

105 / 109

BỘ Y TẾ
CỤC QUẢN LÝ DƯỢC
ĐÃ PHÊ DUYỆT

Lần đầu: 23 / 10 / 2019



At per (S) 1 note: 10 heretofore issued
along with license available (see format)
(GTP, batch No., Exp. Date, Serial No.)
will be recognized online

PLATFREE CLOPIDOGREL BISULPHATE TABLETS	Prescription Drug Box containing 10 strips of 10 tablets each PLATFREE CLOPIDOGREL BISULPHATE TABLETS	PLATFREE VIÊN NÉN CLOPIDOGREL BISULPHATE Mã viên nén bao phim chữ in Clopidogrel Bisulphate tương đương Clopidogrel 75 mg Củ định, cắt đứt, chống chỉ định xem hướng dẫn sử dụng kèm theo Đặc biệt hướng dẫn sử dụng trước khi dùng Dĩ thuốc ngoài tầm tay trẻ em Bảo quản ở nhiệt độ không quá 30°C SAS SK, NSX, HO ven Beach No. Mỹ Duệ Exp Date in lần tạo di	Viên nén theo đơn PLATFREE VIÊN NÉN CLOPIDOGREL BISULPHATE	PLATFREE CLOPIDOGREL BISULPHATE TABLETS Mỹ Duệ No. 100220	100% 54 x 25 MM TCC/L TCC/SK CHÍNH
---	---	---	---	--	--

SAME SIZE DESIGN, SIZE: 155 x 54 x 63 MM



WAS

SAME SIZE DESIGN, AFW: 158 MM

160.1 mm

60 mm

2003010 Rx PLATFREE CLOPIDOGREL BISULPHATE TABLETS	2003010 Rx PLATFREE CLOPIDOGREL BISULPHATE TABLETS	2003010 Rx PLATFREE CLOPIDOGREL BISULPHATE TABLETS	2003010 Rx PLATFREE CLOPIDOGREL BISULPHATE TABLETS
2003010 Rx PLATFREE CLOPIDOGREL BISULPHATE TABLETS	2003010 Rx PLATFREE CLOPIDOGREL BISULPHATE TABLETS	2003010 Rx PLATFREE CLOPIDOGREL BISULPHATE TABLETS	2003010 Rx PLATFREE CLOPIDOGREL BISULPHATE TABLETS
2003010 Rx PLATFREE CLOPIDOGREL BISULPHATE TABLETS	2003010 Rx PLATFREE CLOPIDOGREL BISULPHATE TABLETS	2003010 Rx PLATFREE CLOPIDOGREL BISULPHATE TABLETS	2003010 Rx PLATFREE CLOPIDOGREL BISULPHATE TABLETS
2003010 Rx PLATFREE CLOPIDOGREL BISULPHATE TABLETS	2003010 Rx PLATFREE CLOPIDOGREL BISULPHATE TABLETS	2003010 Rx PLATFREE CLOPIDOGREL BISULPHATE TABLETS	2003010 Rx PLATFREE CLOPIDOGREL BISULPHATE TABLETS
VN Visa No. : Mfg. Lic. No. : DD/220 Manufactured by : MEDLEY PHARMACEUTICALS LTD. 18 & 19, Zai Causeway Rd., Kachigam, Daman, INDIA.  B. No. ↓ Exp. Date ↓	VN Visa No. : Mfg. Lic. No. : DD/220 Manufactured by : MEDLEY PHARMACEUTICALS LTD. 18 & 19, Zai Causeway Rd., Kachigam, Daman, INDIA.  B. No. ↓ Exp. Date ↓	VN Visa No. : Mfg. Lic. No. : DD/220 Manufactured by : MEDLEY PHARMACEUTICALS LTD. 18 & 19, Zai Causeway Rd., Kachigam, Daman, INDIA.  B. No. ↓ Exp. Date ↓	VN Visa No. : Mfg. Lic. No. : DD/220 Manufactured by : MEDLEY PHARMACEUTICALS LTD. 18 & 19, Zai Causeway Rd., Kachigam, Daman, INDIA.  B. No. ↓ Exp. Date ↓



WAZ

Rx

Viên nén PLATFREE
(Viên nén Clopidogrel USP 75 mg)
HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG

Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng. Để xa tầm tay trẻ em. Thông báo ngay cho bác sỹ hoặc dược sỹ những tác dụng không mong muốn gặp phải khi sử dụng thuốc. Thuốc này chỉ dùng theo đơn thuốc. Nếu cần thêm thông tin, xin hỏi ý kiến bác sỹ.

Thành phần:

Thành phần dược chất:

Mỗi viên nén bao phim chứa clopidogrel bisulfat USP tương đương với clopidogrel 75 mg

Thành phần tá dược:

Microcrystalline cellulose, lactose, croscarmellose sodium, low substituted hydroxypropyl cellulose, colloidal anhydrous silica, magnesium stearate, hydrogenated castor oil, purified talc, instacoat sol IC-S-279 (brown).

Dạng bào chế:

Viên nén bao phim màu da cam, hình tròn, hai mặt lõm.

Chỉ định:

Clopidogrel được chỉ định trong phòng ngừa các biến cố do huyết khối động mạch ở người lớn trong các trường hợp:

- Bệnh nhân bị nhồi máu cơ tim (từ vài ngày đến ít hơn 35 ngày), đột quỵ do thiếu máu cục bộ (từ 7 ngày đến ít hơn 6 tháng) hoặc bệnh động mạch ngoại biên đã thành lập.
- Bệnh nhân bị hội chứng mạch vành cấp tính:
- + 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), bao gồm cả bệnh nhân có đặt giá đỡ mạch vành (stent) trong quá trình can thiệp động mạch vành qua da, dùng kết hợp với axit acetylsalicylic (ASA).
- + Nhồi máu cơ tim cấp tính có đoạn ST chênh lên, dùng kết hợp với ASA ở bệnh nhân được điều trị nội khoa với thuốc tiêu sợi huyết.

- Phòng ngừa huyết khối ở bệnh nhân rung nhĩ:

+ Ở bệnh nhân người lớn bị rung nhĩ có ít nhất một yếu tố nguy cơ đối với các biến cố về mạch thì không phù hợp để điều trị thuốc đối kháng vitamin K (VKA) và những người có nguy cơ xuất huyết thấp, clopidogrel được chỉ định kết hợp với ASA để phòng tránh các biến cố xơ vữa và nghẽn mạch huyết khối bao gồm đột quỵ.

Cách dùng, liều dùng:

Ở người trưởng thành và người cao tuổi:

Clopidogrel được khuyến dùng với liều duy nhất 75mg/ngày dùng trong hay ngoài bữa ăn.

Viên nén clopidogrel 300mg được dùng với mục đích liều tải cho bệnh nhân bị hội chứng mạch vành cấp tính:

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):

Nên bắt đầu điều trị bằng clopidogrel với liều tải 300mg dùng một lần duy nhất và sau đó tiếp tục với liều 75mg mỗi ngày 1 lần (kết hợp với axit acetylsalicylic (ASA) 75mg - 325mg hàng ngày). Do liều ASA càng cao thì nguy cơ xuất huyết càng cao, do vậy không dùng ASA với liều vượt quá 100mg. Thời gian điều trị tối ưu chưa được xác định chính thức. Dữ liệu thử nghiệm lâm sàng hỗ trợ việc dùng thuốc đến 12 tháng, và lợi ích tối đa được ghi nhận từ tháng thứ 3.

Nhồi máu cơ tim cấp tính có đoạn ST chênh lên:

Nên dùng liều tải kết hợp với ASA cùng với thuốc tiêu sợi huyết hoặc không, sau đó tiếp tục dùng liều 75mg mỗi ngày 1 lần. Đối với bệnh nhân trên 75 tuổi, không dùng liều tải lúc khởi đầu điều trị. Liều pháp điều trị kết hợp nên được bắt đầu càng sớm càng tốt sau khi xuất hiện các triệu chứng và

NA2

tiếp tục duy trì đến ít nhất 4 tuần. Lợi ích của điều trị kết hợp clopidogrel và ASA dùng sau 4 tuần chưa được nghiên cứu.

Phòng ngừa huyết khối ở bệnh nhân rung nhĩ:

Ở những bệnh nhân rung nhĩ, clopidogrel nên dùng liều 75 mg duy nhất hàng ngày. ASA (75-100 mg hàng ngày) nên bắt đầu và tiếp tục cùng với clopidogrel.

Dược lý di truyền: Tình trạng chuyển hóa kém CYP2C19 có liên quan đến sự giảm đáp ứng với clopidogrel. Phác đồ điều trị tối ưu cho bệnh nhân có kiểu gen chuyển hóa kém chưa được xác định.

Bệnh nhân nhi: Chưa có dữ liệu về tính an toàn và hiệu quả của clopidogrel ở trẻ em và thiếu niên.

Bệnh nhân suy thận: Chưa có nhiều kinh nghiệm điều trị với clopidogrel ở bệnh nhân suy thận. Vì vậy cần sử dụng thuốc một cách thận trọng ở những bệnh nhân này.

Bệnh nhân suy gan: Chưa có nhiều kinh nghiệm điều trị với clopidogrel ở bệnh nhân suy gan vừa có cơ địa dễ chảy máu. Vì vậy cần sử dụng thuốc một cách thận trọng ở những bệnh nhân này.

Chống chỉ định:

Quá mẫn với bất kỳ thành phần nào của thuốc.

Suy gan nặng.

Đang có chảy máu bệnh lý như loét tiêu hóa hoặc xuất huyết nội sọ.

Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc:

Chung: Clopidogrel kéo dài thời gian xuất huyết, do đó phải dùng một cách thận trọng đối với những bệnh nhân có nguy cơ tăng xuất huyết do chấn thương, do phẫu thuật, hoặc do các trạng thái bệnh lý đặc biệt (như bệnh đường tiêu hóa hay ở nhãn cầu). Nếu bệnh nhân được chuẩn bị phẫu thuật và không nên dùng một thuốc kháng tiểu cầu, thì phải ngừng dùng clopidogrel 5 ngày trước khi phẫu thuật.

Nguy cơ xuất huyết và rối loạn huyết học: Do có nguy cơ xuất huyết và gặp phải các tác dụng không mong muốn về huyết học, nên trong quá trình điều trị nếu thấy có những triệu chứng lâm sàng gợi ý xuất huyết thì cần nhanh chóng thực hiện ngay các xét nghiệm đếm tế bào máu và/hoặc các xét nghiệm thích hợp khác. Giống như các thuốc kháng tiểu cầu khác, cần thận trọng khi dùng clopidogrel ở những bệnh nhân có nguy cơ bị xuất huyết như chấn thương, phẫu thuật hay các tình trạng bệnh lý khác và ở những bệnh nhân đang điều trị với ASA, heparin, thuốc ức chế thụ thể glycoprotein IIb/IIIa hoặc các thuốc kháng viêm không steroid (NSAIDs) bao gồm cả chất ức chế men Cox-2. Bệnh nhân nên được theo dõi một cách thận trọng bất kỳ dấu hiệu xuất huyết nào kể cả xuất huyết ẩn, đặc biệt là trong vài tuần đầu điều trị và/hoặc sau khi thực hiện các thủ thuật xâm lấn ở tim hay phẫu thuật. Không khuyến cáo sử dụng kết hợp clopidogrel với các thuốc chống đông máu dùng đường uống do kết hợp này có thể làm tăng cường độ xuất huyết.

Nếu bệnh nhân được lên chương trình phẫu thuật chọn lọc và không cần đến hiệu quả kháng tiểu cầu, nên ngưng dùng clopidogrel 7 ngày trước phẫu thuật. Bệnh nhân cần thông báo với các bác sĩ điều trị và bác sĩ nha khoa về việc sử dụng clopidogrel trước khi hẹn lịch phẫu thuật và trước khi dùng bất kỳ một loại thuốc mới nào khác. Clopidogrel làm kéo dài thời gian chảy máu và nên dùng thận trọng ở những bệnh nhân có những tổn thương có xu hướng xuất huyết (đặc biệt là xuất huyết tiêu hóa và xuất huyết nội nhãn).

Bác sĩ nên thông báo với bệnh nhân về tác dụng làm kéo dài thời gian chảy máu khi dùng clopidogrel (trong điều trị duy nhất hoặc trong điều trị kết hợp với ASA), và bệnh nhân cần thông báo với bác sĩ nếu có bất kỳ dấu hiệu chảy máu bất thường nào (vị trí hoặc khoảng thời gian).

Ban xuất huyết giảm tiểu cầu huyết khối (TTP): Ban xuất huyết giảm tiểu cầu huyết khối (TTP) đã được ghi nhận nhưng rất hiếm gặp sau khi dùng clopidogrel, đôi khi chỉ sau một thời gian ngắn dùng thuốc. Hiện tượng này được biểu hiện bằng giả số lượng tiểu cầu và tình trạng thiếu máu huyết tán bệnh lý vi mạch kèm theo các biểu hiện về thần kinh hoặc rối loạn chức năng thận hoặc sốt. Ban xuất huyết giảm tiểu cầu huyết khối là tình trạng đe dọa tính mạng đòi hỏi phải xử trí ngay bao gồm cả phương pháp trích huyết tương.

Đột quỵ do thiếu máu cục bộ mới xảy ra: Do không có dữ liệu, không khuyến cáo dùng clopidogrel ở những bệnh nhân bị đột quỵ do thiếu máu cục bộ cấp tính (dưới 7 ngày).

Cytochrom P450 2C19 (CYP2C19): Dược di truyền: Dựa trên dữ liệu y văn, những bệnh nhân bị giảm chức năng CYP2C19 di truyền có mức độ phơi nhiễm với chất chuyển hóa có hoạt tính của clopidogrel và giảm đáp ứng kháng tiểu cầu thấp hơn, và thường biểu hiện tỉ lệ gặp các biến cố tim mạch sau khi bị nhồi máu cơ tim cao hơn, so với bệnh nhân có chức năng CYP2C19 bình thường.

Do clopidogrel được chuyển hóa thành chất chuyển hóa có hoạt tính một phần bởi CYP2C19, việc sử dụng các thuốc ức chế hoạt tính của enzym này có thể dẫn đến giảm nồng độ thuốc của chất chuyển hóa có hoạt tính của clopidogrel. Sự liên quan lâm sàng của tương tác này chưa được khẳng định. Cần thận trọng khi dùng đồng thời clopidogrel với các thuốc ức chế CYP2C19.

Bệnh nhân suy thận: Chưa có nhiều kinh nghiệm dùng clopidogrel ở những bệnh nhân suy thận. Do đó, cần thận trọng khi dùng clopidogrel cho những bệnh nhân này.

Bệnh nhân suy gan: Chưa có nhiều kinh nghiệm dùng clopidogrel ở những bệnh nhân bị bệnh gan vừa có cơ địa dễ chảy máu. Do vậy, cần thận trọng khi dùng clopidogrel ở những bệnh nhân này.

Trẻ em: Chưa xác định được tính an toàn và hiệu quả của thuốc trên trẻ em.

Tá dược: Clopidogrel có chứa lactose. Bệnh nhân có vấn đề di truyền không dung nạp galactose, thiếu hụt lactase bẩm sinh hoặc kém hấp thu glucose-galactose không nên dùng thuốc này.

Thuốc có chứa dầu thầu dầu đã hydro hóa có thể gây rối loạn dạ dày và tiêu chảy.

Sử dụng thuốc cho phụ nữ có thai và cho con bú:

Sử dụng thuốc cho phụ nữ có thai

Do chưa có dữ liệu lâm sàng về mức độ phơi nhiễm clopidogrel đối với phụ nữ có thai, nên clopidogrel không được khuyến dùng trong thời gian mang thai.

Sử dụng thuốc cho phụ nữ cho con bú

Khả năng clopidogrel được tiết qua sữa mẹ chưa được xác định. Các nghiên cứu trên động vật cho thấy clopidogrel được bài tiết qua sữa. Do vậy, không nên cho con bú trong thời gian điều trị với clopidogrel.

Ảnh hưởng tới khả năng lái xe và vận hành máy móc: Clopidogrel không ảnh hưởng tới khả năng lái xe và vận hành máy móc.

Tương tác thuốc:

Thuốc chống đông máu dùng đường uống: không khuyến cáo dùng đồng thời clopidogrel với các thuốc chống đông máu dùng đường uống do có thể làm tăng mức độ chảy máu.

Thuốc ức chế thụ thể Glycoprotein IIb/IIIa: thận trọng khi dùng kết hợp clopidogrel với các thuốc ức chế thụ thể Glycoprotein IIb/IIIa.

Acid acetylsalicylic (ASA): ASA không làm thay đổi khả năng ức chế kết tập tiểu cầu gây ra bởi ADP qua trung gian của clopidogrel, nhưng clopidogrel gia tăng hiệu quả của ASA trên sự kết tập tiểu cầu qua collagen. Tuy nhiên, việc dùng kết hợp 500mg ASA 2 lần/ngày không làm tăng đáng kể việc kéo dài thời gian chảy máu do dùng clopidogrel. Tương tác dược lực học giữa clopidogrel và acid acetylsalicylic có thể xảy ra và làm tăng nguy cơ chảy máu. Do đó, cần thận trọng khi dùng phối hợp. Tuy nhiên, clopidogrel và ASA đã được dùng kết hợp tới 1 năm.

Heparin: trong một nghiên cứu lâm sàng thực hiện trên các đối tượng khỏe mạnh, việc dùng kết hợp với clopidogrel đã cho thấy không cần thay đổi liều dùng của heparin hoặc làm thay đổi tác dụng của heparin đối với sự đông máu. Dùng kết hợp với heparin không ảnh hưởng đến sự ức chế kết tập tiểu cầu do clopidogrel. Tương tác dược lực học giữa clopidogrel và heparin có thể xảy ra và làm tăng nguy cơ chảy máu. Do vậy, cần thận trọng khi dùng kết hợp.

Thuốc tiêu sợi huyết: tính an toàn khi dùng phối hợp clopidogrel với các thuốc tiêu sợi huyết đặc hiệu fibrin hoặc không đặc hiệu fibrin và heparin đã được đánh giá ở bệnh nhân bị nhồi máu cơ tim cấp tính. Tỉ lệ chảy máu có ý nghĩa lâm sàng tương tự với khi dùng thuốc tiêu sợi huyết và heparin kết hợp với ASA.



NTA2

Thuốc kháng viêm không steroid (NSAID): trong một nghiên cứu lâm sàng được thực hiện ở những người khỏe mạnh, khi dùng kết hợp clopidogrel và naproxen có hiện tượng gia tăng xuất huyết tiêu hóa ẩn. Tuy nhiên, do không có nghiên cứu tương tác giữa clopidogrel với các thuốc kháng viêm không steroid khác, nên không rõ việc kết hợp dùng thuốc này có làm tăng nguy cơ xuất huyết tiêu hóa hay không. Do đó, nên thận trọng khi dùng kết hợp clopidogrel với các thuốc kháng viêm không steroid bao gồm cả các thuốc ức chế Cox-2.

Kết hợp điều trị khác: Do clopidogrel được chuyển hóa thành chất chuyển hóa có hoạt tính một phần bởi CYP2C19, việc sử dụng các thuốc ức chế hoạt tính của enzym này có thể dẫn đến giảm nồng độ thuốc của chất chuyển hóa có hoạt tính của clopidogrel. Sự liên quan lâm sàng của tương tác này chưa được khẳng định. Cần thận trọng khi dùng đồng thời clopidogrel với các thuốc ức chế CYP2C19. Các sản phẩm thuốc ức chế CYP2C19 bao gồm omeprazol và esomeprazol, fluvoxamin, fluoxetin, moclobemid, voriconazol, fluconazol, ticlopidi, ciprofloxacin, cimetidin, carbamazepin, oxcarbazepin và chloramphenicol.

Thuốc ức chế bơm Proton (PPI): Trong một nghiên cứu lâm sàng bất chéo, phác đồ điều trị clopidogrel (liều đầu tiên 300-mg sau đó tiếp tục với liều 75 mg/ngày) có kết hợp và không kết hợp với omeprazol (80 mg tại cùng thời điểm dùng clopidogrel) đã được thực hiện trong 5 ngày. Độ phơi nhiễm với chất chuyển hóa có hoạt tính của clopidogrel đã giảm xuống 45% (Ngày 1) và 40% (Ngày 5) khi bệnh nhân được điều trị kết hợp clopidogrel và omeprazol. Mức độ ức chế tập kết tiểu cầu trung bình với 5 μ M ADP đã giảm 39% trong 24 giờ đầu tiên và 21% ở ngày thứ 5 khi bệnh nhân được điều trị kết hợp với clopidogrel và omeprazol.

Trong một nghiên cứu khác đã cho thấy việc dùng clopidogrel và omeprazol cách nhau 12 tiếng không ngăn cản sự tương tác giữa 2 loại thuốc mà có khả năng dựa vào tác dụng ức chế của omeprazol lên CYP2C19. Esomeprazol được cho rằng cũng có sự tương tác thuốc tương tự với clopidogrel. Các số liệu thống nhất về ý nghĩa lâm sàng của mỗi tương tác động lực học/ động dược học này về các biến cố tim mạch đã được báo cáo từ cả nghiên cứu lâm sàng và nghiên cứu quan sát. Cần thận trọng khi dùng kết hợp omeprazol hoặc esomeprazol với clopidogrel. Chưa có kết luận về tương tác dược lực giữa clopidogrel và các thuốc ức chế bơm proton khác.

Tác dụng không mong muốn:

Độ an toàn của clopidogrel đã được đánh giá trên 42.000 bệnh nhân tham gia vào các nghiên cứu lâm sàng, trong đó bao gồm trên 9.000 bệnh nhân được điều trị từ 1 năm trở lên. Các tác dụng không mong muốn có ý nghĩa lâm sàng đã được ghi nhận trong các nghiên cứu lâm sàng được trình bày dưới đây. Độ dung nạp chung của clopidogrel 75mg/ngày tương tự với ASA 325mg/ngày bất kể tuổi tác, giới tính và chủng tộc. Ngoài kinh nghiệm nghiên cứu lâm sàng, các tác dụng không mong muốn thực tế cũng đã được báo cáo.

Chảy máu là tác dụng phụ thường gặp nhất của clopidogrel ở cả các nghiên cứu lâm sàng và kinh nghiệm hậu lưu hành và thường xảy ra trong tháng điều trị đầu tiên.

Các tác dụng không mong muốn ghi nhận được trong các nghiên cứu lâm sàng hoặc được báo cáo từ kinh nghiệm dùng thuốc thực tế được liệt kê dưới đây. Mức độ thường gặp của các tác dụng không mong muốn này được sắp xếp theo quy định sau: phổ biến ($\geq 1/100$ đến $< 1/10$); không phổ biến ($\geq 1/1.000$ đến $< 1/100$); hiếm gặp ($\geq 1/10.000$ đến $< 1/1.000$); rất hiếm gặp ($< 1/10.000$). Ở mỗi nhóm phân loại tần suất, các tác dụng không mong muốn được trình bày theo thứ tự mức độ nghiêm trọng giảm dần.

Các rối loạn chảy máu và hệ bạch huyết: không phổ biến: giảm tiểu cầu, giảm bạch cầu, tăng bạch cầu ái toan; hiếm gặp: giảm bạch cầu trung tính, bao gồm cả giảm bạch cầu trung tính nghiêm trọng; rất hiếm gặp: ban xuất huyết giảm tiểu cầu huyết khối (TTP), thiếu máu bất sản, giảm ba dòng tế bào máu ngoại vi, mất bạch cầu hạt, giảm tiểu cầu nặng, bệnh máu khó đông haemophilia A, giảm bạch cầu hạt, thiếu máu.

Rối loạn hệ miễn dịch: rất hiếm gặp: bệnh huyết thanh, phản ứng phản vệ.

Rối loạn tâm thần: rất hiếm gặp: ảo giác, lú lẫn.

Rối loạn hệ thần kinh: không phổ biến: xuất huyết nội sọ (một số trường hợp đã được báo cáo với kết quả gây tử vong), đau đầu, dị cảm, chóng mặt; rất hiếm gặp: rối loạn vị giác.

Rối loạn mắt: không phổ biến: chảy máu mắt (chảy máu kết mạc, chảy máu mắt, chảy máu võng mạc).

Rối loạn tai và thính giác: hiếm gặp: chóng mặt.

Rối loạn mạch máu: phổ biến: tụ máu; rất hiếm gặp: xuất huyết nghiêm trọng, xuất huyết vết thương phẫu thuật, viêm mạch, hạ huyết áp.

Rối loạn hô hấp, ngực và trung thất: phổ biến: chảy máu cam; rất hiếm gặp: xuất huyết đường hô hấp (ho ra máu, xuất huyết phổi), co thắt phế quản, viêm phổi kẽ, viêm phổi tăng bạch cầu ái toan.

Rối loạn tiêu hóa: phổ biến: xuất huyết tiêu hóa, tiêu chảy, đau bụng, rối loạn tiêu hóa; không phổ biến: loét dạ dày và loét tá tràng, viêm dạ dày, nôn, buồn nôn, táo bón, đầy hơi; hiếm gặp: xuất huyết sau phúc mạc.

Rối loạn da và mô dưới da: phổ biến: nổi mẩn; không phổ biến: phát ban, ngứa sần, chảy máu da (ban xuất huyết).

Rối loạn hệ sinh sản và tuyến vú: hiếm gặp: nữ hóa tuyến vú.

Rối loạn hệ cơ xương khớp và các mô liên kết: rất hiếm gặp: chảy máu cơ xương khớp (tụ máu khớp), viêm khớp, đau khớp, đau cơ.

Rối loạn hệ thận – tiết niệu: không phổ biến: đái ra máu; rất hiếm gặp: viêm cầu thận, tăng creatinin máu.

Rối loạn chung và toàn thân: phổ biến: chảy máu tại vị trí chọc kim; rất hiếm gặp: sốt.

Một vài thông số nghiên cứu: không phổ biến: kéo dài thời gian chảy máu, giảm số lượng bạch cầu trung tính, giảm số lượng tiểu cầu.

Thông báo ngay cho bác sỹ hoặc dược sỹ những phản ứng có hại gặp phải khi sử dụng thuốc.

Quá liều và xử trí:

Quá liều do dùng clopidogrel có thể gây kéo dài thời gian chảy máu và dẫn đến các biến chứng xuất huyết. Nếu có xuất huyết nên áp dụng các liệu pháp điều trị thích hợp. Chưa có thuốc giải độc hoạt tính dược lý của clopidogrel. Nếu cần nhanh chóng điều chỉnh hiện tượng kéo dài thời gian chảy máu, truyền tiểu cầu có thể làm mất tác dụng của clopidogrel.

Đặc tính dược lực học:

Nhóm dược lý: Thuốc ức chế kết tập tiểu cầu không có heparin, mã ATC: B01AC-04.

Clopidogrel là một tiền chất, một trong những chất chuyển hóa của nó là chất ức chế kết tập tiểu cầu. Clopidogrel phải được các enzym CYP450 chuyển hóa để tạo thành 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 của adenosine diphosphate (ADP) với thụ thể P2Y₁₂ của nó trên tiểu cầu và qua đó ức chế sự hoạt hóa phức hợp glycoprotein GPIIb/IIIa qua trung gian ADP, nhờ vậy ức chế sự kết tập tiểu cầu. Do sự gắn kết không thể đảo ngược được, những tiểu cầu này bị ảnh hưởng trong cả quãng đường còn lại của chúng (khoảng 7-10 ngày) và sự hồi phục chức năng tiểu cầu bình thường xảy ra ở một tốc độ phù hợp với sự sản sinh tiểu cầu. Sự kết tập tiểu cầu do các chất chủ vận không phải ADP gây ra cũng bị ức chế bởi tác dụng ngăn chặn sự khuếch đại hoạt tính tiểu cầu do ADP được phóng thích gây ra. Vì chất chuyển hóa có hoạt tính được hình thành bởi các enzym CYP450, mà một số trong đó có hoạt tính đa hình hoặc là đối tượng bị bức chế bởi các thuốc khác, nên không phải bệnh nhân nào cũng sẽ có sự ức chế tiểu cầu đầy đủ.

Những liều clopidogrel 75 mg một ngày được lặp lại nhiều lần gây nên sự ức chế rõ rệt đối với sự kết tập tiểu cầu gây ra bởi ADP từ ngày đầu tiên; tác dụng này tăng dần và đạt trạng thái ổn định từ ngày 3 đến ngày 7. Ở trạng thái ổn định, mức ức chế trung bình được ghi nhận với liều 75mg/ngày vào khoảng từ 40% đến 60%. Sự kết tập tiểu cầu và thời gian chảy máu dần dần trở về trị số ban đầu trong vòng 5 ngày sau khi ngưng điều trị.

Đặc tính dược động học:

Handwritten signature: NTA2

Hấp thu: Sau khi dùng đường uống liều duy nhất và lặp lại 75mg/ngày, clopidogrel nhanh chóng được hấp thu. Nồng độ đỉnh trung bình trong huyết tương của thuốc ở dạng không chuyển hóa (khoảng 2,2-2,5 ng/ml sau 1 liều duy nhất 75 mg dùng đường uống) xảy ra khoảng 45 phút sau khi dùng thuốc. Hấp thu tối thiểu là 50%, dựa trên sự bài tiết các chất chuyển hóa của clopidogrel trong nước tiểu.

Phân bố: Clopidogrel và chất chuyển hóa chính trong máu (không có hoạt tính) gắn kết *in vitro* có thể đảo ngược được với protein huyết tương người (theo thứ tự là 98% và 94%). Sự gắn kết không bão hòa *in vitro* xảy ra với một phạm vi nồng độ rộng.

Chuyển hóa: Clopidogrel được chuyển hóa chủ yếu tại gan. *In vitro* và *in vivo*, clopidogrel được chuyển hóa theo hai đường chuyển hóa chính: một đường qua trung gian các esterase và dẫn đến sự thủy phân thành dẫn chất không có hoạt tính của axit carboxylic (85% lượng chất chuyển hóa trong máu), và một đường qua trung gian nhiều sắc tố tế bào P450. Clopidogrel được chuyển hóa lần đầu thành chất chuyển hóa trung gian 2-oxo- clopidogrel. Sự chuyển hóa tiếp theo của chất chuyển hóa trung gian 2-oxo-clopidogrel dẫn đến sự hình thành chất chuyển hóa có hoạt tính, một dẫn chất thiol của clopidogrel. *In vitro*, đường chuyển hóa này là qua trung gian CYP3A4, CYP2C19, CYP1A2 và CYP2B6. Chất chuyển hóa thiol có hoạt tính, đã được phân lập *in vitro*, nhanh chóng gắn kết không đảo ngược được với các thụ thể tiểu cầu, qua đó ức chế sự kết tập tiểu cầu.

Thải trừ: Sau khi uống một liều clopidogrel được đánh dấu với ^{14}C ở người, khoảng 50% thuốc được bài tiết trong nước tiểu và khoảng 46% được bài tiết trong phân trong khoảng thời gian 120 giờ sau khi uống. Sau khi uống một liều duy nhất 75mg, clopidogrel có thời gian bán hủy là khoảng 6 giờ. Thời gian bán thải của chất chuyển hóa chính trong máu (không có hoạt tính) là 8 giờ sau khi dùng liều duy nhất và liều lặp lại.

Nhóm bệnh nhân đặc biệt: Dược động học của chất chuyển hóa có hoạt tính của clopidogrel không được biết rõ ở các nhóm bệnh nhân đặc biệt này.

Bệnh nhân suy thận: Sau khi điều trị với các liều clopidogrel lặp lại 75mg/ngày ở những bệnh nhân suy thận nặng (độ thanh thải creatinin từ 5 đến 15 ml/phút), tác dụng ức chế sự kết tập tiểu cầu do ADP gây ra thấp hơn (15%) so với các đối tượng khỏe mạnh, tuy nhiên, sự kéo dài thời gian chảy máu tương tự như đã quan sát thấy trên đối tượng khỏe mạnh được dùng clopidogrel 75mg/ngày. Ngoài ra, sự dung nạp lâm sàng trên tất cả bệnh nhân đều tốt.

Bệnh nhân suy gan: Sau khi điều trị với các liều clopidogrel lặp lại 75mg/ngày trong vòng 10 ngày ở các bệnh nhân suy gan nặng, tác dụng ức chế sự kết tập tiểu cầu do ADP gây ra tương tự như đã quan sát thấy ở các đối tượng khỏe mạnh. Tác dụng kéo dài thời gian chảy máu trung bình cũng tương tự nhau giữa hai nhóm.

Chủng tộc: Tỷ lệ lưu hành của các allele CYP2C19 gây nên sự chuyển hóa trung gian và kém của CYP2C19 khác nhau tùy theo chủng tộc (xem Dược di truyền). Trong y văn, chỉ có những số liệu hạn chế trên các quần thể người châu Á để đánh giá ý nghĩa lâm sàng của việc xác định kiểu gen của CYP này trên các tai biến lâm sàng.

Quy cách đóng gói:

Hộp đựng 10 vỉ, mỗi vỉ x10 viên.

Điều kiện bảo quản:

Bảo quản thuốc ở nhiệt độ $\leq 30^{\circ}\text{C}$. Để thuốc ngoài tầm tay trẻ em.

Hạn dùng:

24 tháng kể từ ngày sản xuất. Không dùng thuốc đã hết hạn sử dụng ghi trên bao bì.

Tiêu chuẩn chất lượng:

Tiêu chuẩn cơ sở sản xuất

Nhà sản xuất: Medley Pharmaceuticals Ltd., Plot No.18&19, Survey No.378/7&8, 379/2&3, Zari Causeway Road, Kachigam, Daman-396210, Ấn-độ



TUQ.CỤC TRƯỞNG
P.TRƯỞNG PHÒNG
Phạm Thị Vân Hạnh

