https://trungtamthuoc.com

BỘ Y TẾ
CỤC QUẢN LÝ DƯỢC
ĐÃ PHÊ DUYỆT
Lần đầu: 05/7/2013

220/82

Rx Prescription Drug | 3 Blisters x 10 Tablets

Clopidogrel Tablets USP 75 mg
CLOPICURE

Film coated tablet

GRACURE

3 Blisters x 10 Tablets
Clopidogrel Tablets USP 75 mg
CLOPICURE

Each film coated tablet contains:
Clopidogrel Bisulfate USP
equivalent to Clopidogrel 75 mg.
Dosage: As directed by the Physician.
Specification: USP.
Keep out of reach of children.

Carefully read the instructions before use
Store in a cool & dry place below 30°C
Protect from light
Please refer to enclose leaflet for
Administration/Indications/Contra-Indications/
Precautions/Side Effects

Rx Prescription Drug | 3 Blisters x 10 Tablets

Clopidogrel Tablets USP 75 mg
CLOPICURE

Film coated tablet

GRACURE

3 Blisters x 10 Tablets
Clopidogrel Tablets USP 75 mg
CLOPICURE

Manufactured by :
GRACURE
PHARMACEUTICALS LTD.
E-1105, Industrial Area, Phase-III,
Bhiwadi, Distt. Alwar (Raj.) India.

Visa No.
Mfg. Lic. No.
Batch No.
Mfg. Date : dd/mm/yy
Exp. Date : dd/mm/yy.

For Gracure Pharmaceuticals Ltd.
Director
DALAG BHARGAVA

CLOPICURE
CLOPIDOGREL TABLETS USP 75 mg
Visa No.
Mfg. Lic. No.:
Manufactured by :
GRACURE
PHARMACEUTICALS LTD.
E-1105, Industrial Area, Phase-III,
Bhiwadi, Distt. Alwar (Raj.) India.

CLOPICURE
CLOPIDOGREL TABLETS USP 75 mg
Visa No.
Mfg. Lic. No.:
Manufactured by :
GRACURE
PHARMACEUTICALS LTD.
E-1105, Industrial Area, Phase-III,
Bhiwadi, Distt. Alwar (Raj.) India.

CLOPICURE
CLOPIDOGREL TABLETS USP 75 mg
Visa No.
Mfg. Lic. No.:
Manufactured by :
GRACURE
PHARMACEUTICALS LTD.
E-1105, Industrial Area, Phase-III,
Bhiwadi, Distt. Alwar (Raj.) India.

CLOPICURE
CLOPIDOGREL TABLETS USP 75 mg
Visa No.
Mfg. Lic. No.:
Manufactured by :
GRACURE
PHARMACEUTICALS LTD.
E-1105, Industrial Area, Phase-III,
Bhiwadi, Distt. Alwar (Raj.) India.

CLOPICURE
CLOPIDOGREL TABLETS USP 75 mg
Visa No.
Mfg. Lic. No.:
Manufactured by :
GRACURE
PHARMACEUTICALS LTD.
E-1105, Industrial Area, Phase-III,
Bhiwadi, Distt. Alwar (Raj.) India.

CLOPICURE
CLOPIDOGREL TABLETS USP 75 mg
Visa No.
Mfg. Lic. No.:
Manufactured by :
GRACURE
PHARMACEUTICALS LTD.
E-1105, Industrial Area, Phase-III,
Bhiwadi, Distt. Alwar (Raj.) India.

Batch No. : dd/mm/yy.
Mfg. Date : dd/mm/yy.
Exp. Date : dd/mm/yy.

https://trungtamthuoc.com

BỘ Y TẾ
CỤC QUẢN LÝ DƯỢC
ĐÃ PHÊ DUYỆT
Lần đầu: 05/7/2013

220/82

Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng.
Nếu cần thêm thông tin xin hỏi ý kiến của thầy thuốc.
Thuốc này chỉ dùng theo sự kê đơn của bác sĩ.
Để xa tầm tay của trẻ em.

CLOPICURE

THÀNH PHẦN:

Mỗi viên nén bao phim chứa:

Hoạt chất:

Clopidogrel Bisulphat.....97,85 mg

Tương đương Clopidogrel.....75,00 mg

Tá dược: Cellulose vi tinh thể, Magnesium Stearate, Talc, Cross Carmellose Sodium, Colloidal Anhydrous Silica, Hypromellose, Titanium Dioxit, Màu Oxit sắt đỏ, Macrogol 6000.

DƯỢC LỰC HỌC:

Clopidogrel là một dẫn xuất của thienopyridin có tác dụng ức chế kết tập tiểu cầu. Nó ức chế chọn lọc việc gắn adenosin diphosphat (ADP) lên thụ thể của nó ở tiểu cầu, tiếp đến là ức chế sự hoạt hóa gián tiếp ADP của phức hợp glycoprotein GPIIb/IIIa, qua đó ức chế kết tập tiểu cầu. Sinh chuyển hóa của clopidogrel cần thiết cho việc tạo ra tác động ức chế kết tập tiểu cầu. Clopidogrel còn ức chế quá trình kết tập tiểu cầu được cảm ứng bởi các chất chủ vận khác bằng cách ngăn chặn sự khuếch đại quá trình hoạt hóa tiểu cầu từ sự phóng thích ADP. Clopidogrel không có tác dụng ức chế phosphodiesterase.

Clopidogrel tác động bằng sự biến đổi không phục hồi thụ thể ADP của tiểu cầu. Kết quả tiểu cầu gắn clopidogrel sẽ tác động lên giai đoạn sau của đời sống tiểu cầu và sự phục hồi chức năng tiểu cầu bình thường xuất hiện với tỷ lệ không đổi.

Sự ức chế kết tập tiểu cầu phụ thuộc liều có thể thấy sau 2 giờ sử dụng đơn liều clopidogrel. Liều lặp lại 75 mg clopidogrel mỗi ngày làm ức chế đáng kể sự kết tập tiểu cầu do ADP ngay từ ngày đầu tiên, sự ức chế này đạt mức ổn định vào ngày 3 và ngày 7. Sau khi đạt mức ổn định, mức ức chế trung bình với liều 75 mg mỗi ngày vào khoảng 40 % và 60 %. Kết tập tiểu cầu và thời gian chảy máu từng bước trở về giá trị cơ bản khoảng 5 ngày sau khi ngừng điều trị.

DƯỢC ĐỘNG HỌC:

Clopidogrel hấp thu nhanh chóng bằng đường uống liều lặp lại 75 mg, nồng độ đỉnh của chất chuyển hóa chính trong huyết tương xấp xỉ 3 mg/L khoảng 1 giờ sau khi dùng thuốc.

Khi dùng clopidogrel trong bữa ăn không ảnh hưởng có ý nghĩa đến hoạt tính sinh học của clopidogrel. Clopidogrel và chất chuyển hóa lưu hành chính gắn kết thuận nghịch với protein huyết thanh trong thí nghiệm in vitro (98 % và 94 %, theo thứ tự).

Clopidogrel được chuyển hóa chủ yếu qua gan. Chất chuyển hóa chính là dẫn xuất acid carboxylic, nó không có tác dụng gây kết tập tiểu cầu.

Chuyển hóa qua CYP2C19

https://trungtamthuoc.com

CYP2C19 liên quan đến sự hình thành, hoạt động của chất chuyển hóa và chất chuyển hóa trung gian 2 – oxo-clopidogrel. Clopidogrel chuyển hóa hoạt động và chống kết tập tiểu cầu. Được xác định trong thử nghiệm vivo về sự kết tập tiểu cầu, tùy theo kiểu gen của CYP2C19 mà có sự chuyển hóa khác nhau. Các kiểu di truyền khác nhau của nhóm enzym CYP450 cũng có thể ảnh hưởng đến sự hình thành và hoạt động của chất chuyển hóa clopidogrel.

Sau khi dùng clopidogrel ở người, khoảng 50 % được bài tiết qua nước tiểu và gần 46 % trong phân khoảng 5 ngày sau khi dùng thuốc. Thời gian bán thải của chất chuyển hóa chính là 8 giờ sau khi dùng liều duy nhất và liều lặp lại.

CHỈ ĐỊNH

Clopidogrel được chỉ định làm giảm các biến cố do xơ vữa động mạch:

- Bệnh nhân có tiền sử nhồi máu cơ tim gần đây, đột quỵ gần đây, hoặc bệnh lý động mạch ngoại biên đã chẩn đoán.
- Bệnh nhân bị hội chứng mạch vành cấp tính (đau thắt ngực không ổn định/nhồi máu cơ tim không có sóng Q), bao gồm những bệnh nhân được kiểm soát bằng thuốc và bằng cách can thiệp mạch vành qua da (có hoặc không có stent động mạch vành) hoặc CABG (coronary artery bypass grafts - phẫu thuật bắt cầu chủ vành).

CHỐNG CHỈ ĐỊNH

Clopidogrel chống chỉ định trong các trường hợp sau:

- Phụ nữ cho con bú.
- Mẫn cảm với thuốc hoặc bất kỳ thành phần nào của thuốc
- Đang có chảy máu bệnh lý như loét tiêu hóa hoặc chảy máu trong não.

CÁCH DÙNG VÀ LIỀU DÙNG

Nhồi máu cơ tim gần đây, đột quỵ gần đây hoặc bệnh lý động mạch ngoại biên đã được chẩn đoán

Liều khuyến nghị clopidogrel là 75 mg một lần mỗi ngày.

Bệnh nhân bị hội chứng mạch vành cấp tính:

Ở bệnh nhân trưởng thành bị hội chứng mạch vành cấp không có đoạn ST chênh: ngày đầu tiên 4 viên (300 mg), sau đó tiếp tục với liều 75 mg một lần mỗi ngày (kết hợp với Aspirin 75 mg – 325 mg một lần mỗi ngày) ở những ngày tiếp theo.

Clopidogrel có thể dùng trong hay ngoài bữa ăn.

Không cần điều chỉnh liều cho người già hay bệnh nhân có bệnh thận.

CẢNH GIÁC

Ban xuất huyết giảm tiểu cầu (TTP): TTP được báo cáo hiếm xảy ra sau khi dùng clopidogrel, đôi khi sau một thời gian tiếp xúc ngắn (<2 tuần). TTP là một tình trạng trầm trọng cần được điều trị nhanh chóng. Nó có đặc điểm là giảm tiểu cầu, thiếu máu tan huyết ở vi mạch (thấy mảnh hồng cầu trong phết máu ngoại vi), dấu hiệu thần kinh, suy thận, sốt.

THẬN TRỌNG

Clopidogrel gây tăng thời gian chảy máu và vì thế nên sử dụng thận trọng trên bệnh nhân có sang thương, phẫu thuật hoặc các bệnh lý khác có khả năng chảy máu (đặc biệt là dạ dày ruột và nội

https://trungtamthuoc.com

nhãn). Nếu bệnh nhân chuẩn bị được phẫu thuật mà không muốn có ảnh hưởng kháng tiểu cầu, nên ngừng thuốc clopidogrel 5 - 10 ngày trước khi phẫu thuật.

Vì nguy cơ gây chảy máu và những tác dụng không mong muốn lên huyết học, xét nghiệm số lượng tế bào máu và/hoặc các thử nghiệm khác liên quan nên được thực hiện ngay khi có những triệu chứng lâm sàng hoài nghi trong suốt quá trình điều trị.

Ở bệnh nhân có cơn thiếu máu cục bộ thoáng qua hoặc đột quỵ mà có nguy cơ cao xảy ra thiếu máu cục bộ tái phát, sự kết hợp aspirin và clopidogrel không cho thấy có tác dụng hơn sử dụng một mình clopidogrel, nhưng cho thấy tăng chảy máu nghiêm trọng.

Clopidogrel nên sử dụng thận trọng ở bệnh nhân có thương tổn có xu hướng chảy máu (như là loét). Thuốc có thể gây ra những thương tổn như trên nên sử dụng thận trọng ở bệnh nhân dùng clopidogrel.

Chưa có nhiều kinh nghiệm dùng clopidogrel ở những bệnh nhân vừa có bệnh gan nặng vừa là người có thể tạng bị chảy máu. Do đó clopidogrel nên sử dụng thận trọng cho những bênh nhân này.

Chưa có nhiều kinh nghiệm dùng clopidogrel ở những bệnh nhân bệnh thận nặng. Do đó clopidogrel nên sử dụng thận trọng cho những bênh nhân này.

Bệnh nhân khi dùng clopidogrel hoặc clopidogrel kết hợp với aspirin dễ bị chảy máu và thời gian để ngưng chảy máu lâu hơn bình thường vì vậy nên thông báo những chảy máu bất thường cho bác sĩ. Bệnh nhân nên thông báo cho bác sĩ hoặc nha sĩ biết đang dùng clopidogrel trước khi hẹn lịch phẫu thuật và trước khi dùng bất kỳ loại thuốc mới nào.

Sử dụng ở trẻ em:

An toàn và hiệu quả ở trẻ em chưa được thiết lập.

Sử dụng ở người cao tuổi:

Nồng độ chất chuyển hóa chính trong huyết tương cao hơn đáng kể ở người già (>75 tuổi) so sánh với người tình nguyện trẻ khỏe mạnh nhưng nồng độ này không liên quan đến sự khác biệt về sự kết tập tiểu cầu và thời gian chảy máu. Không cần điều chỉnh liều cho bệnh nhân lớn tuổi.

Sử dụng ở phụ nữ mang thai và cho con bú:

Không có những nghiên cứu đầy đủ và có kiểm soát trên phụ nữ mang thai. Clopidogrel nên sử dụng cho phụ nữ có thai chỉ khi thật cần thiết.

Vẫn chưa biết clopidogrel có bài tiết qua sữa mẹ hay không. Tuy nhiên nhiều thuốc được bài tiết qua sữa mẹ và khả năng gây ra tác dụng phụ nghiêm trọng trên trẻ nuôi bằng sữa mẹ,nhie6nvi2 vậy cần cân nhắc giữa ngừng cho con bú hoặc ngừng dùng thuốc, tính đến tầm quan trọng của thuốc đối với người mẹ đang cho con bú.

TÁC ĐỘNG CỦA THUỐC KHI LÁI XE VÀ VẬN HÀNH MÁY MÓC:

Clopidogrel không làm sút kém khả năng lái xe và tâm thần vận động.

TƯƠNG TÁC VỚI CÁC THUỐC KHÁC, CÁC DẠNG TƯƠNG TÁC KHÁC:

Aspirin: Aspirin không làm thay đổi khả năng ức chế kết tập tiểu cầu do ADP của clopidogrel. Việc kết hợp 500 mg aspirin hai lần/ngày với clopidogrel một lần/ngày đã không làm tăng có ý nghĩa việc kéo dài thời gian chảy máu do dùng clopidogrel. Clopidogrel gia tăng hiệu quả của aspirin trên sự kết tập tiểu cầu do collagen. Clopidogrel và aspirin đã được dùng chung khoảng 1 năm.

Heparin: Nghiên cứu trên người tình nguyện khỏe mạnh, dùng kết hợp với clopidogrel cho thấy không cần thay đổi liều dùng của heparin hoặc tác dụng đông máu của heparin. Việc dùng kết hợp

https://trungtamthuoc.com

với heparin không ảnh hưởng đến sự kết tập tiểu cầu do clopidogrel.

Thuốc kháng viêm không steroid (NSAIDs): Thử nghiệm dùng naproxen trên người tình nguyện khỏe mạnh, dùng kết hợp clopidogrel liên quan đến tăng xuất huyết dạ dày ẩn. NSAIDs và clopidogrel nên thận trọng khi dùng chung.

Warfarin: Bởi vì tăng nguy cơ chảy máu, dùng kết hợp warfarin với clopidgorel nên thận trọng.

Thuốc tan huyết khối: Tính an toàn khi dùng kết hợp với clopidogrel, rt-PA (alteplase) và heparin đã được đánh giá ở những bệnh nhân mới bị nhồi máu cơ tim. Tỉ lệ chảy máu có ý nghĩa trên lâm sàng quan sát được khi dùng rt-PA và heparin kết hợp với aspirin. Tính an toàn khi dùng kết hợp clopidogrel với các thuốc tan huyết khối chưa được thiết lập và nên thận trọng khi dùng kết hợp.

CYP2C19: Hoạt động của chất chuyển hóa Clopidogrel được hình thành nhờ vào CYP2C19. Đồng thời sử dụng những chất ức chế enzym này làm giảm nồng độ huyết tương của chất chuyển hóa Clopidogrel và làm giảm sự ức chế kết tập tiểu cầu. Khi dùng đồng thời với omeprazol hoặc esomeprazol sẽ làm giảm hiệu quả của thuốc vì chức năng của CYP2C19 bị suy giảm.

Kết hợp điều trị khác:

- Không có tương tác có ý nghĩa lâm sàng về mặt dược lực học khi dùng kết hợp clopidogrel với atenolol, nifedipine, hoặc cả hai thuốc atenolol và nifedipine. Hoạt tính dược lực học của clopidogrel cũng không bị ảnh hưởng nhiều khi dùng kết hợp với phenobarbital, cimetidine hoặc estrogen.
- Dược động học của digoxin hoặc theophylline không bị thay đổi khi kết hợp với clopidogrel.
- Clopidogrel có thể tương tác với quá trình chuyển hóa của phenytoin, tamoxifen, tolbutamide, warfarin, torsemide, fluvastatin, và nhiều thuốc kháng viêm không steroid, nhưng không có dữ liệu dự đoán mức độ của những tương tác này. Nên thận trọng khi dùng chung bất kỳ những thuốc trên với clopidogrel.
- Khảo sát lâm sàng trên những bệnh nhân dùng đồng thời clopidogrel với nhiều thuốc khác bao gồm lợi tiểu, chất ức chế beta-blocker, chất ức chế angiotensin, thuốc chẹn kênh calcium, thuốc hạ cholesterol, thuốc giãn mạch vành, thuốc đái đường (bao gồm insulin), thuốc chống động kinh, điều trị thay thế hormon, heparins và thuốc kháng GPIIb/IIIa không có bằng chứng tương tác có ý nghĩa.

TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN:

Những tác dụng phụ nghiêm trọng trên lâm sàng được quan sát thấy khi dùng clopidogrel là xuất huyết (dạ dày ruột và chảy máu trong não), giảm bạch cầu trung tính/giảm bạch cầu hạt, tác dụng lên dạ dày và ruột (ví dụ đau bụng, khó tiêu, viêm dạ dày và chứng táo bón, loét ống tiêu hóa, dạ dày hoặc tá tràng, tiêu chảy), ban đỏ, rối loạn da và xuất huyết ban.

Mặc dầu nguy cơ độc tính trên tùy khá thấp khi dùng clopidogrel, vẫn lưu ý khi bệnh nhân dùng clopidogrel khi thấy dấu hiệu nhiễm khuẩn hay các dấu hiệu khác.

Những tác dụng phụ khác được báo cáo từ 1 % tới 2.5 % trên các thử nghiệm lâm sàng ở bệnh nhân bao gồm:

Toàn thân: Đau ngực, tổn thương ngẫu nhiên/gây ra, triệu chứng giống cúm, đau, mệt mỏi, suy nhược, sốt, thoát vị.

Rối loạn tim mạch: Phù, tăng huyết áp, suy tim.

Rối loạn hệ thống thần kinh ngoại biên và trung ương: Đau đầu, chóng mặt, vọp bẻ chân, tăng

https://trungtamthuoc.com

nhạy cảm, đau dây thần kinh, dị cảm, hoa mắt.
Rối loạn hệ thống thần kinh thực vật: Ngất xỉu, đánh trống ngực.
Rối loạn dạ dày ruột: Đau bụng, khó tiêu, tiêu chảy, buồn nôn, táo bón, nôn.
Rối loạn trao đổi và biến dưỡng chất: Tăng cholesterol huyết, bệnh gút, tăng ure huyết, tăng nitrogen không do protein (NPN-non protein nitrogen).
Rối loạn hệ thống cơ-xương: Đau khớp, đau lưng, viêm khớp.
Rối loạn thời gian đông máu, chảy máu và kết tập tiểu cầu: Ban xuất huyết/bầm tím, chảy máu cam, xuất huyết dạ dày ruột, khối tụ máu, giảm tiểu cầu.
Rối loạn thần kinh: Suy nhược thần kinh, lo lắng, mất ngủ.
Rối loạn hô hấp: Viêm đường hô hấp dưới, khó thở, viêm mũi, viêm phế quản, ho, viêm phổi, viêm xoang.
Rối loạn da và các rối loạn khác: Ban đỏ, ngứa, chàm bội nhiễm, loét da.
Thông báo cho thầy thuốc những tác dụng không mong muốn gặp phải khi sử dụng thuốc.

QUÁ LIỀU:
Sau khi dùng quá liều clopidogrel có thể dẫn đến kéo dài thời gian chảy máu và những biến chứng về máu tiếp theo sau đó.
Đơn liều clopidogrel 1500 hoặc 2000 mg/kg làm chết chuột và loài gặm nhấm và liều 3000 mg/kg làm chết khỉ đầu chó. Triệu chứng nhiễm độc cấp là nôn mửa (ở khỉ đầu chó), mệt mỏi, khó thở và xuất huyết dạ dày ruột cho tất cả các loài.
Trong một ca sử dụng cố ý quá liều clopidogrel được báo cáo trong nghiên cứu có kiểm soát CAPRIE. Một phụ nữ 34 tuổi dùng liều 1050 mg clopidogrel (tương đương 14 viên 75 mg). Không thấy có tác dụng phụ nào. Không có điều trị đặc hiệu nào và bệnh nhân hồi phục mà không để lại di chứng.
Không có tác dụng phụ nào được báo cáo sau khi dùng đơn liều 600 mg clopidogrel (tương đương 8 viên 75 mg) ở người tình nguyện khỏe mạnh. Thời gian chảy máu tăng lên 1,7 lần tương đương với khi dùng clopidogrel liều 75 mg/ngày.
Gợi ý về điều trị đặc hiệu:
Căn cứ vào sự hợp lý sinh học, truyền tiểu cầu có thể giới hạn được tác dụng của clopidogrel.

ĐIỀU KIỆN BẢO QUẢN: Bảo quản ở nơi khô, mát dưới 30^0C. Tránh ánh sáng.
TIÊU CHUẨN CHẤT LƯỢNG: Dược Điển Mỹ.
HẠN DÙNG: 36 tháng kể từ ngày sản xuất.
ĐÓNG GÓI: Hộp 3 vỉ (Alu/alu) x 10 viên nén bao phim.

Sản xuất bởi:

GRACURE PHARMACEUTICALS LTD.

E-1105, Industrial Area, Phase III, Bhiwadi (Raj), India.

PHÓ CỤC TRƯỞNG
Nguyễn Văn Lohanh