

Mẫu nhãn hộp 3 vỉ x 14 viên : **Clopidolut 75 mg**
Kích thước : 110 x 70 x 25 mm
Màu sắc : như mẫu



TỔNG GIÁM ĐỐC
ĐS. Trần Đình Hưng

Mẫu nhãn vỉ 14 viên : **Clopidolut 75 mg**

Kích thước : 105 x 67 mm

Màu sắc : như mẫu



TỔNG GIÁM ĐỐC
US. Trần Đình Hương

140 x 200 mm

Hướng dẫn sử dụng thuốc

Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng

Rx Thuốc bán theo đơn

Clopidolut 75 mg

Viên nén bao phim

Thành phần

- **Hoạt chất:** Clopidogrel besylat 111,86 mg (tương đương Clopidogrel 75 mg).

- **Tá dược:** tinh bột pregelatinised, cellulose vi tinh thể, crospovidon, silica keo khan, PEG 6000, lactose monohydrat, acid stearic, HPMC 615, HPMC 606, titan dioxide, oxid sắt đỏ.

Được lực học

- Clopidogrel là chất ức chế kết tập tiểu cầu không phải heparin. Clopidogrel là một tinh thể. Clopidogrel phải được chuyển hóa bởi enzym CYP450 để tạo ra chất chuyển hóa có hoạt tính ức chế sự kết tập tiểu cầu. Chất chuyển hóa có hoạt tính của Clopidogrel ức chế chọn lọc sự gắn kết của adenosin diphosphat (ADP) lên thụ thể P2Y12 của nó ở tiểu cầu và từ đó ức chế sự hoạt hóa qua trung gian ADP của hợp phức glycoprotein GPIIb/IIIa, do vậy ức chế sự kết tập của tiểu cầu.

- Do sự gắn kết không phục hồi, các tiểu cầu tiếp xúc với chất chuyển hóa có hoạt tính của Clopidogrel bị ảnh hưởng cho đến hết tuổi thọ tiểu cầu (khoảng 7-10 ngày) và sự phục hồi chức năng thông thường của tiểu cầu diễn ra theo tốc độ hình thành tiểu cầu mới.

- Sự kết tập tiểu cầu do các chủ vận khác ngoài ADP cũng bị ức chế bằng cách chặn sự khuếch đại quá trình hoạt hóa tiểu cầu bởi sự phóng thích ADP.

- Liều lặp lại 75 mg Clopidogrel mỗi ngày ức chế đáng kể sự kết tập tiểu cầu do ADP từ ngày đầu tiên; sự ức chế này ngày càng tăng và đạt mức ổn định từ ngày thứ 3 đến ngày thứ 7. Sau khi đạt mức ổn định, mức ức chế trung bình với liều 75 mg mỗi ngày trong khoảng 40-60%. Sự kết tập tiểu cầu và thời gian chảy máu từng bước trở về giá trị cơ bản, trong khoảng 5 ngày sau khi ngưng điều trị.

- Nghiên cứu CAPRIE, so sánh mù Clopidogrel với acid acetylsalicylic (ASA), đã được tiến hành trên 19.185 bệnh nhân bị huyết khối xơ vữa động mạch bởi chứng nhồi máu cơ tim mới xảy ra (< 35 ngày), đột quỵ do thiếu máu cục bộ mới xảy ra (trong vòng 7 ngày đến 8 tháng) hoặc bởi tắc nghẽn động mạch ngoại biên. Clopidogrel làm giảm đáng kể tỷ lệ tái phát tai biến thiếu máu cục bộ (kết hợp nhồi máu cơ tim, đột quỵ và tử vong do mạch máu) khi so sánh với ASA.

Được động học

- **Hấp thu:** Sau khi dùng liều duy nhất và liều lặp lại 75 mg/ngày, Clopidogrel nhanh chóng được hấp thu. Nồng độ trung bình trong huyết tương của Clopidogrel chưa chuyển hóa (2,2-2,5 ng/ml) đạt được khoảng 45 phút sau khi uống liều duy nhất 75 mg. Mức độ hấp thu tối thiểu là 50%, dựa trên sự bài tiết qua nước tiểu của chất chuyển hóa của Clopidogrel.

- **Chuyển hóa:** Clopidogrel được chuyển hóa chủ yếu tại gan theo 2 cách: một mặt Clopidogrel được thủy phân bởi enzym esterase tạo ra dẫn xuất không có hoạt tính acid carboxylic (chiếm 85% các chất chuyển hóa lưu hành trong huyết tương), mặt khác chuyển hóa Clopidogrel được điều hòa bởi nhiều enzym cytochrom P450. Clopidogrel được chuyển hóa trước tiên thành chất trung gian 2-oxo-clopidogrel và sau đó được chuyển hóa tiếp thành dẫn xuất thiol của Clopidogrel có hoạt tính. Quá trình chuyển hóa này được điều hòa bởi CYP3A4, CYP2C19, CYP1A2 và CYP2B6. Chất chuyển hóa thiol có hoạt tính gắn kết nhanh chóng và không hồi phục với các thụ thể tiểu cầu, do đó chống kết tập tiểu cầu.

- **Phân bố:** Clopidogrel và chất chuyển hóa lưu hành chính không có hoạt tính gắn kết thuận nghịch với protein huyết tương người (98% với Clopidogrel và 94% với chất chuyển hóa).

- **Thải trừ:** Khoảng 50% Clopidogrel được bài tiết trong nước tiểu và

gắn 48% trong phân trong khoảng 120 giờ sau khi dùng thuốc. Sau khi uống liều duy nhất 75 mg, Clopidogrel có thời gian bán hủy khoảng 8 tiếng. Thời gian bán hủy của chất chuyển hóa có hoạt tính khoảng 30 phút.

Được di truyền học

Clopidogrel được kích hoạt bởi các enzym đa hình CYP450. Enzym CYP2C19 tham gia vào quá trình tạo 2-oxo-clopidogrel cũng như quá trình tạo chất chuyển hóa chính. Được đóng học của chất chuyển hóa có hoạt tính của Clopidogrel và hiệu quả ức chế kết tập tiểu cầu phụ thuộc vào kiểu gen của CYP2C19. Allele CYP2C19*1 có chức năng chuyển hóa hoàn toàn, allele CYP2C19*2 và CYP2C19*3 không có chức năng chuyển hóa. Allele CYP2C19*2 và CYP2C19*3 chiếm 85% ở người da trắng và 99% ở người châu Á trong số các allele có chức năng suy giảm.

Trên bệnh nhân suy thận

Sau khi dùng đường uống liều lặp lại 75 mg Clopidogrel mỗi ngày, sự ức chế kết tập tiểu cầu do ADP ở bệnh nhân suy thận nặng (CrCl 5-15 ml/phút) và suy thận trung bình (CrCl 30-60 ml/phút) thấp hơn (25%) so với bệnh nhân không suy thận, nhưng sự kéo dài thời gian chảy máu giống nhau. Clopidogrel dùng nạp tới ở tất cả bệnh nhân.

Trên bệnh nhân suy gan

Sau khi dùng liều lặp lại 75 mg Clopidogrel mỗi ngày trong 10 ngày ở bệnh nhân suy gan nặng, sự ức chế kết tập tiểu cầu do ADP tương đương với bệnh nhân không suy gan. Sự kéo dài thời gian chảy máu trung bình là như nhau ở cả hai nhóm.

Chứng tác

- Tỷ lệ allele CYP2C19 gây trao đổi chất vừa hoặc yếu lệ thuộc vào chủng tộc/huyết tộc.
- Dù liều đã đánh giá tác dụng lâm sàng của các kiểu gen CYP liên kết quá lâm sàng ở người châu Á còn hạn chế.

Chỉ định

- Clopidogrel được chỉ định để phòng ngừa các biến cố do xơ vữa động mạch ở:
 - Bệnh nhân có tiền sử bị nhồi máu cơ tim (< 35 ngày), kèm theo đột quỵ thiếu máu cục bộ (từ 7 ngày đến 6 tháng) hoặc tắc động mạch ngoại biên đã thành lập.
 - Bệnh nhân nhồi máu cơ tim cấp tính có đoạn ST chênh lên, Clopidolut được dùng kết hợp với acid acetylsalicylic (ASA) như biện pháp hỗ trợ ở những bệnh nhân được điều trị bằng thuốc.
 - Bệnh nhân bị hội chứng mạch vành cấp tính không có đoạn ST chênh lên (đau thắt ngực không ổn định hoặc nhồi máu cơ tim không có sóng Q), Clopidolut được dùng kết hợp với acid acetylsalicylic (ASA) như biện pháp hỗ trợ trong điều trị bằng thuốc hoặc trong điều trị can thiệp, bao gồm cả đặt stent động mạch vành.

Liều lượng và cách dùng

Liều lượng:

- **Người trưởng thành, người già:**
 - Điều trị dự phòng các biến cố do huyết khối tắc mạch: liều duy nhất 1 viên/ngày (75 mg Clopidogrel/ngày).
 - Nhồi máu cơ tim cấp tính với đoạn ST chênh lên:
 - + Điều trị với liều duy nhất 1 viên/ngày (75 mg Clopidogrel/ngày) (kết hợp với ASA).
 - + Đối với bệnh nhân dưới 75 tuổi, có thể bắt đầu với liều 300 mg Clopidogrel (4 viên), sau đó tiếp tục với liều 1 viên/ngày (75 mg Clopidogrel/ngày) (kết hợp với ASA) ở những ngày tiếp theo. Điều trị kéo dài ít nhất 4 tuần.
 - Hội chứng mạch vành cấp không có đoạn ST chênh lên (đau thắt ngực không ổn định hoặc nhồi máu cơ tim không có sóng Q): liều khởi đầu 300 mg Clopidogrel, sau đó tiếp tục với liều 1 viên/ngày (75 mg Clopidogrel/ngày) (kết hợp với ASA) ở những ngày tiếp theo.
- **Trẻ em và thiếu niên:** Chưa có dữ liệu về sự an toàn và hiệu quả của thuốc đối với bệnh nhân dưới 18 tuổi.
- **Cách dùng:** Dùng cùng hay không cùng bữa ăn, phải uống thuốc

Để thuốc xa tầm tay của trẻ em



TỔNG GIÁM ĐỐC
D.S. Trần Đình Hoàng

140 x 200 mm

Hướng dẫn sử dụng thuốc

đều đặn vào một giờ nhất định mỗi ngày.

Chống chỉ định

- Mẫn cảm với Clopidogrel hoặc với bất kỳ thành phần nào của thuốc.
- Suy gan nặng.
- Đang có chảy máu bệnh lý như loét tiêu hoá hoặc chảy máu trong não.
- Phụ nữ đang nuôi con bằng sữa mẹ.

Thận trọng

- Do không có dữ liệu, Clopidogrel không được khuyến cáo ở bệnh nhân bị đột quỵ do thiếu máu cục bộ cấp tính (dưới 7 ngày).
- Giống như các thuốc kháng tiểu cầu khác, Clopidogrel nên được dùng thận trọng với những bệnh nhân có nguy cơ xuất huyết do chấn thương, vừa được phẫu thuật (kể cả phẫu thuật răng) hoặc các tình trạng bệnh lý khác. Nếu một bệnh nhân chuẩn bị được phẫu thuật mà không muốn có ảnh hưởng kháng tiểu cầu, nên ngưng dùng Clopidogrel 7 ngày trước khi phẫu thuật.
- Clopidogrel kéo dài thời gian chảy máu và nên được dùng thận trọng với những bệnh nhân có rối loạn về máu, có thể gây chảy máu nội tạng (chảy máu ở các mô, cơ quan hay khớp...)
- Người bệnh nên biết khi dùng Clopidogrel dài hạn hơn bình thường phải ngưng dùng khi xuất hiện chảy máu và nên thông báo những chảy máu bất thường cho bác sĩ.
- Dùng thận trọng Clopidogrel trên bệnh nhân suy thận hoặc suy gan.
- Không nên dùng kết hợp Clopidogrel với warfarin (thuốc giảm đông máu) vì nó có thể làm tăng mức độ chảy máu.
- Vì có khả năng làm tăng nguy cơ chảy máu, nên thận trọng khi dùng phối hợp Clopidogrel với ASA, thuốc kháng viêm không steroid, heparin, hoặc thuốc tan huyết khối (xem mục tương tác thuốc).

Tác dụng phụ

- Đánh giá về sự an toàn của Clopidogrel trên hơn 11.300 người bệnh trong đó hơn 7000 người đã điều trị trong thời gian 1 năm hoặc hơn. Trong thử nghiệm lâm sàng có kiểm soát rộng lớn, 75 mg Clopidogrel/ngày được dung nạp tốt hơn so với ASA 325 mg/ngày. Nhìn chung sự dung nạp của Clopidogrel trong nghiên cứu này gần giống như ASA bao gồm các yếu tố: tuổi, giới, chủng tộc.
- Các phản ứng phụ quan trọng thường gặp trên lâm sàng trong nghiên cứu CAPRIE:
 - Thường gặp nhất là chảy máu như vết bầm máu, xuất huyết, chảy máu cam, xuất huyết dạ dày - ruột. Ít thường xuyên hơn là tu máu, tiểu ra máu, và chảy máu mắt (chủ yếu là kết mạc).
 - Nghiên cứu sau thị trường, vài trường hợp tử vong đã được báo cáo (nhất là xuất huyết nội sọ, dạ dày ruột và sau phẫu thuật).
 - Giảm bạch cầu trung tính: mất bạch cầu hạt, giảm tiểu cầu đã được ghi nhận mặc dù rất hiếm ở bệnh nhân dùng Clopidogrel.
 - **Triệu hệ tiêu hóa:** đau bụng, chán ăn, tiêu chảy và buồn nôn. Ít gặp táo bón, đau răng, nôn, đầy hơi và viêm dạ dày, loét peptic, loét dạ dày hay hành tá tràng.
 - Rối loạn da hay rối loạn liên quan đến da khác: ban đỏ, ngứa sẩn.
 - Các rối loạn thần kinh trung ương và ngoại biên: đau đầu, chóng mặt, mất thăng bằng và dị cảm.
 - Rối loạn gan và mật: một số trường hợp được báo cáo là có vàng da.
 - Rất hiếm trường hợp bị co thắt phế quản, phù mạch hay phản ứng dạng phản vệ, đau khớp, viêm khớp, rối loạn vị giác...
 - Sốt và các dấu hiệu của sự nhiễm trùng hoặc mệt mỏi quá mức là do sự giảm nguy hiểm gặp của một số tế bào máu.

Tương tác với các thuốc khác và các dạng tương tác khác

- Warfarin: không được dùng warfarin chung với Clopidogrel vì làm tăng mức độ chảy máu.
- Acetylsalicylic acid (ASA): ASA không ảnh hưởng đến khả năng ức chế kết tập tiểu cầu do ADP của Clopidogrel, nhưng Clopidogrel làm tăng tác dụng của ASA trên sự kết tập tiểu cầu do collagen. Dùng đồng thời 500 mg ASA 2 lần/ngày không làm tăng đáng kể thời gian chảy máu do Clopidogrel. Tương tác được lực học giữa Clopidogrel

Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng

và ASA làm tăng nguy cơ chảy máu là có thể xảy ra. Do đó, cần thận trọng khi dùng kết hợp.

- Heparin: dùng kết hợp với heparin không ảnh hưởng đến sự kết tập tiểu cầu do Clopidogrel. Tương tác dược lực học giữa Clopidogrel và heparin làm tăng nguy cơ chảy máu có thể xảy ra. Do đó, thận trọng khi dùng kết hợp.
- Thuốc tan huyết khối: tính an toàn khi dùng kết hợp Clopidogrel, t-PA và heparin đã được đánh giá ở những bệnh nhân mới bị nhồi máu cơ tim. Tỷ lệ chảy máu có ý nghĩa lâm sàng tương tự như tỷ lệ đã quan sát được khi dùng t-PA và heparin kết hợp với ASA.
- Thuốc kháng viêm không steroid (NSAIDs): trong một nghiên cứu lâm sàng ở những người khỏe mạnh, khi dùng kết hợp Clopidogrel với naproxen có hiện tượng gia tăng xuất huyết dạ dày ẩn. Tuy nhiên, do không có nghiên cứu tương tác giữa Clopidogrel với các NSAIDs khác, hiện nay không rõ sự kết hợp này có làm tăng nguy cơ chảy máu da dầy nổi hay không. Do đó, nên thận trọng khi dùng kết hợp, kể cả chất ức chế COX-2.
- Digoxin hoặc theophyllin: được động học không bị thay đổi khi kết hợp với Clopidogrel.
- Thuốc kháng acid dạ dày: không làm thay đổi thời gian hấp thu của Clopidogrel.
- Phenytoin và tolbutamid: dữ liệu từ nghiên cứu CAPRIE cho thấy rằng phenytoin và tolbutamid có thể được kết hợp an toàn với Clopidogrel.

Quá liều và cách xử trí

- Quá liều Clopidogrel có thể dẫn đến thời gian chảy máu kéo dài và kéo theo biến chứng chảy máu. Triệu chứng quá liều bao gồm nôn, khó thở, kiết sục, xuất huyết tiêu hóa.
- Chưa có thuốc giải độc hoạt tính dược lý của Clopidogrel. Truyền tiểu cầu có thể đảo ngược những tác động dược lý của Clopidogrel nếu sử dụng nhanh là cần thiết.

Sử dụng cho phụ nữ mang thai và cho con bú

- Chưa có các nghiên cứu đầy đủ và có kiểm soát trên phụ nữ mang thai. Do đó, không dùng Clopidogrel trong thời gian mang thai.
- Chưa có dữ liệu về việc Clopidogrel có bài tiết qua sữa mẹ hay không. Nên ngưng cho con bú khi đang điều trị với Clopidogrel.

Tác động của thuốc khi vận hành taxi xe, máy móc

Clopidogrel không ảnh hưởng đến khả năng lái xe và vận hành máy móc.

Trình bày

- Hộp 01 vỉ x 14 viên nén bao phim. Vĩ biam A1/A1.
- Hộp 03 vỉ x 14 viên nén bao phim. Vĩ biam A1/A1.
- Hộp 07 vỉ x 14 viên nén bao phim. Vĩ biam A1/A1.

Bảo quản: Nơi khô, dưới 30°C.

Tiêu chuẩn: Tiêu chuẩn cơ sở

Hạn dùng: 36 tháng (kể từ ngày sản xuất)

Lưu ý

- Thuốc này chỉ dùng theo đơn của bác sĩ.
- Thuốc dùng cho bệnh viện.
- Không dùng thuốc quá hạn dùng ghi trên bao bì.
- Không dùng thuốc quá liều chỉ định.
- Thông báo cho bác sĩ những tác dụng không mong muốn gặp phải khi sử dụng thuốc.
- Nếu cần thêm thông tin, xin hỏi ý kiến bác sĩ.



CTY TNHH LIÊN DOANH HASAN - DERMAPHARM
Lô B, Đường số 2, KCN Đồng An, Bình Dương, Việt Nam

Để thuốc xa tầm tay của trẻ em



**TUỶ CỤC TRƯỞNG
P. TRƯỞNG PHÒNG**
Nguyễn Thị Loan Thùy