

MENTIONS LEGALES COMPLETES

PLAVIX 75 mg CLOPIDOGREL

DENOMINATION

PLAVIX 75 mg, comprimés pelliculés

COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

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

Excipients : chaque comprimé contient 3 mg de lactose et 3,3 mg d'huile de ricin hydrogénée.

Pour la liste complète des excipients, voir Liste des excipients.

FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé pelliculé.

De couleur rose, ronds, biconvexes, gravés «75» sur une face et « 1171 » sur l'autre face.

DONNEES CLINIQUES

Indications thérapeutiques :

Le clopidogrel est indiqué chez l'adulte dans la prévention des événements liés à l'athérombose :

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

Pour plus d'information voir Propriétés pharmacodynamiques.

Posologie et mode d'administration :

- Chez l'adulte et chez le sujet âgé

1 comprimé de clopidogrel à 75 mg en une prise quotidienne, administré au cours ou en dehors des repas.

CTJ : 1,97 euro.

Chez les patients souffrant d'un syndrome coronaire aigu :

- Syndrome coronaire aigu sans sus-décalage du segment ST (angor instable ou infarctus du myocarde sans onde Q), le traitement par clopidogrel doit être initié par une dose de charge unique de 300 mg et doit ensuite être poursuivi par une prise quotidienne de 1 comprimé de clopidogrel à 75 mg (en association à l'acide acétylsalicylique (AAS) à la dose quotidienne de 75 mg à 325 mg). Les doses les plus élevées d'AAS ayant été associées à un risque plus élevé de saignement, il est recommandé de ne pas dépasser une dose d'AAS de 100 mg/j. La durée optimale du traitement n'a pas été formellement établie. Les données de l'essai clinique supportent son utilisation jusqu'à 12 mois et le bénéfice maximum a été constaté à 3 mois (voir Propriétés pharmacodynamiques).
- Infarctus du myocarde aigu avec sus-décalage du segment ST : le traitement par clopidogrel doit être initié par une dose de charge de 300 mg, associé ou non à un traitement thrombolytique, et poursuivi par une prise quotidienne d'un comprimé à 75 mg en association à l'AAS. Chez les patients de plus de 75 ans le traitement par clopidogrel doit être initié sans dose de charge. L'association médicamenteuse doit être débutée le plus tôt possible après le début des symptômes et poursuivie pendant au moins 4 semaines. Le bénéfice de l'association clopidogrel et AAS au-delà de 4 semaines n'a pas été étudié dans ce contexte (voir Propriétés pharmacodynamiques).

▪ Chez l'enfant

La tolérance et l'efficacité du clopidogrel chez l'enfant et l'adolescent n'ont pas encore été établies.

▪ Chez l'insuffisant rénal

L'expérience de ce traitement est limitée chez les patients présentant une insuffisance rénale (voir Mises en garde spéciales et précautions d'emploi).

▪ Chez l'insuffisant hépatique

L'expérience de ce traitement est limitée chez les patients présentant une insuffisance hépatique modérée susceptible d'entraîner une diathèse hémorragique (voir Mises en garde spéciales et précautions d'emploi).

Contre-indications :

- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients.
- Insuffisance hépatique sévère.
- Lésion hémorragique évolutive telle qu'un ulcère gastroduodéal ou une hémorragie intracrânienne.

Mises en garde spéciales et précautions d'emploi :

En raison du risque de saignement et d'effets indésirables hématologiques, une Numération-Formule Sanguine et/ou tout autre examen approprié doivent être rapidement envisagés chaque fois que des signes cliniques évocateurs de saignement surviennent pendant le traitement (voir Effets indésirables). Comme les autres

antiagrégants plaquettaires, le clopidogrel doit être utilisé avec prudence chez les patients présentant une augmentation du risque de saignement liée à un traumatisme, à une intervention chirurgicale ou à toute autre cause et chez les patients traités par AAS, héparine, anti-GPIIb-IIIa ou Anti-Inflammatoires Non Stéroïdiens y compris les inhibiteurs de la Cox-2. Une recherche soigneuse de tout signe de saignement, y compris de saignement occulte, doit être effectuée notamment pendant les premières semaines de traitement et/ou après gestes cardiaques invasifs ou chirurgie. L'administration simultanée de clopidogrel et d'anticoagulants oraux n'est pas recommandée, ces associations pouvant augmenter l'intensité des saignements (voir Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions).

Dans le cas d'une intervention chirurgicale programmée, si un effet anti-agrégant plaquettaire n'est temporairement pas souhaitable, il convient d'arrêter le traitement par le clopidogrel 7 jours avant l'intervention. Les malades doivent informer le médecin ou le dentiste du traitement par le clopidogrel avant un geste chirurgical programmé et avant la prescription d'un nouveau médicament. Le clopidogrel allonge le temps de saignement et doit donc être utilisé avec prudence chez les patients ayant des lésions susceptibles de saigner (en particulier gastrointestinales et intraoculaires).

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

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

En l'absence de données, le clopidogrel n'est pas recommandé dans les 7 premiers jours après un accident vasculaire cérébral ischémique aigu.

On ne dispose que de données limitées concernant l'utilisation du clopidogrel chez des malades ayant une insuffisance rénale. Le clopidogrel sera donc utilisé avec prudence chez ce type de malade (voir Posologie et mode d'administration).

De même, l'expérience avec le clopidogrel est limitée chez les malades présentant une insuffisance hépatique modérée susceptible d'entraîner une diathèse hémorragique. Le clopidogrel sera donc utilisé avec prudence dans cette population (voir Posologie et mode d'administration).

Plavix contient du lactose. Les patients atteints de maladies héréditaires rares telles que : intolérance au galactose, déficit en lactase ou malabsorption du glucose ou du galactose ne doivent pas prendre ce médicament.

Ce médicament contient de l'huile de ricin hydrogénée susceptible de causer des troubles gastriques ou une diarrhée.

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

Anticoagulants oraux : l'administration simultanée de clopidogrel et d'anticoagulants oraux n'est pas recommandée, ces associations pouvant augmenter l'intensité des saignements (voir Mises en garde spéciales et précautions d'emploi).

Anti-GPIIb-IIIa : le clopidogrel doit être utilisé avec prudence chez les patients qui présentent une augmentation du risque de saignement liée à un traumatisme, à une intervention chirurgicale ou à une autre pathologie et traités par anti-GPIIb-IIIa (voir Mises en garde spéciales et précautions d'emploi).

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

Héparine : dans une étude clinique réalisée chez des sujets sains, il n'a pas été nécessaire de modifier la posologie de l'héparine et l'activité de l'héparine sur la coagulation n'a pas été altérée. L'administration simultanée d'héparine n'a pas modifié l'inhibition de l'agrégation plaquettaire due au clopidogrel. Une interaction pharmacodynamique entre le clopidogrel et l'héparine est possible, conduisant à une augmentation du risque de saignement. Par conséquent, l'administration simultanée de ces deux produits devra être entreprise avec prudence (voir Mises en garde spéciales et précautions d'emploi).

Thrombolytiques : la tolérance de l'administration simultanée de clopidogrel, de thrombolytiques spécifiques ou non de la fibrine et d'héparines a été étudiée au décours d'un infarctus du myocarde aigu. La fréquence d'accidents hémorragiques notables au plan clinique a été similaire à celle observée lors de l'administration simultanée de thrombolytiques et d'héparine avec l'AAS (voir Effets indésirables).

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

Interactions avec d'autres médicaments : plusieurs autres études cliniques ont été réalisées en vue de déterminer les éventuelles interactions pharmacodynamiques et pharmacocinétiques entre le clopidogrel et d'autres médicaments administrés simultanément. Aucune interaction pharmacodynamique notable au plan clinique n'a été constatée lors de l'administration simultanée de clopidogrel et d'aténolol, de nifédipine, ou de ces deux médicaments à la fois. De plus, l'activité pharmacodynamique du clopidogrel n'a pas présenté de modification sensible en cas d'administration simultanée de phénobarbital, de cimétidine ou d'oestrogènes.

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

Des études *in vitro*, utilisant des microsomes de foie humain ont montré que le métabolite acide carboxylique du clopidogrel peut inhiber l'activité enzymatique du

Cytochrome P₄₅₀ 2C9. Cette inhibition peut éventuellement conduire à l'augmentation des taux plasmatiques de produits tels que le tolbutamide, la phénytoïne et les AINS qui sont métabolisés par le Cytochrome P₄₅₀ 2C9. Les données de l'étude CAPRIE montrent que l'association du clopidogrel avec le tolbutamide et la phénytoïne est bien tolérée.

En dehors des interactions médicamenteuses spécifiques décrites ci-dessus, aucune autre étude d'interaction entre le clopidogrel et certains médicaments couramment utilisés chez les patients ayant une maladie athérombotique n'a été réalisée. Cependant, les patients inclus dans les études cliniques du clopidogrel ont reçu de nombreux traitements associés incluant diurétiques, bêtabloquants, IEC, inhibiteurs calciques, hypocholestérolémiants, vasodilatateurs coronariens, antidiabétiques (dont l'insuline), antiépileptiques, hormonothérapie substitutive et anti-GPIIb-IIIa, sans manifestation notable d'interaction médicamenteuse cliniquement significative.

Grossesse et Allaitement :

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

Les études chez l'animal n'ont pas montré d'effets délétères directs ou indirects sur la gestation, le développement embryonnaire ou fœtal, l'accouchement ou le développement post-natal (voir Données de sécurité précliniques).

Dans l'espèce humaine, il n'existe pas de données concernant l'excrétion du clopidogrel dans le lait maternel. Les études réalisées chez l'animal ont montré une excrétion du clopidogrel dans le lait maternel. Par mesure de précaution, l'allaitement ne devrait pas être continué en cas de traitement par Plavix.

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

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

Effets indésirables :

La tolérance du clopidogrel a été étudiée chez plus de 42 000 patients dont plus de 9 000 ont été traités pendant un an ou plus. Les effets indésirables notables au plan clinique qui ont été enregistrés au cours des études CAPRIE, CURE, CLARITY et COMMIT sont présentés ci-dessous. Dans le cadre de l'étude CAPRIE, la tolérance du clopidogrel 75 mg/jour s'est montré globalement comparable à celle de l'AAS 325 mg/jour, indépendamment de l'âge, du sexe et de l'ethnie. En plus de l'expérience au cours des études cliniques, des effets indésirables ont été spontanément rapportés.

Les saignements sont les effets indésirables les plus fréquemment rapportés tant dans les études cliniques que depuis la mise sur le marché. Ils sont principalement rapportés pendant le premier mois de traitement.

CAPRIE : chez les malades traités par clopidogrel ou par AAS, la fréquence globale de saignements a été de 9,3%. La fréquence des épisodes sévères était de 1,4% sous clopidogrel et 1,6% pour l'AAS.

CURE : La fréquence des saignements majeurs dans le groupe clopidogrel + AAS était dépendante de la dose d'AAS (< 100 mg : 2,6%, 100 à 200 mg : 3,5%, >200 mg : 4,9%) de même que dans le groupe placebo + AAS (<100 mg : 2,0%, 100 à 200 mg :

2,3%, >200 mg : 4,0%). Le risque de saignements (mettant en jeu le pronostic vital, majeurs, mineurs et autres) a diminué au cours de l'étude. 0-1 mois (clopidogrel : 9,6% ; placebo : 6,6%), 1-3 mois (clopidogrel : 4,5% ; placebo : 2,3%), 3-6 mois (clopidogrel : 3,8% ; placebo : 1,6%), 6-9 mois (clopidogrel : 3,2% ; placebo : 1,5%), 9-12 mois (clopidogrel : 1,9% ; placebo : 1,0%).

Il n'a pas été constaté d'augmentation des saignements majeurs avec l'association clopidogrel + AAS dans les 7 jours suivant un pontage coronarien chez les malades qui avaient arrêté leur traitement plus de 5 jours avant la chirurgie (4,4% clopidogrel + AAS vs 5,3% placebo + AAS). Chez les malades qui sont restés sous traitement au cours de ces 5 jours, cette fréquence a été de 9,6% pour le groupe clopidogrel + AAS et de 6,3% pour le groupe placebo + AAS.

CLARITY : une augmentation globale des saignements a été constatée dans le groupe clopidogrel + AAS (17,4%) versus placebo + AAS (12,9%). La fréquence des saignements majeurs était similaire entre les groupes (1,3% versus 1,1% respectivement dans les groupes clopidogrel + AAS et placebo + AAS). Ceci était homogène dans les sous-groupes de patients définis selon les caractéristiques initiales des patients et le type de traitement fibrinolytique ou d'héparine.

COMMIT : le taux global des hémorragies majeures non cérébrales et des hémorragies cérébrales était faible et similaire dans les 2 groupes (0,6% versus 0,5% respectivement dans les groupes clopidogrel + AAS et placebo + AAS).

Les effets indésirables survenus soit pendant les études cliniques soit spontanément rapportés, sont présentés dans le tableau ci-dessous. Leur fréquence est définie en utilisant la convention suivante : fréquent (>1/100 à <1/10) ; peu fréquent (>1/1 000 à <1/100) ; rare (>1/10 000 à <1/1 000) ; très rare (<1/10 000). Pour chaque classe de système d'organes, les effets indésirables sont présentés suivant un ordre décroissant de gravité.

Système classe- organe	Fréquent	Peu fréquent	Rare	Très rare
Affections hématologiques et du système lymphatique		Thrombocytopénie, leucopénie, éosinophilie	Neutropénie, y compris neutropénie sévère	Purpura thrombotique (PTT) (voir Mises en garde spéciales et précautions d'emploi), aplasie médullaire, pancytopénie, agranulocytose, thrombocytopénie sévère, granulocytopénie, anémie
Affections du système immunitaire				Maladie sérique, réactions anaphylactoïdes
Affections psychiatriques				Hallucinations, confusion
Affections du système nerveux		Hémorragie intracrânienne (quelques cas dont l'issue a été fatale ont été rapportés), céphalée,		

Système classe- organe	Fréquent	Peu fréquent	Rare	Très rare
		paresthésie, étourdissement		
Affections oculaires		Saignement oculaire (conjonctival, intra- oculaire, rétinien)		
Affections de l'oreille et du labyrinthe			Vertig e	
Affections vasculaires	Hématom e			Hémorragie grave, hémorragie d'une plaie opératoire, vascularite, hypotension
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	Epistaxis			Saignement des voies respiratoires (hémoptysie, hémorragie pulmonaire), bronchospasme, pneumopathie interstitielle
Affections gastro- intestinales	Hémorragi e gastro- intestinale, diarrhée, douleur abdominal e, dyspepsie	Ulcère gastrique et ulcère duodéнал, gastrite, vomissement, nausée, constipation, flatulence	Hémo rragie rétro- périto néale	Hémorragie gastro- intestinale et rétro- péritonéale à issue fatale, pancréatite, colite (dont colite ulcéreuse et colite lymphocytaire), stomatite
Affections hépatobiliaires				Insuffisance hépatique aiguë, hépatite, anomalie des tests de la fonction hépatique
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Contusion	Rash, prurit, saignement cutané (purpura)		Eruption bulleuse (syndrome de Lyell, Syndrome de Stevens- Johnson, érythème polymorphe), angioedème, rash érythémateux, urticaire, eczéma, lichen plan
Affections musculo- squelettiques, systémiques et osseuses				Saignement musculo- articulaire (hémarthrose), arthrite, arthralgie, myalgie
Affections du rein et des voies urinaires		Hématurie		Glomérulonéphrite, élévation de la créatininémie
Troubles généraux et anomalies liées à l'administration	Saigneme nt au point d'injection			
Investigations (examens		Allongement temps du de		

Système classe- organe	Fréquent	Peu fréquent	Rare	Très rare
biologiques)		saignement, diminution du nombre de neutrophiles, diminution du nombre de plaquettes		

Surdosage :

Le surdosage peut conduire à un allongement du temps de saignement et à des complications hémorragiques. L'instauration d'un traitement approprié doit être envisagée en cas de saignement.

Il n'existe aucun antidote connu à l'activité pharmacologique du clopidogrel. Si une correction rapide d'un temps de saignement prolongé est nécessaire, une transfusion plaquettaire peut corriger les effets du clopidogrel.

PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

Propriétés pharmacodynamiques :

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

Le clopidogrel inhibe de façon sélective la fixation de l'adénosine diphosphate (ADP) à son récepteur plaquettaire, et donc l'activation du complexe GPIIb-IIIa provoquée par l'ADP, de sorte que l'agrégation plaquettaire est inhibée. Le clopidogrel nécessite une biotransformation pour exercer son action anti-agrégante. Le clopidogrel inhibe également l'agrégation plaquettaire provoquée par d'autres agonistes en neutralisant l'amplification de l'activation plaquettaire par l'ADP libérée. L'activité du clopidogrel est liée à une modification irréversible du récepteur plaquettaire de l'ADP. En conséquence lors du traitement par clopidogrel le fonctionnement des plaquettes est modifié pour le reste de leur durée de vie, la restauration d'une fonction plaquettaire normale correspond à la période de renouvellement des plaquettes.

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

La tolérance et l'efficacité du clopidogrel ont été évaluées au cours de 4 études menées en double-aveugle chez plus de 80 000 patients : l'étude CAPRIE qui a comparé le clopidogrel à l'AAS et les études CURE, CLARITY et COMMIT qui ont comparé le clopidogrel à un placebo, les 2 médicaments étant administrés en association à l'AAS et à d'autres traitements conventionnels.

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

L'étude CAPRIE a inclus 19 185 malades ayant une localisation d'athérombose qui s'est manifestée par un infarctus du myocarde récent (< 35 jours), un accident vasculaire cérébral ischémique récent (entre 7 jours et 6 mois) ou une artériopathie oblitérante des membres inférieurs (AOMI) établie. Les malades ont été répartis de façon aléatoire dans les deux groupes de traitement : clopidogrel à raison de 75 mg/jour ou AAS à raison de 325 mg/jour et ils ont été suivis pendant 1 à 3 ans. Dans le sous-groupe des malades inclus pour infarctus du myocarde, la plupart ont reçu de l'AAS pendant les tous premiers jours suivant la phase aiguë d'infarctus du myocarde.

Le clopidogrel a réduit de façon significative la fréquence de survenue de nouveaux accidents ischémiques (critère d'évaluation combinant l'infarctus du myocarde, l'accident vasculaire cérébral ischémique et le décès d'origine vasculaire) par rapport à l'AAS. Dans l'analyse en intention de traiter, 939 événements ont été observés dans le groupe sous clopidogrel et 1 020 événements dans le groupe sous AAS (réduction du risque relatif (RRR) 8,7%, [IC 95% : 0,2 à 16,4 ; p = 0,045]). Ceci permet, par rapport à l'AAS, d'éviter chez 10 patients supplémentaires (IC : 0 à 20), sur 1000 traités pendant 2 ans, la survenue d'un nouvel événement ischémique. L'analyse de la mortalité totale (critère secondaire) ne montre aucune différence significative entre le clopidogrel (5,8%) et l'AAS (6,0%).

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

Puisque l'étude CAPRIE n'a pas été conçue pour avoir la puissance statistique nécessaire pour évaluer l'efficacité dans chacun des sous-groupes, il n'est pas évident que les différences observées dans la réduction du risque relatif en fonction de l'événement qualifiant soient réelles ou le résultat du hasard.

Syndrome coronaire aigu

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

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

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

Le nombre de malades présentant un des composants du co-critère de jugement principal (décès CV, IDM, accident vasculaire cérébral ou ischémie réfractaire) a été de 1 035 (16,5%) dans le groupe traité par le clopidogrel et de 1 187 (18,8%) dans le groupe traité par le placebo, correspondant à une réduction du risque relatif de 14% (IC à 95% : 6% - 21%, $p = 0,0005$) en faveur du groupe traité par le clopidogrel. Ce bénéfice était surtout lié à la réduction statistiquement significative de l'incidence des infarctus du myocarde [287 (4,6%) dans le groupe traité par le clopidogrel et 363 (5,8%) dans le groupe placebo]. Il n'a pas été observé d'effet sur la fréquence des réhospitalisations pour angor instable.

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

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

Chez les patients ayant un IDM aigu avec sus-décalage du segment ST, la tolérance et l'efficacité du clopidogrel ont été évaluées dans 2 études randomisées en double aveugle, contrôlées versus placebo : CLARITY et COMMIT.

L'étude CLARITY a inclus 3 491 patients se présentant dans les 12 premières heures d'un IDM avec sus-décalage du segment ST et pour lesquels un traitement

thrombolytique était programmé. Les patients ont reçu du clopidogrel (dose de charge de 300 mg puis 75 mg/jour, n=1 752) ou un placebo (n=1 739), en association pour les 2 groupes à l'AAS (150 à 325 mg en dose de charge puis 75 à 162 mg/jour), à un agent fibrinolytique et, si indiqué, une héparine. Les patients ont été suivis pendant 30 jours. Le critère principal d'évaluation était défini par la survenue du critère combiné associant l'occlusion de l'artère responsable de l'infarctus vue à la coronarographie réalisée avant la sortie de l'hôpital, le décès ou la récurrence d'un IDM avant la coronarographie. Pour les patients n'ayant pas eu de coronarographie, le critère principal d'évaluation était le décès ou une récurrence d'IDM avant le 8^{ème} jour ou avant la sortie de l'hôpital. Dans la population de l'étude, 19,7% des patients inclus étaient des femmes et 29,2% des patients avaient 65 ans ou plus. Au total, 99,7% des patients ont reçu des fibrinolytiques (spécifiques de la fibrine : 68,7%, non spécifiques de la fibrine : 31,1%), 89,5% une héparine, 78,7% des bêtabloquants, 54,7% des inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine et 63% des statines.

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

L'étude COMMIT a été menée selon un plan factoriel 2x2 et a inclus 45 852 patients présentant une suspicion d'IDM, dans les 24 heures après le début des symptômes associés à des anomalies à l'ECG (sus-décalage du segment ST, sous-décalage du segment ST ou bloc de branche gauche). Les patients ont reçu du clopidogrel (75 mg/jour, n=22 961) ou un placebo (n=22 891) en association à l'AAS (162 mg/jour) pendant 28 jours ou jusqu'à la sortie de l'hôpital. Les 2 critères principaux d'évaluation étaient les décès de toutes causes et la 1^{ère} survenue d'un événement du critère combiné associant récurrence d'infarctus, accident vasculaire cérébral ou décès. Dans la population de l'étude 27,8% des patients inclus étaient des femmes, 58,4% des patients avaient 60 ans ou plus (26% avaient 70 ans ou plus) et 54,5% des patients ont reçu un traitement fibrinolytique.

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

Propriétés pharmacocinétiques :

Le clopidogrel est rapidement absorbé après administration orale de doses répétées de 75 mg/jour. Les taux plasmatiques de la molécule inchangée sont cependant très faibles et en dessous de la limite de quantification (0,00025 mg/l) à partir de la deuxième heure après la prise. Les données d'élimination urinaire des métabolites de clopidogrel indiquent que le taux d'absorption est au moins égal à 50%.

Le clopidogrel subit une biotransformation importante au niveau hépatique et le principal métabolite, dépourvu d'activité pharmacologique, est le dérivé acide carboxylique qui constitue près de 85% du taux plasmatique des produits circulants. La concentration plasmatique maximale de ce métabolite (qui se situe autour de 3 mg/l après doses répétées de 75mg) s'observe 1 heure environ après l'administration.

Le clopidogrel est une pro-drogue. Le métabolite actif, un dérivé thiol, est formé par oxydation du clopidogrel en 2-oxo-clopidogrel suivie d'une hydrolyse. L'étape d'oxydation est régulée principalement par les iso-enzymes 2B6 et 3A4 du Cytochrome P₄₅₀ et dans une moindre proportion par les iso-enzymes 1A1, 1A2 et 2C19. Le métabolite actif thiol, qui a été isolé *in vitro*, se fixe rapidement et irréversiblement aux récepteurs plaquettaires, inhibant ainsi l'agrégation plaquettaire. Ce métabolite n'a pas été détecté dans le plasma.

Dans la gamme de posologie de 50 mg à 150 mg de clopidogrel, le principal métabolite circulant présente une pharmacocinétique linéaire (concentrations plasmatiques proportionnelles à la dose).

In vitro, le clopidogrel et son principal métabolite circulant se lient de façon réversible aux protéines plasmatiques humaines (taux de liaison respectifs de 98% et de 94%). Cette liaison aux protéines n'est pas saturable *in vitro* sur une large gamme de concentrations.

Après l'administration par voie orale d'une dose de clopidogrel marqué au ¹⁴C chez l'homme, 50% environ de la dose sont éliminés dans les urines et 46% environ dans les selles au cours des 120 heures qui suivent l'administration. La demi-vie d'élimination du principal métabolite circulant a été de 8 heures tant après administration d'une dose unique qu'après administration répétée.

Après une administration répétée de 75 mg/jour, les taux plasmatiques du principal métabolite circulant ont été plus faibles chez les sujets présentant une insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine entre 5 et 15 ml/min) par rapport aux sujets présentant une insuffisance rénale modérée (clairance de la créatinine entre 30 et 60 ml/min) et par rapport aux taux observés dans les autres études menées chez les volontaires sains. Bien que le taux d'inhibition de l'agrégation plaquettaire induite par l'ADP ait été plus faible (25%) que celui observé chez les sujets sains, l'allongement du temps de saignement a été similaire à l'allongement constaté chez les sujets sains ayant reçu 75 mg de clopidogrel par jour. De plus, la tolérance clinique a été bonne chez tous les malades.

Les propriétés pharmacocinétiques et pharmacodynamiques de clopidogrel ont été évaluées dans une étude en dose unique et en doses répétées, chez des sujets sains et des malades cirrhotiques (classe A ou B de Child-Pugh). Une dose quotidienne de 75 mg de clopidogrel pendant 10 jours a été bien tolérée. La C_{max} du clopidogrel à la fois après une dose unique et à l'état d'équilibre chez les malades cirrhotiques a été plusieurs fois supérieure à celle des sujets sains. Cependant, les concentrations plasmatiques du principal métabolite circulant ainsi que l'effet de clopidogrel sur l'agrégation plaquettaire induite par l'ADP et sur le temps de saignement ont été comparables entre ces deux groupes.

Données de sécurité précliniques :

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

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

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

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

Le clopidogrel n'a exercé aucune incidence sur la fertilité des rats mâles et femelles et n'a présenté de tératogénicité ni chez le rat ni chez le lapin. Administré à des rats en période de lactation, le clopidogrel a été responsable d'un léger retard dans le développement de la progéniture. Des études de pharmacocinétique spécifique réalisées avec du clopidogrel radiomarké ont montré que la molécule mère ou ses métabolites étaient excrétés dans le lait. En conséquence, un effet direct (légère toxicité) ou indirect (goût peu agréable) ne peut être exclu.

DONNEES PHARMACEUTIQUES

Liste des excipients :

Noyau : mannitol (E421), macrogol 6000, cellulose microcristalline, huile de ricin hydrogénée, hydroxypropylcellulose faiblement substituée.

Enrobage : hypromellose (E464), lactose, triacétine (E1518), dioxyde de titane (E171), oxyde ferrique rouge (E172), cire de carnauba.

Nature et contenu de l'emballage :

Plaquettes thermoformées en PVC/PVDC/Aluminium emballées en boîtes de carton contenant 30 comprimés pelliculés.

Plaquettes thermoformées en PVC/PVDC/Aluminium pour délivrance à l'unité et emballées en boîtes de carton contenant 50 comprimés pelliculés.

PRESENTATIONS, NUMEROS D'IDENTIFICATION ADMINISTRATIVE ET PRIX

380 222.0 (EU/1/98/069/005a) : boîte de 30 comprimés pelliculés : 58,97 euros - Remb. Séc. Soc. à 65%.

347 946.3 (EU/1/98/069/002a) : boîte de 50 comprimés pelliculés - Collect.

CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Liste I.

TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

Sanofi Pharma Bristol-Myers Squibb SNC
174, avenue de France
F-75013 Paris - France

Information médicale et Pharmacovigilance Bristol-Myers Squibb :
Tél (numéro Azur) : 0 810 410 500 - Fax : 0 805 405 558
Information médicale et Pharmacovigilance sanofi-aventis france :
Tél : 0 800 394 000 - Fax : 01 57 62 06 62

DATE DE REVISION

Juin 2008/V1

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne du médicament (EMA) <http://www.emea.eu/>