg}$ ) (voir le tableau 19). Le ratio élevé entre ces doses et les doses antiagrégantes efficaces contre la thrombose ( $\text{DE}_{50}$  d'environ 1 à 5 mg/kg) indique que le clopidogrel procure une large marge de sécurité.

**Tableau 19 – Résumé des principaux effets pharmacodynamiques généraux du clopidogrel**

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

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

b : modification comparativement aux valeurs avant l'administration

c : ID = voie intraduodénale

## Pharmacocinétique

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

## **TOXICOLOGIE**

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

### **Toxicité aiguë**

À des doses uniques très élevées de clopidogrel administré par voie orale ( $\geq 1\ 500\ \text{mg/kg}$  chez les rongeurs et  $\geq 500\ \text{mg/kg}$  chez les babouins), une congestion pulmonaire ou une respiration très difficile et une mauvaise tolérance gastrique (érosions gastriques et/ou vomissements) ont été signalées chez les rats, les souris et les babouins. Chez les souris, la valeur de la  $\text{DL}_{50}$  orale était d'environ 2 603 mg/kg chez les mâles et d'environ 2 379 mg/kg chez les femelles. La valeur de la  $\text{DL}_{50}$  intraveineuse était d'environ 160 mg/kg chez les mâles comme chez les femelles. Chez les rats, la valeur de la  $\text{DL}_{50}$  était d'environ 2 420 mg/kg chez les mâles et d'environ 1 910 mg/kg chez les femelles. La valeur de la  $\text{DL}_{50}$  intraveineuse était d'environ 110 mg/kg chez les mâles comme chez les femelles.

### **Toxicité chronique**

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

### **Carcinogénicité**

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

## Mutagénicité

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

## Tératogénicité et altération de la fertilité

Le clopidogrel s'est avéré n'avoir aucun effet sur la fertilité des rats mâles et femelles et n'était pas tératogène chez les rats ou les lapins (à des doses atteignant jusqu'à 52 fois la dose recommandée chez l'homme sur une base mg/m<sup>2</sup>). Le clopidogrel administré à des rates allaitantes a entraîné un léger retard de développement chez la progéniture. Des études pharmacocinétiques spécifiques, effectuées avec du clopidogrel radiomarqué, ont démontré que la molécule-mère ou ses métabolites sont excrétés dans le lait. Par conséquent, un effet direct (légère toxicité) ou indirect (faible palatabilité) ne peut être exclu.

## Autres études

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

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