

## CLOPIDOGREL TABLETS USP

**Nugrel**

**COMPOSITION** : Each film-coated tablet contains : Clopidogrel Bisulfate USP equivalent to Clopidogrel 75 mg

**CHEMISTRY** : methyl (+)-(- S)-(2- chlorophenyl)-6,7-dihydrothieno[3,2-c] pyridine-5(4H)-acetatesulfate (1:1).

**PHARMACOLOGICAL CATEGORY**: Antiplatelet Agent.

**PHARMACOLOGY** : Clopidogrel is an inhibitor of platelet aggregation. A variety of drugs that inhibit platelet function have been shown to decrease morbid events in people with established atherosclerotic cardiovascular disease as evidenced by stroke or transient ischemic attacks, myocardial infarction, or need for bypass or angioplasty. This indicates that platelets participate in the initiation and/or evolution of these events and that inhibiting them can reduce the event rate.

**Pharmacodynamics** : Clopidogrel selectively inhibits the binding of adenosine diphosphate (ADP) to its platelet receptor and the subsequent ADP mediated activation of the glycoprotein GPIIb/ IIIa complex, thereby inhibiting platelet aggregation. Biotransformation of clopidogrel is necessary to produce inhibition of platelet aggregation, but an active metabolite responsible for the activity of the drug has not been isolated. Clopidogrel also inhibits platelet aggregation induced by agonists other than ADP by blocking the amplification of platelet activation by released ADP. Clopidogrel does not inhibit phosphodiesterase activity.

**Pharmacokinetics** : Clopidogrel is extensively metabolized by the liver. The main circulating metabolite is the carboxylic acid derivative, and it too has no effect on platelet aggregation. It represents about 85% of the circulating drug-related compounds in plasma.

The elimination half-life of the main circulating metabolite was 8 hours after single and repeated administration. Covalent binding to platelets accounted for 2% of radiolabel with a half-life of 11 days. Clopidogrel is rapidly absorbed after oral administration of repeated doses of 75 mg clopidogrel (base), with peak plasma levels (~=3 mg/ L) of the main circulating metabolite occurring approximately 1 hour after dosing. The pharmacokinetics of the main circulating metabolite are linear (plasma concentrations increased in proportion to dose) in the dose range of 50 to 150 mg of clopidogrel. Absorption is at least 50% based on urinary excretion of clopidogrel-related metabolites.

Clopidogrel undergoes rapid hydrolysis into its carboxylic acid derivative.

**INDICATIONS AND USES** : Clopidogrel bisulfate is indicated for the reduction of atherosclerotic events (myocardial infarction, stroke, and vascular death) in patients with atherosclerosis documented by recent stroke, recent myocardial infarction, or established peripheral arterial disease.

**CONTRAINDICATIONS** : The use of CLOPIDOGREL is contraindicated to

Hypersensitivity and active pathological bleeding such as peptic ulcer or intracranial hemorrhage

**SIDE EFFECTS/ADVERSE REACTIONS** : **Body as a Whole - general disorders** : Chest Pain, Accidental Injury, Influenza-like symptoms, Pain, Fatigue

**Cardiovascular disorders, general** : Edema, Hypertension

**Central & peripheral nervous system disorders** :Headache, Dizziness

**Gastrointestinal system disorders** :Abdominal pain, Dyspepsia, Diarrhea, Nausea

**Metabolic & nutritional disorders** : Hypercholesterolemia

**Musculo- skeletal system disorders** : Arthralgia

**Continued** : Back Pain

**Platelet, bleeding, & clotting disorders** : Purpura, Epistaxis

**Psychiatric disorders** : Depression

**Respiratory system disorders** : Upper resp tract infection, Dyspnea, Rhinitis, Bronchitis, Coughing

**Skin & appendage disorders** : Rash, Pruritus

**Urinary system disorders** : Urinary tract infection

**PRECAUTIONS / WARNINGS** : As with other anti- platelet agents, CLOPIDOGREL should be used with caution in patients who may be at risk of increased bleeding from trauma, surgery, or other pathological conditions. If a patient is to undergo elective surgery and an antiplatelet effect is not desired, CLOPIDOGREL should be discontinued 7 days prior to surgery.

**DRUG INTERACTIONS** : Aspirin did not modify the clopidogrel- mediated inhibition of ADP induced platelet aggregation. Coadministration of heparin had no effect on inhibition of platelet aggregation induced by Clopidogrel

Clopidogrel should be coadministered with caution in Nonsteroidal Anti- Inflammatory Drugs

**USE IN PREGNANCY AND LACTATION**: No adequate and well-controlled studies in pregnant women. Clopidogrel should be used during pregnancy only if clearly needed.

**Nursing Mothers** : It is not known whether this drug is excreted in human milk. Because many drugs are excreted in human milk and because of the potential for serious adverse reactions in nursing infants, a decision should be made whether to discontinue nursing or to discontinue the drug, taking into account the importance of the drug to the nursing woman.

**DOSAGE AND ADMINISTRATION** : **Hypertension**: The recommended dose of CLOPIDOGREL is 75 mg once daily with or without food. No dosage adjustment is necessary for elderly patients or patients with renal disease

**OVERDOSAGE, SYMPTOMS AND ANTIDOTE**: One case of deliberate overdosage with CLOPIDOGREL was reported in the large, controlled clinical study. A 34- year- old woman took a single 1,050- mg dose of CLOPIDOGREL (equivalent to 14 standard 75- mg tablets). There were no associated adverse events. No special therapy was instituted, and she recovered without sequelae. Based on biological plausibility, platelet transfusion may be appropriate to reverse the pharmacological effects of CLOPIDOGREL if quick reversal is required.

**STORAGE** : Store below 30°C. Keep out from the reach of children.

**DATE OF PUBLICATION**: March 2008

Manufactured by :

**MICRO LABS LIMITED**  
92, SIPCOT,  
HOSUR-635 126, INDIA.

EXG-ML011-0507/A  
English

...2

-2-  
CLOPIDOGREL COMPRIMÉS USP**Nugrel**

**COMPOSITION** : Chaque comprimé pelliculé contient du bisulfate de Clopidogrel USP équivalent à 75 mg de Clopidogrel.

**CLASSE PHARMACOLOGIQUE** : antiagrégant plaquettaire.

**PHARMACOLOGIE** : le clopidogrel est un inhibiteur de l'agrégation plaquettaire.

**Mode d'action** : Nugrel agit en bloquant la fixation de l'adénosine diphosphate (ADP) sur son récepteur au niveau des plaquettes sanguines. Ce blocage empêche l'activation des plaquettes point de départ d'une cascade de réactions aboutissant à la formation d'un caillot. C'est le métabolite du clopidogrel qui est à la base de son activité pharmacologique. Il inhibe également l'agrégation plaquettaire induite par d'autres agonistes autres que l'ADP en bloquant l'amplification de l'activation plaquettaire induite par l'ADP. Cependant le clopidogrel n'inhibe pas l'activité de la phosphodiesterase.

**Absorption**: Le clopidogrel est rapidement résorbé à 50% par le tractus gastro-intestinal et est présent dans le sang sous la forme de son métabolite actif, le SR 26334 dont le pic plasmatique apparaît une heure après la prise orale.

**Métabolisme**: La biotransformation est essentiellement hépatique et conduit à un dérivé acide carboxylique, métabolite inactif et à un métabolite actif, dérivé thiol, par oxydation du clopidogrel en 2-oxo-clopidogrel suivie d'une hydrolyse. La fixation de ce métabolite thiol aux récepteurs plaquettaires est rapide et irréversible.

**Élimination**: La demi-vie d'élimination du principal métabolite circulant est de 8 heures.

L'élimination est urinaire (50 %) et fécale (46 %) au cours des 120 heures suivant la prise.

**INDICATIONS** : Réduction des évènements liés à l'athérosclérose (infarctus du myocarde, accident vasculaire cérébral, décès d'origine vasculaire) chez les malades présentant des antécédents de manifestations cliniques d'athérosclérose définies par :

un accident vasculaire cérébral ischémique (datant de plus de 7 jours et de moins de 6 mois), un infarctus du myocarde (datant de quelques jours à moins de 35 jours) ou une artériopathie oblitérante des membres inférieurs établie.

**CONTRE-INDICATIONS** :

- Antécédents d'hypersensibilité au clopidogrel ou à tout autre constituant du médicament.

- Insuffisance hépatique sévère

- Lésion hémorragique évolutive (ulcère gastro-duodénal, hémorragie intra-crânienne).

- Allaitement

**EFFETS SECONDAIRES** : Nausée, vomissement, hémorragie, épistaxis, diarrhée, rash, transaminases (augmentation), hépatite mixte, thrombopénie, microangiopathie thrombotique, neutropénie, hypercholestérolémie, aplasie médullaire, infection urinaire, arthrite aigue, agueusie, ulcération gastroduodénale, toux, rhinites.

**PRECAUTIONS** : En cas d'intervention chirurgicale, interrompre la cure une semaine avant.

Le médecin ou le dentiste, avant de prescrire un médicament ou avant tout geste chirurgical, doit être informé de l'administration de clopidogrel.

A ne pas recommander en cas d'angor instable, d'angioplastie transluminale avec pose de stent, de pontage aortocoronarien, d'accident aigu vasculaire cérébral ischémique (de moins d'1 semaine).

Ne pas instaurer la cure dans les premiers jours d'un infarctus du myocarde.

A moins d'une surveillance médicale sévère, éviter la prescription de médicaments pouvant provoquer des lésions digestives (AINS).

Déconseiller l'association avec la warfarine (risque d'augmentation de l'intensité des saignements).

**INTERACTIONS MEDICAMENTEUSES** : L'aspirine et l'héparine n'interagissent pas avec le clopidogrel. L'association de Nugrel aux autres antiagrégants plaquettaires (aspirine, AINS) est déconseillée. Si elle est inévitable, une surveillance biologique (temps de saignement) régulière doit être pratiquée.

**GROSSESSE ET ALLAITEMENT** : N'utiliser qu'en cas de nécessité absolue et interrompre l'allaitement pendant la durée du traitement.

**POSOLOGIE** : Dose usuelle par voie orale :- Adulte : soixante-quinze milligrammes par jour en une prise avec ou sans nourriture. Il n'est pas nécessaire de faire une adaptation posologique en cas d'insuffisance rénale.

**SURDOSAGE** : Il n'y a pas de signes spécifiques au surdosage, ni de traitement particulier. Une transfusion de plaquettes serait utile en cas de réelle nécessité pour contrer les effets du clopidogrel.

**CONSERVATION** : Conserver en-dessous de 30°C. Tenir hors de la portée des enfants.

**DATE DE PUBLICATION** : Mars 2008



Fabriqué par :

**MICRO LABS LIMITED**  
92, SIPCOT, HOSUR-635 126, INDIA.

EXG-ML011-0507/A  
French