https://trungtamthuoc.com/

HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG

Rx GODSAVES

Để xa tầm tay trẻ em
Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng
Thuốc này chỉ dùng theo đơn thuốc

THÀNH PHẦN:
Thành phần hoạt chất:
Clopidogrel (dưới dạng clopidogrel bisulfat) ..... 75 mg
Thành phần tá dược: Lactose, microcrystalline cellulose 101, tinh bột mỳ, PVP, colloidal silicon dioxyd, HPMC 6 cps, HPMC 15 cps, PEG 6000, ponceau 4R, titan dioxyd, talc vừa đủ 1 viên.

DẠNG BÀO CHẾ: Viên nén bao phim màu hồng, thành và cạnh viên lành lặn.

CHỈ ĐỊNH:
- *Phòng ngừa huyết khối do xơ vữa động mạch. Thuốc được dùng trong các trường hợp:*
  + Nhồi máu cơ tim (từ vài ngày cho tới dưới 35 ngày), đột quỵ thiếu máu cục bộ (từ 7 ngày cho tới dưới 6 tháng) hoặc bệnh lý động mạch ngoại biên.
  + Hội chứng mạch vành cấp:
    - Hội chứng mạch vành cấp không có ST chênh lên (đau thắt ngực không ổn định hoặc nhồi máu cơ tim không có sóng Q), bao gồm bệnh nhân đặt stent qua can thiệp mạch vành qua da, dùng kết hợp với acid acetylsalicylic (aspirin).
    - Nhồi máu cơ tim cấp có ST chênh lên, dùng kết hợp với aspirin cho bệnh nhân điều trị bằng thuốc tan huyết khối.
- *Phòng ngừa huyết khối do xơ vữa động mạch và thuyên tắc huyết khối cho bệnh nhân rung nhĩ:* Với bệnh nhân rung nhĩ có ít nhất một yếu tố nguy cơ xảy ra biến cố mạch máu, không thích hợp điều trị bằng thuốc kháng vitamin K, và bệnh nhân có nguy cơ chảy máu thấp, clopidogrel được chỉ định kết hợp với aspirin để phòng ngừa huyết khối do xơ vữa động mạch và thuyên tắc huyết khối, bao gồm đột quỵ.

CÁCH DÙNG, LIỀU DÙNG:
Cách dùng: Thuốc có thể được uống trong hoặc xa bữa ăn. Nên uống thuốc vào 1 giờ cố định trong ngày.
Liều lượng:
- Liều uống hàng ngày cho người lớn: 75 mg /lần/ngày (1 viên/lần/ngày).
- Với bệnh nhân bị hội chứng mạch vành cấp:

Scanned with CamScanner

https://trungtamthuoc.com/

+ Hội chứng mạch vành cấp không có ST chênh lên (đau thắt ngực không ổn định hoặc nhồi máu cơ tim không có sóng Q): Liều ban đầu 300 mg duy nhất trong ngày đầu tiên, sau đó tiếp tục dùng liều 75 mg/lần/ngày (kết hợp với aspirin 75 mg-325 mg/ngày).
  Do nguy cơ chảy máu, liều aspirin không nên vượt quá 100 mg.
+ Nhồi máu cơ tim cấp có ST chênh lên: Liều ban đầu 300 mg duy nhất trong ngày đầu tiên, sau đó tiếp tục dùng liều 75 mg/lần/ngày kết hợp với aspirin. Đối với bệnh nhân trên 75 tuổi, không dùng liều nạp 300 mg lúc bắt đầu điều trị.

- Với bệnh nhân rung nhĩ: dùng liều 75 mg/lần/ngày, kết hợp với aspirin 75-100 mg/ngày.

Trẻ em: Không nên sử dụng thuốc cho trẻ em do hiệu quả của thuốc trên đối tượng này chưa được thiết lập.

Bệnh nhân suy thận: Chưa có nhiều kinh ngiệm dùng clopidogrel ở bệnh nhân suy thận, do đó nên sử dụng thận trọng.

CHỐNG CHỈ ĐỊNH:

Dị ứng với clopidogrel hoặc bất kỳ thành phần nào của thuốc.

Suy gan nặng.

Người đang bị chảy máu (ví dụ loét dạ dày tá tràng, chảy máu nội sọ).

CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG KHI DÙNG THUỐC:

- Bệnh nhân suy giảm chức năng CYP2C19: Clopidogrel là một tiền chất, được chuyển hóa bởi CYP2C19 thành chất chuyển hóa có hoạt tính ức chế tiểu cầu. Quá trình chuyển hóa này có thể bị ảnh hưởng bởi sự biến đổi gen của CYP2C19 hoặc các thuốc ức chế CYP2C19, làm giảm tác dụng chống tiểu cầu của clopidogrel. Do đó tránh dùng đồng thời với các thuốc ức chế CYP2C19 và bệnh nhân chuyển hóa qua CYP2C19 kém.
- Nguy cơ chảy máu: Các thuốc nhóm thienopyridin, trong đó có clopidogrel làm tăng nguy cơ chảy máu. Thuốc ức chế kết tập tiểu cầu trong suốt đời sống của tiểu cầu (7-10 ngày). Do chất chuyển hóa có hoạt tính của clopidogrel có nửa đời thải trừ ngắn, nên có thể khôi phục lại khả năng cầm máu bằng cách truyền tiểu cầu.
- Ngừng dùng thuốc làm tăng nguy cơ tai biến tim mạch. Nếu phải tạm ngưng thuốc (để điều trị chảy máu hoặc phẫu thuật có nguy cơ lớn gây chảy máu), cần dùng lại sớm nhất khi có thể. Ngừng dùng thuốc 5 ngày trước khi phẫu thuật.
- Ban xuất huyết giảm tiểu cầu huyết khối (TTP), đôi khi gây tử vong, đã được báo cáo sau khi dùng clopidogrel. Triệu chứng đặc trưng là giảm tiểu cầu, thiếu máu tan máu vi mạch, rối loạn thần kinh, suy thận, sốt.
- Phản ứng chéo giữa các thuốc nhóm thienopyridin: Phản ứng quá mẫn bao gồm phát ban, phù mạch hoặc phản ứng huyết học đã được báo cáo trên bệnh nhân dùng clopidogrel, bao gồm cả bệnh nhân có tiền sử mẫn cảm hoặc phản ứng huyết học với các thienopyridin khác (như ticlopidin, prasugrel).
- Tá dược ponceau 4R trong thuốc có thể gây phản ứng dị ứng. Người bệnh có các bệnh lý di truyền hiếm gặp như không dung nạp galactose, không dung nạp lactose (thiếu enzym Lapp lactase), kém hấp thu glucose-galactose không nên dùng vì thuốc có chứa lactose.

Scanned with CamScanner

https://trungtamthuoc.com/

SỬ DỤNG THUỐC CHO PHỤ NỮ CÓ THAI VÀ CHO CON BÚ:

Phụ nữ có thai: Nghiên cứu trên động vật không thấy độc tính sinh sản. Chưa có dữ liệu nghiên cứu đầy đủ trên phụ nữ có thai. Do đó, chỉ nên dùng clopidogrel ở người mang thai khi thật cần thiết.

Phụ nữ cho con bú: Các nghiên cứu trên động vật cho thấy clopidogrel và chất chuyển hóa được bài tiết vào sữa. Tuy nhiên chưa có thông tin cho biết clopidogrel có bài tiết qua sữa mẹ hay không. Do đó cần cân nhắc việc ngừng cho con bú trong thời gian dùng clopidogrel hoặc ngừng thuốc tùy thuộc vào mức độ cần thiết phải dùng thuốc ở người mẹ đang cho con bú.

ẢNH HƯỞNG CỦA THUỐC LÊN KHẢ NĂNG LÁI XE, VẬN HÀNH MÁY MÓC:

Thuốc không gây ảnh hưởng tới khả năng lái xe và vận hành máy móc.

TƯƠNG TÁC, TƯƠNG KỴ:

- Các thuốc liên quan đến nguy cơ chảy máu như huốc chống đông đường uống, thuốc ức chế thụ thể Glycoprotein IIb / IIIa, aspirin, heparin, thuốc làm tan huyết khối, thuốc kháng viêm không steroid (NSAID), thuốc chống trầm cảm nhóm ức chế tái hấp thu serotonin chọn lọc (SSRI): dùng cùng clopidogrel có thể làm tăng nguy cơ chảy máu.
  Warfarin dùng đồng thời với clopidogrel có thể làm tăng cường độ chảy máu.
  Trong một nghiên cứu lâm sàng, dùng đồng thời clopidogrel và naproxen làm tăng xuất huyết tiêu hóa ẩn. Do đó, thận trọng khi dùng đồng thời clopidogrel với các thuốc NSAID bao gồm các thuốc ức chế Cox-2.
- Clopidogrel được chuyển hóa thành chất chuyển hóa có hoạt tính bởi CYP2C19. Sử dụng các thuốc ức chế CYP2C19 có thể dẫn đến giảm nồng độ chất chuyển hóa có hoạt tính, do đó giảm tác dụng của clopidogrel. Không nên dùng đồng thời với các thuốc ức chế CYP2C19 mạnh và trung bình như omeprazol, esomeprazol, fluvoxamin, fluoxetin, moclobemid, voriconazol, fluconazol, ticlopidin, carbamazepin, efavirenz.
- Thuốc ức chế bơm proton (PPI): Omeprazol, esomeprazol làm giảm nồng độ chất chuyển hóa có hoạt tính của clopidogrel, do đó làm giảm tác dụng ức chế kết tập tiểu cầu.
- Các thuốc chuyển hóa bởi CYP2C8: Chất chuyển hóa của clopidogrel ức chế CYP2C8 làm tăng nồng độ trong huyết tương của các thuốc chuyển hóa qua CYP2C8 như repaglinid, paclitaxel.

TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN:

Chảy máu là ADR thường gặp nhất khi sử dụng clopidogrel. Nguy cơ chảy máu phụ thuộc nhiều yếu tố, bao gồm cả những thuốc dùng kèm và tình trạng nhạy cảm của bệnh nhân.

Thường gặp (1/100 ≤ ADR <1/10):

Mạch máu: tụ máu.

Hô hấp, lồng ngực và trung thất: chảy máu mũi.

Tiêu hóa: chảy máu đường tiêu hóa, tiêu chảy, đau bụng, khó tiêu.

Da và các mô dưới da: bầm tím

Scanned with CamScanner

https://trungtamthuoc.com/

Khác: chảy máu

Ít gặp (1/1000 ≤ ADR < 1/100):

Máu và hệ bạch huyết: giảm tiểu cầu, giảm bạch cầu, tăng bạch cầu ưa acid.

Thần kinh: chảy máu nội sọ, nhức đầu, dị cảm, chóng mặt.

Mắt: chảy máu.

Tiêu hóa: loét dạ dày tá tràng, viêm dạ dày, nôn, buồn nôn, táo bón, đầy hơi.

Da và các mô dưới da: phát ban, ngứa, chảy máu (ban xuất huyết).

Tiết niệu: đái ra máu.

Xét nghiệm: thời gian chảy máu kéo dài, số lượng bạch cầu trung tính giảm, số lượng tiểu cầu giảm.

Hiếm gặp (1/10000 ≤ ADR <1/1000):

Máu và hệ bạch huyết: giảm bạch cầu nghiêm trọng.

Tai và mê đạo: chóng mặt.

Tiêu hóa: xuất huyết sau màng bụng.

Khác: nữ hóa tuyến vú.

Rất hiếm gặp (ADR <1/10000), tần suất chưa rõ:

Máu và hệ bạch huyết: ban xuất huyết giảm tiểu cầu huyết khối, thiếu máu bất sản, mất bạch cầu hạt, giảm tiểu cầu nặng, máu khó đông typ A, giảm bạch cầu hạt, thiếu máu

Tim mạch: hội chứng Kounis (đau thắt ngực do dị ứng, dị ứng gây nhồi máu cơ tim).

Miễn dịch: bệnh huyết thanh, phản ứng phản vệ, phản ứng quá mẫn chéo giữa các thienopyridin.

Tâm thần: ảo giác, lú lẫn.

Thần kinh: rối loạn vị giác.

Mạch máu: chảy máu nghiêm trọng, chảy máu vết thương phẫu thuật, viêm mạch, hạ huyết áp.

Hô hấp, lồng ngực và trung thất: chảy máu đường hô hấp (ho ra máu, xuất huyết phổi), co thắt phế quản, viêm phổi kẽ, viêm phổi tăng bạch cầu ưa acid.

Tiêu hóa: xuất huyết đường tiêu hóa và xuất huyết sau phúc mạc gây tử vong, viêm tụy, viêm đại tràng, viêm miệng.

Gan mật: suy gan cấp, viêm gan, xét nghiệm chức năng gan bất thường.

Da và các mô dưới da: viêm da bóng nước (hoại tử thượng bì nhiễm độc, hội chứng Stevens Johnson, hồng ban đa dạng, ngoại ban mụn mủ toàn thân cấp tính (AGEP), phù mạch, hội chứng quá mẫn do thuốc, hội chứng phát ban do thuốc với tăng bạch cầu ưa acid và những triệu chứng toàn thân (DRESS), hồng ban nổi mẩn hoặc tróc vảy, nổi mề đay, chàm , liken phẳng.

Cơ xương và mô liên kết: chảy máu trong khớp, viêm khớp, đau khớp, đau cơ.

Tiết niệu: viêm cầu thận, tăng creatinin máu.

Khác: sốt.

QUÁ LIỀU VÀ CÁCH XỬ TRÍ:

Triệu chứng: Dùng quá liều clopidogrel có thể gây kéo dài thời gian chảy máu và dẫn đến biến chứng xuất huyết.

Xử trí: Không có thuốc giải độc đặc hiệu. Truyền tiểu cầu để đối kháng tác dụng dược lý của clopidogrel.

Scanned with CamScanner

https://trungtamthuoc.com/

ĐẶC TÍNH DƯỢC LỰC HỌC:

Nhóm dược lý: Thuốc ức chế kết tập tiểu cầu. Mã ATC: B01AC04

Clopidogrel là một tiền chất, một trong những chất chuyển hóa của nó có tác dụng ức chế kết tập tiểu cầu. Clopidogrel phải được các men CYP450 chuyển hóa để tạo thành chất chuyển hóa có hoạt tính ức chế kết tập tiểu cầu. Chất chuyển hóa có hoạt tính của clopidogrel ức chế chọn lọc sự gắn kết của adenosin diphosphat (ADP) với thụ thể $P2Y_{12}$ 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. Vì sự gắn kết là không thuận nghịch, nên những tiểu cầu này bị ảnh hưởng trong cả quãng đời còn lại của chúng (khoảng 7-10 ngày) và sự hồi phục chức năng tiểu cầu bình thường diễn ra ở một tốc độ phù hợp với sự chu chuyển tiểu cầu. Sự kết tập tiểu cầu do các chất chủ vận không phải ADP gây ra cũng bị ức chế bởi tác dụng chẹn 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 men CYP450, mà một số trong đó có tính đa hình hoặc là đối tượng bị ức chế bởi các thuốc khác, nên không phải bệnh nhân nào cũng có sự ức chế tiểu cầu thỏa đáng. Những liều clopidogrel 75 mg/ngày lặp lại nhiều lần gây nên sự ức chế rõ rệt đối với sự kết tập tiểu cầu do ADP gây ra từ ngày đầu tiên; tác dụng này tăng dần và đạt trạng thái ổn định trong khoảng từ ngày 3 đến ngày 7. Ở trạng thái ổn định, mức ức chế trung bình được nhận thấy với liều 75 mg/ngày vào khoảng 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:

Hấp thu

Sau các liều uống duy nhất và lặp lại 75 mg/ngày, clopidogrel được hấp thu nhanh. Nồng độ đỉnh trung bình trong huyết tương của clopidogrel không biến đổi (khoảng 2,5 ng/ml sau khi uống một liều 75 mg) đạt được khoảng 45 phút sau khi uống. Tỉ lệ hấp thu ít nhất 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 thuận nghịch *in vitro* với protein huyết tương người (theo tỉ lệ tương ứng là 98% và 94%). Sự kết gắn không bão hòa *in vitro* xảy ra với một phổ nồng độ rộng.

Chuyển hóa

Clopidogrel được chuyển hóa ở gan. *In vitro* và *in vivo*, clopidogrel được chuyển hóa theo hai con đường chuyển hóa chính: một đường qua trung gian các esterase dẫn đến sự thủy phân thành dẫn chất acid carboxylic không có hoạt tính (85% lượng chất chuyển hóa trong máu), và một đường qua trung gian nhiều cytochrom 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 chủ yếu qua trung gian CYP2C19 và một số enzym CYP khác bao gồm CYP3A4, CYP1A2 và CYP2B6. Chất chuyển hóa thiol có hoạt tính, đã được phân lập *in vitro*, gắn kết nhanh chóng và không thuận nghịch với các thụ thể tiểu cầu, qua đó ức chế sự kết tập tiểu cầu.

Scanned with CamScanner

https://trungtamthuoc.com/

Thải trừ

Trên người, sau khi uống một liều clopidogrel được đánh dấu với ^{14}C, khoảng 50% 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 75 mg, clopidogrel có thời gian bán hủy 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 lặp lại.

Dược di truyền học

CYP2C19 tham gia vào tạo cả chất chuyển hóa có hoạt tính và chất chuyển hóa trung gian 2-oxo-clopidogrel. Dược động học và tác dụng kháng tiểu cầu của chất chuyển hóa có hoạt tính của clopidogrel khác nhau thùy thuộc vào kiểu gen của CYP2C19. Alen CYP2C19*1 tương ứng với chức năng chuyển hóa đầy đủ, trong khi đó alen CYP2C19*2 và CYP2C19*3 không có chức năng. Đa số người có chuyển hóa CYP2C19 kém da trắng (85%) và châu Á (99%) có alen giảm chức năng CYP2C19*2 và CYP2C19*3. Các alen khác liên quan đến chuyển hóa kém ít gặp hơn bao gồm CYP2C19*4, *5, *6, *7, *8. Tỷ lệ người mang gen chuyển hóa CYP2C19 kém khoảng 2% người da trắng, 4% người da đen, 14% người Trung Quốc. Ở người chuyển hóa kém, nồng độ chất chuyển hóa có hoạt tính và tác dụng ức chế kết tập tiểu cầu giảm.

Suy thận

Sau những liều clopidogrel lặp lại 75 mg/ngày trên người suy thận nặng (độ thanh thải creatinin từ 5-15 ml/phút), tác dụng ức chế kết tập tiểu cầu thấp hơn (25%) so với người khỏe mạnh, tuy nhiên, sự kéo dài thời gian chảy máu tương tự như đã thấy trên người khỏe mạnh được dùng clopidogrel 75 mg/ngày. Ngoài ra, sự dung nạp lâm sàng trên tất cả bệnh nhân đều tốt.

Suy gan

Sau những liều clopidogrel lặp lại 75 mg/ngày trong 10 ngày ở bệnh nhân suy gan nặng, tác dụng ức chế kết tập tiểu cầu tương tự như trên người khỏe mạnh. Tác dụng kéo dài thời gian chảy máu trung bình cũng tương tự nhau giữa hai nhóm.

Chủng tộc

Tỉ lệ những người mang alen CYP2C19 gây nên sự chuyển hóa CYP2C19 trung bình và kém phụ thuộc vào chủng tộc. Trong y văn, chỉ có những số liệu hạn chế trên các quần thể người châu Á để đánh giá ảnh hưởng lâm sàng của kiểu gen của CYP này trên các tai biến trên lâm sàng.

QUY CÁCH ĐÓNG GÓI: Hộp 1 vỉ x 10 viên, Hộp 3 vỉ x 10 viên.

ĐIỀU KIỆN BẢO QUẢN: Nơi khô, nhiệt độ không quá 30°C. Tránh ánh sáng.

HẠN DÙNG: 24 tháng kể từ ngày sản xuất.

TIÊU CHUẨN CHẤT LƯỢNG: TCCS

Cơ sở sản xuất: Công ty Cổ phần liên doanh dược phẩm Éloge France Việt Nam

Địa chỉ: Khu công nghiệp Quế Võ, xã Phương Liễu, huyện Quế Võ, Bắc Ninh

Điện thoại: 0222.3617.888 Fax : 0222.3617.789

Scanned with CamScanner