

341/91 B53

170117A LU
69 Prosta St.
00-838 WARSAW
POLAND

Rx Thuốc kê đơn

Hướng dẫn sử dụng thuốc

Copedina
Viên nén bao phim

- Thuốc này chỉ dùng theo đơn của bác sĩ.
- Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng. Nếu cần thêm thông tin, xin hỏi ý kiến bác sĩ hoặc dược sĩ.
- Thông báo cho bác sĩ những tác dụng không mong muốn gặp phải khi sử dụng thuốc.
- Để thuốc xa tầm tay trẻ em.
- Không dùng thuốc quá hạn in trên bao bì.

THÀNH PHẦN:

Mỗi viên nén bao phim có chứa:

Hoạt chất: 75 mg Clopidogrel bisulfat.

Tá dược: Mannitol, cellulose, microcrystallin với silica dạng keo khan, low-substituted hydroxypropyl cellulose, tinh bột gelatin hóa sơ bộ, dầu thầu dầu hydrogen hóa, lactose monohydrat, hypromellose, titan dioxyd (E171), triacetin, oxyd sắt đỏ (E172), oxyd sắt vàng (E172), oxyd sắt đen (E172).

MÔ TẢ:

Viên nén bao phim 75 mg hình tròn, màu hồng, hai mặt lõm.

DƯỢC LỰC HỌC:

Nhóm điều trị: thuốc ức chế kết tập tiểu cầu.

Mã ATC: B 01 AC 04.

Clopidogrel là một tiền thuốc. Một trong số các dạng chuyển hóa của clopidogrel là chất ức chế kết tập tiểu cầu. Clopidogrel được chuyển hóa bởi enzym CYP450 tạo ra dạng chuyển hóa có hoạt tính ức chế kết tập tiểu cầu. Dạng chuyển hóa có hoạt tính của clopidogrel ức chế chọn lọc quá trình gắn kết adenosin diphosphat (ADP) với thụ thể P2Y₁₂ ở tiểu cầu và ức chế quá trình hoạt hóa phức hợp glycoprotein GPIIb/IIIa qua trung gian ADP, nhờ đó ức chế kết tập tiểu cầu. Do clopidogrel gắn kết không thuận nghịch với thụ thể ADP, tiểu cầu phơi nhiễm với clopidogrel chịu ảnh hưởng của thuốc trong suốt thời gian tồn tại (khoảng 7-10 ngày) và mức độ phục hồi chức năng bình thường của tiểu cầu phụ thuộc vào tốc độ sản sinh tiểu cầu mới. Clopidogrel cũng ức chế kết tập tiểu cầu do cảm ứng bởi các chất chủ vận khác ngoài ADP bằng cách ngăn cản sự khuếch đại hoạt tính tiểu cầu bởi ADP được giải phóng.

Do dạng chuyển hóa có hoạt tính của clopidogrel được tạo ra nhờ xúc tác của enzym CYP450 nên một số bệnh nhân mang đa hình di truyền hoặc có hệ CYP450 bị ức chế bởi các thuốc khác có thể không đạt được tác dụng ức chế tiểu cầu thỏa đáng.

Sử dụng liều nhắc lại 75 mg mỗi ngày có thể thu được tác dụng ức chế kết tập tiểu cầu qua trung gian ADP từ ngày đầu tiên, tác dụng này tăng dần và đạt trạng thái ổn định từ ngày thứ 3 đến ngày thứ 7. Ở trạng thái ổn định, mức độ ức chế trung bình khi sử dụng liều 75 mg mỗi ngày là từ 40% đến 60%. Quá trình kết tập tiểu cầu và thời gian chảy máu dần trở về mức bình thường sau khi ngừng dùng thuốc khoảng 5 ngày.

DƯỢC ĐỘNG HỌC:

Hấp thu

Khi sử dụng liều duy nhất và liều nhắc lại 75 mg mỗi ngày, clopidogrel được hấp thu nhanh.

Nồng độ đỉnh trung bình trong huyết tương của clopidogrel (khoảng 2,2 – 2,5 ng/ml sau khi sử dụng liều duy nhất 75 mg) đạt được khoảng 45 phút sau khi uống. Tỷ lệ thuốc hấp thu tối thiểu là 50% tính trên các chất chuyển hóa của clopidogrel được đào thải qua nước tiểu.

Phân bố

Clopidogrel và chất chuyển hóa chính (không có hoạt tính) gắn thuận nghịch với protein huyết tương người in vitro (tỷ lệ liên kết lần lượt là 98% và 94%). Mức độ gắn kết protein huyết tương không bị bão hòa in vitro trong một khoảng liều rộng.

Chuyển hóa

Clopidogrel bị chuyển hóa mạnh tại gan. Khi thử nghiệm in vitro và in vivo, clopidogrel được chuyển hóa theo hai con đường chính: con đường thứ nhất được thực hiện bởi các enzym esterase và dẫn tới thủy phân tạo ra dẫn chất acid carboxylic không có hoạt tính (chiếm 85% lượng chất chuyển hóa trong tuần hoàn) còn con đường thứ hai được thực hiện nhờ xúc tác của hệ cytochrom P450. Đầu tiên clopidogrel bị chuyển hóa thành dạng trung gian là 2-oxo-clopidogrel. Tiếp đó 2-oxo-clopidogrel được chuyển hóa thành dạng có hoạt tính là dẫn chất thiol của clopidogrel. In vitro, con đường chuyển hóa này được thực hiện bởi CYP3A4, CYP2C19, CYP1A2 và CYP2B6. Dẫn chất thiol có hoạt tính đã được phân lập in vitro có khả năng gắn kết nhanh và không thuận nghịch với các thụ thể ở tiểu cầu, do đó ức chế kết tập tiểu cầu.

C_{max} của chất chuyển hóa có hoạt tính sau khi uống liều đơn 300 mg clopidogrel cao gấp hai lần so với nồng độ sau 4 ngày uống liều duy trì 75 mg. C_{max} đạt được trong khoảng xấp xỉ 30-60 phút sau khi uống thuốc.

Thải trừ

Khi thử nghiệm sử dụng clopidogrel có chứa nguyên tử đánh dấu ^{14}C trên người, khoảng 50% lượng thuốc được đào thải qua nước tiểu và gần 46% được tìm thấy trong phân trong vòng 120 giờ sau khi uống. Khi sử dụng liều duy nhất 75 mg theo đường uống, thời gian bán thải của clopidogrel là khoảng 6 giờ. Thời gian bán thải của dạng chuyển hóa chính (không có hoạt tính) là 8 giờ khi sử dụng liều đơn và liều nhắc lại. Thời gian bán thải của chất chuyển hóa có hoạt tính là khoảng 30 phút.

Các nhóm bệnh nhân đặc biệt

Chưa rõ về dược động học của dạng chuyển hóa có hoạt tính của clopidogrel ở các nhóm bệnh nhân này.

Bệnh nhân suy thận

Sau khi sử dụng liều nhắc lại 75 mg clopidogrel mỗi ngày ở bệnh nhân mắc bệnh thận nặng (tốc độ thanh thải creatinin từ 5 đến 15 ml/phút), tác dụng ức chế kết tập tiểu cầu qua ADP yếu hơn (25%) so với ở người khỏe mạnh. Tuy nhiên, mức độ kéo dài thời gian chảy máu tương tự như ở người khỏe mạnh sử dụng liều 75 mg clopidogrel mỗi ngày. Ngoài ra, khả năng dung nạp thuốc trên lâm sàng đều tốt ở tất cả các bệnh nhân.

Bệnh nhân suy gan

Sau khi sử dụng liều nhắc lại 75 mg clopidogrel mỗi ngày trong 10 ngày ở bệnh nhân suy gan nặng, hiệu quả ức chế kết tập tiểu cầu qua ức chế ADP tương tự như ở người khỏe mạnh. Mức độ kéo dài thời gian chảy máu trung bình là như nhau khi so sánh giữa nhóm bệnh nhân suy gan và người khỏe mạnh.

CHỈ ĐỊNH:

Clopidogrel được chỉ định sử dụng cho người lớn để dự phòng các biến cố tắc nghẽn mạch trong các trường hợp sau:

- Bệnh nhân bị nhồi máu cơ tim (từ vài ngày đến dưới 35 ngày), đột quỵ (từ 7 ngày đến dưới 6

tháng) hoặc bệnh mạch ngoại vi đã xác định.

- Bệnh nhân mắc hội chứng mạch vành cấp:

+ 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), kể cả những bệnh nhân đang được đặt stent sau khi can thiệp mạch vành qua da, sử dụng phối hợp với acid acetylsalicylic (ASA)

+ Nhồi máu cơ tim cấp có đoạn ST chênh lên, sử dụng phối hợp với ASA để điều trị cho những bệnh nhân có thể điều trị bằng liệu pháp tan huyết khối.

LIỀU LƯỢNG VÀ CÁCH DÙNG:

Người lớn và bệnh nhân cao tuổi:

Sử dụng liều duy nhất 75 mg mỗi ngày trong hoặc ngoài bữa ăn.

Ở bệnh nhân trải qua hội chứng mạch vành cấp:

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): nên bắt đầu điều trị với liều tải 300 mg clopidogrel rồi tiếp tục sử dụng liều 75 mg ngày một lần (cùng với acid acetylsalicylic 75-325 mg mỗi ngày). Do sử dụng liều cao ASA có thể làm tăng nguy cơ xuất huyết, không nên sử dụng liều ASA vượt quá 100 mg. Chưa rõ thời gian điều trị tối ưu. Dữ liệu thu được từ các nghiên cứu lâm sàng khuyến cáo việc sử dụng thuốc trong thời gian lên tới 12 tháng, hiệu quả tối đa đạt được sau 3 tháng điều trị.

Nhồi máu cơ tim cấp có đoạn ST chênh lên: nên sử dụng clopidogrel liều 75 mg mỗi ngày, khởi đầu bằng liều tải 300 mg phối hợp với ASA có hoặc không kèm theo thuốc lãn tan huyết khối. Với bệnh nhân trên 75 tuổi, không nên sử dụng liều tải khởi đầu. Nên bắt đầu điều phối hợp thuốc càng sớm càng tốt sau khi phát hiện triệu chứng và tiếp tục dùng thuốc trong ít nhất 4 tuần. Hiệu quả của việc phối hợp clopidogrel với ASA khi sử dụng kéo dài hơn 4 tuần chưa được nghiên cứu trên nhóm bệnh nhân này.

Dược di truyền

Những bệnh nhân có hoạt tính CYP2C19 yếu thường giảm đáp ứng với clopidogrel. Chưa rõ liều tối ưu dành cho bệnh nhân chuyển hóa kém.

Bệnh nhân nhi

Độ an toàn và hiệu quả của clopidogrel trên trẻ em và thiếu niên chưa được chứng minh.

Bệnh nhân suy thận

Chưa có đủ kinh nghiệm điều trị cho bệnh nhân suy thận.

Bệnh nhân suy gan

Chưa có đủ kinh nghiệm điều trị cho bệnh nhân mắc bệnh gan mức độ vừa bị xuất huyết nội tạng.

CHỐNG CHỈ ĐỊNH:

Quá mẫn với clopidogrel hoặc bất kỳ thành phần nào của thuốc.

Bệnh nhân suy gan nặng

Tình trạng xuất huyết bệnh lý hoạt động như loét dạ dày hoặc xuất huyết nội sọ.

CÁC CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG:

Do nguy cơ gây xuất huyết và các tác dụng không mong muốn trên huyết học, cần tiến hành kiểm tra số lượng tế bào máu và/hoặc các xét nghiệm cần thiết khác khi bệnh nhân có các biểu hiện lâm sàng của tình trạng xuất huyết trong quá trình điều trị. Giống như các thuốc kháng tiểu cầu khác, cần thận trọng khi sử dụng clopidogrel cho bệnh nhân có nguy cơ tăng xuất huyết do chấn thương, phẫu thuật hoặc các tình trạng bệnh lý khác và bệnh nhân đang

điều trị bằng ASA, heparin, các thuốc ức chế glycoprotein IIb/IIIa hoặc các thuốc chống viêm không steroid (NSAID) như các thuốc ức chế COX-2. Cần theo dõi chặt chẽ bất kỳ dấu hiệu xuất huyết nào như chảy máu kín, đặc biệt là trong những tuần điều trị đầu tiên và/hoặc sau các thủ thuật xâm lấn. Không nên sử dụng đồng thời clopidogrel cùng với các thuốc chống đông đường uống do có thể làm tăng nguy cơ xuất huyết.

Nếu bệnh nhân trải qua phẫu thuật chọn lọc và tạm thời có thể chưa cần sử dụng thuốc kháng tiểu cầu, nên ngừng dùng clopidogrel 7 ngày trước khi phẫu thuật. Bệnh nhân cần thông báo cho bác sĩ và nha sĩ về việc đang sử dụng clopidogrel trước khi tiến hành bất kỳ phẫu thuật nào hoặc trước khi sử dụng thêm bất kỳ thuốc nào khác. Clopidogrel kéo dài thời gian chảy máu và cần thận trọng khi sử dụng cho bệnh nhân bị tổn thương có nguy cơ xuất huyết (đặc biệt là xuất huyết tiêu hóa và xuất huyết nội nhãn).

Cần thông báo cho bệnh nhân biết rằng có thể cần nhiều thời gian hơn bình thường để ngừng chảy máu khi sử dụng clopidogrel (đơn độc hoặc phối hợp với ASA) và bệnh nhân cần thông báo bất kỳ tình trạng xuất huyết bất thường nào (về vị trí và thời gian) cho bác sĩ biết.

Ban xuất huyết giảm tiểu cầu đã được ghi nhận với tần suất rất hiếm gặp sau khi sử dụng clopidogrel, đôi khi sau phơi nhiễm thuốc trong thời gian ngắn. Tình trạng này biểu hiện bằng giảm tiểu cầu và thiếu máu tan máu vi mạch liên quan đến các biến chứng thần kinh, rối loạn chức năng thận hoặc sốt. Ban xuất huyết giảm tiểu cầu là tình trạng có thể gây tử vong cho bệnh nhân, cần được điều trị kịp thời, kể cả bằng biện pháp lọc huyết tương.

Do chưa có đủ dữ liệu, không được sử dụng clopidogrel trong vòng 7 ngày sau cơn đột quỵ do thiếu máu cục bộ.

Được di truyền: Theo dữ liệu từ y văn, bệnh nhân giảm chức năng CYP2C19 do di truyền có mức độ phơi nhiễm toàn thân với dạng chuyển hóa có hoạt tính của clopidogrel thấp hơn, đáp ứng kháng tiểu cầu yếu hơn và thông thường có tỷ lệ biến cố tim mạch sau nhồi máu cơ tim cao hơn so với những bệnh nhân có chức năng CYP2C19 bình thường.

Do clopidogrel được chuyển hóa thành dạng có hoạt tính nhờ CYP2C19, sử dụng các thuốc ức chế hoạt tính enzym này có thể làm giảm nồng độ của dạng chuyển hóa có hoạt tính của clopidogrel trong huyết tương, từ đó làm giảm hiệu quả điều trị. Không khuyến khích sử dụng đồng thời các thuốc ức chế CYP2C19 cùng với clopidogrel.

Mặc dù tác dụng ức chế CYP2C19 là khác nhau giữa các thuốc trong nhóm ức chế bơm proton, các nghiên cứu lâm sàng cho thấy nguy cơ xảy ra tương tác giữa clopidogrel với các thuốc này. Vì vậy, cần tránh sử dụng đồng thời các thuốc ức chế bơm proton cùng với clopidogrel trừ khi thực sự cần thiết. Chưa có bằng chứng cho thấy các thuốc làm giảm độ acid dạ dày như các thuốc chẹn H2 hoặc antacid ảnh hưởng đến hoạt tính kháng tiểu cầu của clopidogrel.

Chưa có đủ kinh nghiệm điều trị cho bệnh nhân suy thận. Do đó, cần thận trọng khi sử dụng clopidogrel cho những bệnh nhân này.

Chưa có đủ kinh nghiệm điều trị cho bệnh nhân mắc bệnh gan mức độ trung bình bị xuất huyết nội tạng. Do đó, cần thận trọng khi sử dụng clopidogrel cho những bệnh nhân này. Copedina có chứa lactose. Bệnh nhân mắc các bệnh di truyền hiếm gặp không dung nạp galactose, thiếu enzym Lapp lactase hoặc kém hấp thu glucose-galactose không nên sử dụng thuốc này.

Thuốc có chứa thành phần dầu thầu dầu hydrogen hóa có thể gây khó chịu ở dạ dày và tá

chảy.

TƯƠNG TÁC VỚI CÁC THUỐC KHÁC:

Các thuốc chống đông dùng theo đường uống: không khuyến cáo sử dụng clopidogrel cùng với các thuốc chống đông dùng theo đường uống do có thể làm tăng mức độ xuất huyết.

Các thuốc ức chế glycoprotein IIb/IIIa: cần thận trọng khi sử dụng clopidogrel cho bệnh nhân có nguy cơ tăng xuất huyết do chấn thương, phẫu thuật hoặc mắc các tình trạng bệnh lý khác đang dùng các thuốc ức chế glycoprotein IIb/IIIa.

Acid acetylsalicylic (ASA): ASA không làm thay đổi tác dụng ức chế kết tập tiểu cầu qua trung gian ADP của clopidogrel nhưng clopidogrel có thể ảnh hưởng đến tác dụng ức chế tiểu cầu qua trung gian collagen của ASA. Tuy nhiên, sử dụng đồng thời 500 mg ASA ngày 2 lần trong 1 ngày không làm tăng đáng kể thời gian xuất huyết ở bệnh nhân đang dùng clopidogrel. Tương tác dược lực học giữa clopidogrel với acid acetylsalicylic có thể xảy ra, làm tăng nguy cơ xuất huyết. Vì vậy, cần thận trọng khi sử dụng đồng thời hai thuốc này. Ở một số bệnh nhân, clopidogrel và ASA đã được sử dụng đồng thời trong thời gian lên tới 1 năm.

Heparin: trong một nghiên cứu lâm sàng trên người khỏe mạnh, sử dụng clopidogrel không đòi hỏi phải thay đổi liều heparin cũng như không ảnh hưởng đến tác dụng của heparin lên quá trình đông máu. Sử dụng đồng thời heparin không ảnh hưởng đến tác dụng ức chế kết tập tiểu cầu của clopidogrel. Tương tác dược lực học giữa clopidogrel với heparin có thể xảy ra, làm tăng nguy cơ xuất huyết. Vì vậy, cần thận trọng khi sử dụng đồng thời hai thuốc này.

Các thuốc gây tiêu huyết: độ an toàn của việc sử dụng đồng thời clopidogrel, các thuốc tiêu huyết đặc hiệu hoặc không đặc hiệu với fibrin và heparin đã được đánh giá trên bệnh nhân bị nhồi máu cơ tim cấp. Tỷ lệ xuất huyết có ý nghĩa lâm sàng là tương đương như khi sử dụng đồng thời các thuốc gây tiêu huyết và heparin cùng với ASA.

NSAID: trong một nghiên cứu lâm sàng tiến hành trên người tình nguyện khỏe mạnh, sử dụng đồng thời clopidogrel và naproxen làm tăng mất máu do xuất huyết tiêu hóa kín. Tuy nhiên, do chưa tiến hành các nghiên cứu về tương tác giữa clopidogrel với NSAID, hiện tại chưa rõ có nguy cơ xảy ra tương tác giữa clopidogrel với tất cả các NSAID hay không. Do đó, cần thận trọng khi sử dụng các NSAID như các thuốc ức chế COX-2 cùng với clopidogrel.

Các trường hợp sử dụng đồng thời khác:

Do clopidogrel được chuyển hóa thành dạng có hoạt tính một phần bởi CYP2C19, việc sử dụng các thuốc ức chế hoạt tính enzym này có thể làm giảm nồng độ của dạng có hoạt tính của clopidogrel và do đó giảm hiệu quả điều trị. Không khuyến cáo sử dụng đồng thời clopidogrel cùng với các thuốc ức chế CYP2C19.

Các thuốc ức chế CYP2C19 bao gồm omeprazol, esomeprazol, fluvoxamin, fluoxetin, moclobemid, voriconazol, fluconazol, ticlopidin, ciprofloxacin, cimetidin, carbamazepin, oxcarbazepin và chloramphenicol.

Các thuốc ức chế bơm proton:

Mặc dù tác dụng ức chế CYP2C19 là khác nhau giữa các thuốc trong nhóm ức chế bơm proton, các nghiên cứu lâm sàng cho thấy nguy cơ xảy ra tương tác giữa clopidogrel và với các thuốc này. Vì vậy, cần tránh sử dụng đồng thời các thuốc ức chế bơm proton cùng với clopidogrel trừ khi thực sự cần thiết. Chưa có bằng chứng cho thấy các thuốc làm giảm độ acid dạ dày như các thuốc chẹn H2 hoặc antacid ảnh hưởng đến hoạt tính kháng tiểu cầu của clopidogrel.

Một số nghiên cứu lâm sàng khác đã được tiến hành để đánh giá tương tác dược lực học và dược động học giữa clopidogrel với các thuốc sử dụng đồng thời. Không quan sát thấy tương

PFIZER LTD.
69 Piłsudski St.,
00-838 WARSZAWA
Poland

tác dược lực học có ý nghĩa lâm sàng khi sử dụng đồng thời clopidogrel cùng với atenolol, nifedipin hoặc cả atenolol và nifedipin. Ngoài ra, hoạt tính dược lực học của clopidogrel không bị ảnh hưởng đáng kể khi sử dụng cùng với phenobarbital, cimetidin hoặc oestrogen.

Được đồng học của digoxin hoặc theophyllin không bị thay đổi khi sử dụng đồng thời cùng với clopidogrel. Các antacid không làm thay đổi mức độ hấp thu clopidogrel.

Dữ liệu từ các nghiên cứu trên microsom gan người cho thấy dạng chuyển hóa acid carboxylic của clopidogrel có thể ức chế hoạt tính của cytochrom P450 2C9. Điều này có thể làm tăng nồng độ của các thuốc như phenytoin, tolbutamid và các NSAID là các thuốc được chuyển hóa bởi cytochrom P450 2C9. Dữ liệu thu được từ nghiên cứu CAPRIE cho thấy có thể sử dụng phenytoin và tolbutamid cùng với clopidogrel một cách an toàn.

Ngoài thông tin về các tương tác thuốc đã được trình bày ở trên, chưa tiến hành nghiên cứu về tương tác thuốc giữa clopidogrel với một số thuốc hay được sử dụng cho bệnh nhân mắc bệnh tắc nghẽn mạch máu. Tuy nhiên, những bệnh nhân tham gia vào các thử nghiệm lâm sàng với clopidogrel đã sử dụng đồng thời nhiều thuốc như thuốc lợi tiểu, thuốc chẹn beta, thuốc ức chế men chuyển angiotensin, thuốc đối kháng kênh calci, các thuốc làm hạ cholesterol, các thuốc giãn mạch vành, các thuốc điều trị đái tháo đường (như insulin), các thuốc chống động kinh, thuốc đối kháng GIIb/IIIa mà không có dấu hiệu gặp phải tương tác bất lợi trên lâm sàng.

SỬ DỤNG TRONG TRƯỜNG HỢP CÓ THAI VÀ CHO CON BÚ:

Do chưa có dữ liệu về việc sử dụng clopidogrel trong thai kỳ, không nên sử dụng clopidogrel cho phụ nữ có thai.

Các nghiên cứu trên động vật không phát hiện thấy tác dụng có hại trực tiếp hoặc gián tiếp nào của clopidogrel đối với quá trình mang thai, sự phát triển của phôi/thai trong hoặc sau khi sinh.

Chưa rõ clopidogrel có được tiết vào sữa mẹ hay không. Các nghiên cứu trên động vật cho thấy clopidogrel được tiết vào sữa. Để đảm bảo an toàn, phụ nữ cho con bú không nên tiếp tục sử dụng Copedina.

SỬ DỤNG CHO TRẺ EM:

Độ an toàn và hiệu quả của clopidogrel trên trẻ em và thiếu niên chưa được chứng minh.

TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN:

Độ an toàn của clopidogrel đã được đánh giá trên hơn 42.000 bệnh nhân tham gia vào các nghiên cứu lâm sàng, trong đó có 9.000 bệnh nhân được điều trị trong 1 năm hoặc kéo dài hơn. Các phản ứng bất lợi trên lâm sàng ghi nhận được trong các nghiên cứu CAPRIE, CURE, CLARITY và COMMIT được trình bày dưới đây. Nhìn chung, độ an toàn của clopidogrel 75 mg/ngày tương đương với ASA 325 mg/ngày trong nghiên cứu CAPRIE khi so sánh theo tuổi, giới tính và chủng tộc. Ngoài tác dụng bất lợi ghi nhận được trong các nghiên cứu lâm sàng, các phản ứng bất lợi còn được báo cáo tự phát.

Xuất huyết là phản ứng bất lợi hay gặp nhất đã được ghi nhận cả trong các nghiên cứu lâm sàng lẫn từ các báo cáo hậu mại, trong đó tình trạng này hay gặp nhất trong tháng đầu điều trị. Trong nghiên cứu CAPRIE, ở những bệnh nhân được điều trị bằng clopidogrel hoặc ASA, tỷ lệ xuất huyết tổng cộng là 9,3%. Tỷ lệ trường hợp xuất huyết nặng là 1,4% ở nhóm sử dụng clopidogrel và là 1,6% ở nhóm dùng ASA.

Trong nghiên cứu CURE, tỷ lệ biến cố xuất huyết nặng khi sử dụng clopidogrel+ASA không phụ thuộc vào liều ASA (< 100 mg: 2,6%; 100-200 mg: 3,5%; > 200 mg: 4,9%), tương tự như

khí sử dụng giả dược + ASA (< 100 mg: 2,0%; 100-200 mg: 2,3%; > 200 mg: 4,0%). Nguy cơ xuất huyết (đe dọa tính mạng, nặng, nhẹ, mức độ khác) giảm dần trong quá trình thử nghiệm: 0-1 tháng (clopidogrel: 9,6%; giả dược: 6,6%), 1-3 tháng (clopidogrel: 4,5%; giả dược: 2,3%), 3-6 tháng (clopidogrel: 3,8%; giả dược: 1,6%), 6-9 tháng (clopidogrel: 3,2%; giả dược: 1,5%); 9-12 tháng (clopidogrel: 1,9%; giả dược: 1,0%). Tỷ lệ xuất huyết nặng khi sử dụng clopidogrel + ASA trong vòng 7 ngày sau phẫu thuật bắc cầu động mạch vành ở bệnh nhân ngưng điều trị trên 5 ngày trước phẫu thuật không tăng quá mức (4,4% ở nhóm sử dụng clopidogrel+ASA so với 5,3% ở nhóm dùng giả dược + ASA). Ở bệnh nhân vẫn tiếp tục điều trị trong vòng 5 ngày sau khi tiến hành phẫu thuật bắc cầu động mạch vành, tỷ lệ biến cố xuất huyết là 9,6% ở nhóm sử dụng clopidogrel + ASA và 6,3% ở nhóm dùng giả dược + ASA.

Trong nghiên cứu CLARITY, tổng tỷ lệ xuất huyết tăng lên ở nhóm sử dụng clopidogrel+ASA (17,4%) so với nhóm dùng giả dược + ASA (12,9%). Tỷ lệ xuất huyết nặng là tương tự nhau giữa hai nhóm (lần lượt là 1,3% và 1,1% ở nhóm dùng clopidogrel + ASA và giả dược + ASA). Kết quả này phù hợp qua các phân nhóm bệnh nhân phân loại theo các đặc tính, loại thuốc tiêu huyết hoặc heparin.

Trong nghiên cứu COMMIT, tổng tỷ lệ biến cố xuất huyết nặng ngoài não hoặc xuất huyết liên quan đến não thấp và tương tự nhau giữa 2 nhóm nghiên cứu (lần lượt là 0,6% và 0,5% ở nhóm sử dụng clopidogrel + ASA và giả dược + ASA).

Các phản ứng bất lợi ghi nhận được trong các thử nghiệm lâm sàng hoặc từ các báo cáo tự phát được trình bày ở bảng sau. Tần suất của các phản ứng bất lợi này được quy ước như sau: hay gặp ($\geq 1/100$ đến $< 1/10$); ít gặp ($\geq 1/1.000$ đến $< 1/100$); hiếm gặp ($\geq 1/10.000$ to $< 1/1.000$); rất hiếm gặp ($< 1/10.000$). Trong mỗi nhóm cơ quan, các phản ứng bất lợi được sắp xếp theo thứ tự mức độ nghiêm trọng giảm dần.

Hệ cơ quan	Hay gặp	Ít gặp	Hiếm gặp	Rất hiếm gặp
Rối loạn máu và hệ bạch huyết		Giảm tiểu cầu, giảm bạch cầu, tăng bạch cầu ái toan	Giảm bạch cầu trung tính, kể cả giảm bạch cầu trung tính nặng	Ban xuất huyết giảm tiểu cầu, thiếu máu bất sản, giảm toàn thể huyết cầu, mất bạch cầu hạt, giảm tiểu cầu nặng, giảm bạch cầu hạt, thiếu máu
Rối loạn hệ miễn dịch				Bệnh huyết thanh, các phản ứng kiểu phản vệ
Rối loạn tâm thần				Áo giác, lú lẫn
Rối loạn hệ thần kinh		Xuất huyết nội sọ (một số ca tử vong đã được ghi nhận), đau đầu, dị cảm, choáng váng		Rối loạn vị giác
Rối loạn mắt		Xuất huyết tại mắt (kết mạc, nhãn cầu, võng		

POLFA Ltd.
69 Prosta St.
00-828 WARSAW
Poland

		mạc)		
Rối loạn tai và mê lộ			Chóng mặt	
Rối loạn mạch máu	Tụ máu			Xuất huyết nặng, xuất huyết vết thương phẫu thuật, viêm mạch máu, tụt huyết áp
Rối loạn hô hấp, ngực và trung thất	Chảy máu cam			Xuất huyết đường hô hấp (ho ra máu, xuất huyết phổi, co thắt phế quản, viêm phổi kẽ)
Rối loạn tiêu hóa	Xuất huyết tiêu hóa, ỉa chảy, đau bụng, khó tiêu	Loét dạ dày và tá tràng, viêm dạ dày, nôn, buồn nôn, táo bón, đầy hơi	Xuất huyết sau màng bụng	Xuất huyết dạ dày-ruột và sau màng bụng có thể gây tử vong, viêm tụy, viêm kết tràng (kể cả viêm kết tràng thể loét hoặc thể bạch cầu), viêm miệng
Rối loạn hệ gan - mật				Suy gan cấp, viêm gan, bất thường chức năng gan
Rối loạn da và mô mềm	Thâm tím	Phát ban, ngứa, xuất huyết (ban xuất huyết)		Viêm da bong nước (hoại tử thượng bì nhiễm độc, hội chứng Stevens Johnson, hồng ban da dạng), phù mạch, hồng ban, mày đay, eczema, liken phẳng
Rối loạn cơ xương và mô liên kết				Xuất huyết cơ-xương (chảy máu khớp), viêm khớp, đau khớp, đau cơ
Rối loạn thận và tiết niệu		Huyết niệu		Viêm cầu thận, tăng creatinin máu
Rối loạn toàn thân và tại vị trí sử dụng	Xuất huyết tại vị trí bị thương			Sốt
Xét nghiệm		Kéo dài thời gian chảy máu,		

Handwritten signature

WIPACIA Ltd.
69 Prosta St.
00-838 WARSAW
Poland

		giảm số lượng bạch cầu trung tính, giảm số lượng tiểu cầu		
--	--	--	--	--

QUÁ LIỀU VÀ CÁCH XỬ LÝ:

Quá liều clopidogrel có thể dẫn tới kéo dài thời gian chảy máu và các biến chứng xuất huyết. Cần áp dụng biện pháp xử trí thích hợp nếu bệnh nhân bị chảy máu.

Chưa có thuốc giải độc đặc biệt trong trường hợp quá liều clopidogrel. Nếu cần phải xử lý gấp tình trạng kéo dài thời gian chảy máu, truyền tiểu cầu có thể giúp đảo ngược tác dụng của clopidogrel.

ĐIỀU KIỆN BẢO QUẢN:

Bảo quản ở nhiệt độ dưới 30°C.
Đề xa tầm tay của trẻ em.

DẠNG BẢO CHẾ VÀ QUY CÁCH ĐÓNG GÓI:

Vì PA-nhôm-PVC/màng nhôm đựng trong hộp carton.
Hộp 2 vỉ x 14 viên.

TIÊU CHUẨN:

Nhà sản xuất.

HẠN DÙNG:

24 tháng kể từ ngày sản xuất.

NHÀ SẢN XUẤT:

Pharmaceutical Works Adamed Pharma Joint Stock Company
95-054 Ksawerów, Szkolna St. 33, Poland.



TUQ. CỤC TRƯỞNG
P. TRƯỞNG PHÒNG
Nguyễn Huy Hùng