

For the use of Registered Medical Practitioner
or a Hospital or a Laboratory only.

Clopidogrel Tablets USP 75 mg CLOPIDOGREL-GH®

Composition:

Each film coated tablet contains:
Clopidogrel Bisulfate USP Equivalent to
Clopidogrel 75 mg
Excipients q.s.
Colour: Approved colour used

Category: Inhibitor of ADP-mediated platelet aggregation

Pharmaceutical Dosage Form: Tablet

Route of Administration: Oral

Dosage

-300 mg loading dose followed by 75 mg once daily, in combination with aspirin (75 to 325 mg once daily)
- 75 mg once daily, in combination with aspirin (75 to 325 mg once daily), with or without a loading dose.

PHARMACOKINETICS Absorption

After single and repeated oral doses of 75 mg per day, clopidogrel is rapidly absorbed. Mean peak plasma levels of unchanged clopidogrel (approximately 2.2-2.5 ng/mL after a single 75-mg oral dose) occurred approximately 45 minutes after dosing. Absorption is at least 50%, based on urinary excretion of clopidogrel metabolites.

Distribution:

Clopidogrel and the main circulating inactive metabolite bind reversibly *in vitro* to human plasma proteins (98% and 94%, respectively). The binding is nonsaturable *in vitro* up to a concentration of 100 mcg/mL.

Metabolites:

Clopidogrel is extensively metabolized by the liver. *In vitro* and *in vivo*, clopidogrel is metabolized according to two main metabolic pathways: one mediated by esterases and leading to hydrolysis into its inactive carboxylic acid derivative (85% of circulating metabolites), and one mediated by multiple cytochromes P450. Cytochromes first oxidize clopidogrel to a 2-oxo-clopidogrel intermediate metabolite. Subsequent metabolism of the 2-oxo-clopidogrel intermediate metabolite results in formation of the active metabolite, a thiol derivative of clopidogrel.

Excretion:

Following an oral dose of ¹⁴C-labeled clopidogrel in humans, approximately 50% of total radioactivity was excreted in urine and approximately 46% in feces over the 5 days post-dosing. After a single, oral dose of 75 mg, clopidogrel has a half-life of approximately 6 hours. The elimination half-life of the inactive acid 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. In plasma and urine, the glucuronide of the carboxylic acid derivative is also

observed.

Pharmacodynamics:

Clopidogrel is a prodrug, one of whose metabolites is an inhibitor of platelet aggregation. Clopidogrel must be metabolized by CYP450 enzymes to produce the active metabolite that inhibits platelet aggregation. The active metabolite of clopidogrel selectively inhibits the binding of adenosine diphosphate (ADP) to its platelet P2Y₁₂ receptor and the subsequent ADP-mediated activation of the glycoprotein GPIIb/IIIa complex, thereby inhibiting platelet aggregation. This action is irreversible. Consequently, platelets exposed to clopidogrel's active metabolite are affected for the remainder of their lifespan (about 7 to 10 days). Platelet aggregation induced by agonists other than ADP is also inhibited by blocking the amplification of platelet activation by released ADP.

INDICATIONS

- Recent MI, Recent Stroke or Established Peripheral Arterial Disease For patients with a history of recent myocardial infarction (MI), recent stroke, or established peripheral arterial disease, CLOPIDOGREL-GH has been shown to reduce the rate of a combined endpoint of new ischemic stroke (fatal or not), new MI (fatal or not), and other vascular death.

- Acute Coronary Syndrome -For patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndrome (unstable angina/non Q-wave MI) including patients who are to be managed medically and those who are to be managed with percutaneous coronary intervention (with or without stent) or CABG, CLOPIDOGREL-GH has been shown to decrease the rate of a combined endpoint of cardiovascular death, MI, or stroke or refractory ischemia.

- For patients with ST-segment elevation acute myocardial infarction, CLOPIDOGREL-GH has been shown to reduce the rate of death from any cause and the rate of a combined endpoint of death, re-infarction or stroke. This benefit is not known to pertain to patients who receive primary angioplasty.

CONTRAINDICATIONS

Hypersensitivity to the drug substance or any component of the product. Active pathological bleeding such as peptic ulcer or intracranial hemorrhage.

WARNING AND PRECAUTION:

CYP2C19 inhibitors: Avoid concomitant use of omeprazole or esomeprazole.

Bleeding: CLOPIDOGREL-GH increases risk of bleeding. Discontinue 5 days prior to elective surgery.

Premature discontinuation increases risk of cardiovascular events

Recent transient ischemic attack or stroke: Combination use of CLOPIDOGREL-GH and aspirin is not more effective than CLOPIDOGREL-GH alone, but increases major bleeding

Thrombotic thrombocytopenic purpura (TTP) has been reported

Cross-reactivity among thienopyridines has been reported

Adverse reactions:

Bleeding, including life-threatening and fatal bleeding, is the most commonly reported adverse reaction

Usage in pregnancy

Clopidogrel was found to have no effect on fertility of male and female rats at oral doses up to 400 mg/kg per day. There are, however, no adequate and well-controlled studies in pregnant women. Because animal reproduction studies are not always predictive of a human response, Clopidogrel should be used during pregnancy only if clearly needed.

Pediatric use

Safety and effectiveness in the pediatric population have not been established.

DRUG INTERACTIONS

Clopidogrel is metabolized to its active metabolite in part by CYP2C19. Concomitant use of drugs that inhibit the activity of this enzyme results in reduced plasma concentrations of the active metabolite of clopidogrel and a reduction in platelet inhibition. Avoid concomitant use of drugs that inhibit CYP2C19, including omeprazole, esomeprazole, cimetidine, fluconazole, ketoconazole, voriconazole, etravirine, felbamate, fluoxetine, fluvoxamine, and ticlopidine

OVERDOSAGE AND TREATMENT

Overdose following clopidogrel administration may lead to prolonged bleeding time and subsequent bleeding complications. A single oral dose of clopidogrel at 1500 or 2000 mg/kg was lethal to mice and to rats and at 3000 mg/kg to baboons. Symptoms of acute toxicity were vomiting (in baboons), prostration, difficult breathing, and gastrointestinal hemorrhage in all species.

Recommendations About Specific Treatment:

Based on biological plausibility, platelet transfusion may be appropriate to reverse the pharmacological effects of Clopidogrel tablets if quick reversal is required.

STORAGE INSTRUCTIONS

Store at 25°C, Protect from light and moisture.

Keep out of reach of children.

LAST REVISION DATE: 12/2021

GENERIC HEALTHCARE PVT. LTD.
29A, Shivaji Nagar, Pune-411005.
INDIA
export@ghpl.co
® Trade mark

16/0543

Pour prescription ou utilisation hospitalière ou au
laboratoire seulement

Clopidogrel Comprimés USP 75 mg CLOPIDOGREL-GH®

Composition:

Chaque comprimé pelliculé contient:
Bisulfate de Clopidogrel USP équivalent à
Clopidogrel 75 mg
Excipients q.s.
Couleur: couleur approuvée utilisée

Catégorie: Inhibiteur de l'agrégation plaquettaire induite par l'ADP

Forme posologique pharmaceutique: Comprimé

Voie d'administration: voie orale

Posologie

-300 mg dose d'attaque suivie de 75 mg une fois par jour, en combinaison avec de l'aspirine (75 à 325 mg une fois par jour)
- 75 mg une fois par jour, en association avec l'aspirine (75 à 325 mg une fois par jour), avec ou sans dose d'attaque.

PHARMACOCINETIQUE Absorption

Après administration de doses orales uniques et répétées de 75 mg par jour, le clopidogrel est rapidement absorbé. Les concentrations plasmatiques maximales moyennes de clopidogrel inchangé (environ 2,2 à 2,5 ng/ml après une dose orale unique de 75 mg) sont atteintes environ 45 minutes après l'administration. L'absorption est au moins de 50%, sur la base de l'excrétion urinaire des métabolites de clopidogrel.

Distribution:

Clopidogrel et son principal métabolite circulant inactif se lient de façon réversible *in vitro* aux protéines plasmatiques humaines (98% et 94%, respectivement). La liaison est non saturable *in vitro* jusqu'à une concentration de 100 mcg/mL.

Métabolites:

Le clopidogrel est largement métabolisé par le foie. *In vitro* et *in vivo*, le clopidogrel est métabolisé selon deux principales voies métaboliques: premièrement par le biais des estérases, conduisant à une hydrolyse en dérivé d'acide carboxylique inactif (85% des métabolites circulants), et deuxièmement par le biais des cytochromes P450. Les cytochromes oxydent d'abord le clopidogrel en métabolite intermédiaire 2-oxo-clopidogrel. Un métabolisme subséquent du métabolite intermédiaire du 2-oxo-clopidogrel a pour résultat la formation du métabolite actif, un dérivé thiol du clopidogrel.

Excrétion:

Après administration d'une dose orale de clopidogrel marqué au ¹⁴C chez l'homme, environ 50% de la dose totale de clopidogrel marqué au ¹⁴C a été excrétée dans l'urine et environ 46% dans les fèces sur les 5 jours après l'administration. Après une dose orale unique de 75 mg, le clopidogrel présente

une demi-vie d'environ 6 heures. La demi-vie d'élimination du métabolite acide inactif a été de 8 heures après une administration unique ou répétée. La liaison covalente aux plaquettes compte pour 2% du clopidogrel radioactif avec une demi-vie de 11 jours. Dans le plasma et l'urine, le glucuronide du dérivé d'acide carboxylique est également observé.

Pharmacodynamique:

Le clopidogrel est un promédicament, dont l'un des métabolites est un inhibiteur de l'agrégation plaquettaire. Le clopidogrel doit être métabolisé par les enzymes du cytochrome P450 pour produire le métabolite actif qui inhibe l'agrégation plaquettaire. Le métabolite actif du clopidogrel inhibe de façon sélective la liaison de l'adénosine diphosphate (ADP) à son récepteur plaquettaire P2Y₁₂ et l'activation subséquente du complexe glycoprotéine GPIIb/IIIa par l'ADP, inhibant ainsi l'agrégation plaquettaire. Cette action est irréversible. Par conséquent, les plaquettes exposées au métabolite actif du clopidogrel sont affectées pour le reste de leur durée de vie (environ 7 à 10 jours). L'agrégation plaquettaire induite par d'autres agonistes que l'ADP est également inhibée par la neutralisation de l'amplification de l'activation plaquettaire par l'ADP libérée.

INDICATIONS

- Infarctus du myocarde récent, accident vasculaire cérébral récent ou artériopathie périphérique établie pour les patients présentant des antécédents récents d'infarctus du myocarde (IM) ; il est montré que CLOPIDOGREL-GH réduit le taux, toutes causes confondues, d'un nouvel accident vasculaire cérébral ischémique (fatal ou non), de nouvel IM (fatal ou non), ainsi que d'autres décès d'origine vasculaire.

- Un Syndrome coronarien aigu Pour les patients présentant un syndrome coronarien aigu sans élévation du segment ST (angine de poitrine instable/IM sans onde Q), y compris les patients sous traitement médical et ceux qui doivent être traités par intervention coronarienne percutanée (avec ou sans l'implantation d'une endoprothèse) ou un pontage coronarien ; il est montré que CLOPIDOGREL-GH diminue la fréquence de survenue d'accident cardiovasculaire, d'IM, ou d'ischémie réfractaire.

- Pour les patients présentant un infarctus aigu du myocarde avec une élévation du segment ST, il est montré que CLOPIDOGREL-GH réduit le taux de décès toutes causes confondues et le taux d'un critère combiné de décès, de récurrence d'infarctus ou d'AVC. Cet avantage n'est pas connu pour concerner les patients qui reçoivent une angioplastie primaire.

CONTRE-INDICATIONS

Hypersensibilité à la substance médicamenteuse ou de tout composant du produit. Lésion hémorragique évolutive telle qu'un ulcère gastroduodénal ou une hémorragie intracrânienne.

MISE EN GARDE ET PRECAUTION:

Inhibiteurs du CYP2C19: Éviter l'utilisation concomitante d'oméprazole ou d'ésoméprazole.

Saignement: CLOPIDOGREL-GH augmente le risque de saignement. Arrêter l'administration 5 jours avant une opération chirurgicale non urgente.

L'arrêt prématuré augmente le risque d'accidents cardiovasculaires

Récente attaque ischémique transitoire ou AVC: l'administration combinée de CLOPIDOGREL-GH et d'aspirine n'est pas plus efficace que celle de CLOPIDOGREL-GH seul, mais augmente les saignements majeurs

Le purpura thrombopénique thrombotique (PTT) ont été signalés

La réactivité croisée entre les thienopyridines a été signalée

Effets indésirables:

Des saignements, y compris des hémorragies qui menacent la vie et mortelles, constituent l'effet indésirable le plus fréquemment signalé

Utilisation pendant la grossesse

Le clopidogrel n'a aucun effet sur la fertilité des rats mâles et femelles à des doses orales allant jusqu'à 400 mg/kg par jour. Il n'existe, cependant, pas assez d'études bien contrôlées dans les femmes enceintes. Du fait que les études sur la reproduction chez l'animal ne permettent pas toujours de prévoir la réaction chez l'humain, le clopidogrel ne doit être administré pendant la grossesse qu'en cas de nécessité.

Usage pédiatrique

L'innocuité et l'efficacité chez l'enfant n'ont pas été établies.

INTERACTIONS MEDICAMENTEUSES

Le clopidogrel est métabolisé en son métabolite actif en partie par le CYP2C19. L'administration concomitante de médicaments qui inhibent l'activité de cette enzyme entraîne des concentrations plasmatiques réduites du métabolite actif du clopidogrel et une réduction de l'inhibition plaquettaire. Éviter l'administration concomitante de médicaments inhibant le CYP2C19, y compris l'oméprazole, l'ésoméprazole, la cimetidine, le fluconazole, le ketoconazole, le voriconazole, l'étravirine, le felbamate, la fluoxétine, la fluvoxamine, et la ticlopidine

SURDOSAGE ET TRAITEMENT

Le surdosage à la suite de l'administration de clopidogrel peut conduire à un temps de saignement prolongé et des complications hémorragiques. Une dose orale unique de clopidogrel à 1500 ou 2000 mg/kg a été mortelle pour des souris et des rats et une dose de 3000 mg/kg a été létale chez des babouins. Les symptômes de toxicité aiguë comprennent le vomissement (chez les babouins), et chez toutes les espèces, la prostration, une respiration difficile ainsi qu'une hémorragie gastro-intestinale.

Recommandations concernant le traitement spécifique:

Sur la base de la plausibilité biologique, la transfusion de plaquettes peut être appropriée pour inverser les effets pharmacologiques de comprimés de clopidogrel si une inversion rapide est nécessaire.

INSTRUCTIONS DE CONSERVATION

Conservé en dessous de 25°C, Protéger de la lumière et de l'humidité.

Tenir hors de portée des enfants.

DERNIER DATE DE RÉVISION: 12/2021

GENERIC HEALTHCARE PVT. LTD.
29A, Shivaji Nagar, Pune-411005.
INDIA
export@ghpl.co
® Marque déposée

16/0543