

Nước này chỉ dùng theo đơn thuốc

Để xa tầm tay trẻ em

Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng

THÀNH PHẦN CÔNG THỨC THUỐC: Mỗi viên nén bao phim chứa: 75 mg

Thành phần hoạt chất: Clopidogrel (dưới dạng clopidogrel bisulfate) và cellulose vi tinh thể PH

Thành phần tá dược: Lactose monohydrat, tinh bột tiền hồ hóa, cellulose vi tinh thể PH

102, croscarmellose natri, magnesi stearat, opadry II white.

DẠNG BẢO CHẾ:

Viên nén bao phim, hình tròn, màu trắng hay trắng ngà, hai mặt trơn, lồi.

CHỈ ĐỊNH:

Phòng ngừa các biến cố thuyên tắc huyết khối động mạch.

Những bệnh nhân trưởng thành 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 lý động mạch ngoại biên đã thành lập.

Những bệnh nhân trưởng thành 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 các bệnh nhân có đặt giá đỡ mạch vành (stent) trong quá trình can thiệp động mạch vành qua da, dùng kết hợp với aspirin (acid acetylsalicylic – ASA).
- Nhồi máu cơ tim cấp tính có đoạn ST chênh lên dùng kết hợp với aspirin (ASA) ở bệnh nhân được điều trị nội khoa và điều trị bằng thuốc tan huyết khối.

Phòng ngừa các biến cố thuyên tắc huyết khối và huyết khối do xơ vữa trong rung nhĩ

Những bệnh nhân trưởng thành bị rung nhĩ có ít nhất một yếu tố nguy cơ biến cố tim mạch, không phù hợp với điều trị bằng thuốc kháng vitamin K (VKA) và những người có nguy cơ chảy máu thấp, clopidogrel được chỉ định kết hợp với aspirin (ASA) để phòng ngừa các biến cố thuyên tắc huyết khối và huyết khối do xơ vữa, bao gồm cả đột quỵ.

CÁCH DÙNG, LIỀU DÙNG:

Cách dùng: Dùng đường uống, không phụ thuộc vào bữa ăn.

Liều dùng:

• Người trưởng thành và người già:

Sử dụng liều đơn 75 mg clopidogrel mỗi ngày.

Ở 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 tấn công 300 mg dùng một lần duy nhất và sau đó tiếp tục với liều 75 mg x 1 lần/ngày (kết hợp với aspirin 75-325 mg/ngày). Do liều aspirin càng cao thì nguy cơ xuất huyết càng cao, khuyến cáo không dùng aspirin với liều cao hơn 100 mg. Thời gian điều trị tối ưu chưa được xác định chính thức. Dữ liệu thử nghiệm lâm sàng hỗ trợ việc dùng 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 bắt đầu điều trị bằng clopidogrel với liều tấn công 300 mg kết hợp với ASA và có hoặc không có tác nhân gây tan sợi huyết, tiếp theo dùng liều đơn 75 mg/ngày. Ở bệnh nhân trên 75 tuổi không dùng liều tấn công lúc khởi đầu điều trị. Liều pháp kết hợp nên được khởi đầu càng sớm càng tốt sau khi bắt đầu có triệu chứng và tiếp tục duy trì đến ít nhất 4 tuần. Lợi ích của sự kết hợp giữa clopidogrel với ASA dùng sau 4 tuần chưa được nghiên cứu.

Ở bệnh nhân bị rung nhĩ, clopidogrel được khuyến dùng với liều đơn 75 mg/ngày. Nên khởi đầu và tiếp tục phối hợp với ASA (75-100 mg/ngày).

- Trẻ em: Không nên dùng clopidogrel ở trẻ em vì các lo ngại về hiệu quả của thuốc.
- Suy thận: Kinh nghiệm điều trị còn hạn chế ở bệnh nhân suy thận.
- Suy gan: Kinh nghiệm điều trị còn hạn chế ở những bệnh nhân bị bệnh gan trung bình có thể có các tạng xuất huyết.

Không được ngừng điều trị trừ khi bác sĩ yêu cầu. Liên hệ với bác sĩ hoặc dược sĩ trước khi ngừng thuốc.

Nếu bệnh nhân quên dùng thuốc:

- Trong vòng 12 giờ so với giờ thường uống: bệnh nhân nên uống ngay liều đã quên và dùng liều tiếp theo như bình thường.
- Lâu hơn 12 giờ: bệnh nhân nên uống liều tiếp theo vào đúng thời gian thường uống và không uống liều gấp đôi để bù cho liều đã quên.

CHỐNG CHỈ ĐỊNH:

- Mẫn cảm với bất kỳ thành phần nào của thuốc.
- Suy gan nặng.
- Chảy máu bệnh lý hoạt động như loét dạ dày tá tràng hoặc xuất huyết nội sọ.

CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG KHI DÙNG THUỐC:

Các rối loạn về chảy máu và huyết học

Do nguy cơ xuất huyết và 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 phải tiến hành xét nghiệm công thức máu và/hoặc các xét nghiệm thích hợp khác. Giống như các thuốc kháng tiểu cầu khác, nên dùng clopidogrel thận trọng ở những bệnh nhân có nguy cơ bị xuất huyết như chấn thương, phẫu thuật hay các trạng thái bệnh lý khác và ở những bệnh nhân đang dùng ASA, heparin, các chất ức chế glycoprotein IIb/IIIa hay các thuốc kháng viêm không steroid bao gồm các chất ức chế COX-2, hoặc các chất ức chế tái hấp thu serotonin có chọn lọc và các thuốc khác có liên quan đến nguy cơ chảy máu như pentoxifyllin. Bệnh nhân nên được theo dõi một cách cẩn thận bất kỳ dấu hiệu xuất huyết nào bao gồm xuất huyết ẩn, đặc biệt là trong những 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 thuốc chống đông đường uống do kết hợp này có thể làm tăng cường độ xuất huyết.

Nếu bệnh nhân được lên chương trình phẫu thuật và tạm thời không cần đến hiệu quả kháng kết tập tiểu cầu, nên ngưng dùng clopidogrel 7 ngày trước phẫu thuật. Người bệnh nên thông báo cho bác sĩ và nha sĩ biết là đang dùng clopidogrel trước khi hẹn lịch phẫu thuật và trước khi dùng loại thuốc mới nào. Clopidogrel làm kéo dài thời gian chảy máu và nên dùng thận trọng ở những bệnh nhân có tổn thương có xu hướng xuất huyết (đặc biệt là xuất huyết dạ dày-ruột và xuất huyết nội nhãn).

Nên cho bệnh nhân biết là khi dùng clopidogrel (đơn độc hay kết hợp với ASA) phải mất thời gian lâu hơn bình thường để cầm máu, và nên thông báo cho bác sĩ bất kỳ chảy máu bất thường nào (vị trí hoặc khoảng thời gian).

Ban xuất huyết giảm tiểu cầu huyết khối

Ban xuất huyết giảm tiểu cầu huyết khối đã được báo cáo rất hiếm gặp sau khi sử dụng clopidogrel, đôi khi chỉ sau một thời gian ngắn dùng thuốc. Hiện tượng này được biểu hiện bởi chứng giảm số lượng tiểu cầu và thiếu máu tán huyết hồng cầu nhỏ đi kèm với hoặc là các biểu hiện về thần kinh, 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.

Chứng rối loạn đông máu mắc phải

Chứng rối loạn đông máu mắc phải đã được báo cáo sau khi sử dụng clopidogrel. Trong trường hợp thời gian thromboplastin từng phần hoạt hóa (aPTT) kéo dài đơn độc có hoặc không có chảy máu, thì nên xem xét chứng rối loạn đông máu mắc phải. Những bệnh nhân đã chẩn đoán xác nhận chứng rối loạn đông máu mắc phải cần được điều trị bởi các chuyên gia và nên ngưng sử dụng clopidogrel.

Đột quỵ do thiếu máu cục bộ gần đây

Do thiếu dữ liệu, clopidogrel không khuyến cáo sử dụng trong 7 ngày đầu sau đột quỵ do thiếu máu cục bộ cấp tính.

Cytochrom P450 2C19 (CYP2C19)

Được di truyền học: Ở những bệnh nhân mang gen chuyển hóa thuốc qua CYP2C19 kém, clopidogrel ở liều khuyến cáo hình thành ít chất chuyển hóa có hoạt tính hơn và có tác dụng lên chức năng tiểu cầu ít hơn. Có sẵn các xét nghiệm để xác định kiểu gen CYP2C19 của bệnh nhân.

Vì clopidogrel được chuyển hóa thành chất chuyển hóa có hoạt tính một phần bởi CYP2C19 nên việc sử dụng các thuốc ức chế hoạt tính của enzym này sẽ làm giảm lượng chất chuyển hóa có hoạt tính của clopidogrel. Sự liên quan lâm sàng của sự tương tác này là không chắc chắn. Vì thận trọng, không khuyến khích sử dụng đồng thời với các thuốc ức chế CYP2C19 mạnh hoặc trung bình.

Chất nền CYP2C8

Cần thận trọng ở bệnh nhân điều trị đồng thời clopidogrel và các chất nền CYP2C8.

Phản ứng chéo giữa các thuốc nhóm thienopyridin: Bệnh nhân cần được đánh giá về tiền sử quá mẫn với các nhóm thuốc thienopyridin (như clopidogrel, ticlopidin, prasugrel) do phản ứng chéo giữa các thuốc nhóm thienopyridin đã được báo cáo. Các thuốc nhóm thienopyridin có thể gây phản ứng dị ứng nhẹ đến nặng như phát ban, phù mạch, hoặc các phản ứng huyết học như giảm tiểu cầu và giảm bạch cầu trung tính. Bệnh nhân đã phát triển phản ứng dị ứng trước đó và/hoặc phản ứng huyết học với một thuốc nhóm thienopyridin thì có thể tăng nguy cơ phát triển phản ứng tương tự hoặc phản ứng khác với một thuốc nhóm thienopyridin khác. Nên theo dõi các dấu hiệu quá mẫn ở những bệnh nhân được biết có dị ứng với thuốc nhóm thienopyridin.

Suy thận: Kinh nghiệm điều trị clopidogrel ở những bệnh nhân suy thận còn hạn chế. Do đó, nên thận trọng khi dùng clopidogrel cho những bệnh nhân này.

Suy gan: Kinh nghiệm điều trị còn hạn chế ở những bệnh nhân bệnh gan trung bình những người có thể có tạng xuất huyết. Do đó, nên thận trọng khi dùng clopidogrel cho những bệnh nhân này.

Thuốc này có chứa: Lactose. Bệnh nhân có vấn đề về di truyền hiếm gặp không dung nạp galactose, thiếu hụt Lapp lactase hoặc kém hấp thu glucose-galactose không nên dùng thuốc này.

KHẢ NĂNG SINH SẢN, PHỤ NỮ MANG THAI VÀ CHO CON BÚ

Phụ nữ mang thai: Chưa có dữ liệu lâm sàng về việc dùng clopidogrel trong thời kỳ mang thai, do đó, không nên dùng clopidogrel trong thời kỳ mang thai như một biện pháp phòng ngừa.

Các nghiên cứu trên động vật không cho thấy những tác hại trực tiếp hoặc gián tiếp đối với thai kỳ, sự phát triển của phôi thai/thai nhi, quá trình sinh đẻ hoặc sự phát triển sau sinh.

Phụ nữ cho con bú: Chưa rõ liệu clopidogrel có bài tiết vào sữa mẹ hay không. Các nghiên cứu trên động vật đã cho thấy clopidogrel bài tiết vào sữa mẹ. Như một biện pháp phòng ngừa, không nên tiếp tục cho con bú khi đang điều trị với Infartan.

Khả năng sinh sản: Trong các nghiên cứu trên động vật cho thấy clopidogrel không thay đổi khả năng sinh sản.

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

Clopidogrel không có hoặc không ảnh hưởng đáng kể đến khả năng lái xe, vận hành máy.

TƯƠNG TÁC, TƯƠNG KỲ CỦA THUỐC:

Tương tác thuốc:

- **Các thuốc có liên quan đến nguy cơ xuất huyết:** tăng nguy cơ bị xuất huyết do có thể có tác dụng hiệp lực. Nên thận trọng khi sử dụng đồng thời các thuốc liên quan đến nguy cơ xuất huyết.

- **Thuốc chống đông đường uống:** không khuyến cáo dùng đồng thời clopidogrel với các thuốc chống đông đường uống do có thể làm tăng cường độ xuất huyết. Mặc dù dùng liều 75mg/ngày không làm thay đổi được động học của S-Warfarin hoặc INR ở bệnh nhân điều trị lâu dài với warfarin, sử dụng chung clopidogrel với warfarin làm tăng nguy cơ chảy máu do tác dụng độc lập trên cầm máu.

- **Chất ức chế glycoprotein IIb/IIIa:** thận trọng khi sử dụng clopidogrel ở những bệnh nhân dùng đồng thời chất ức chế glycoprotein IIb/IIIa.

- **Acetylsalicylic acid (ASA):** ASA không làm thay đổi sự ức chế kết tập tiểu cầu do ADP qua trung gian clopidogrel nhưng clopidogrel làm gia tăng hiệu quả của ASA trên sự kết tập tiểu cầu do collagen. Tuy nhiên, dùng đồng thời 500 mg ASA 2 lần/ngày trong 1 ngày không làm gia tăng đáng kể việc kéo dài thời gian chảy máu do dùng clopidogrel. Tương tác dược lực học giữa clopidogrel và ASA có thể xảy ra, làm tăng nguy cơ xuất huyết. Do đó, cần thận trọng khi phối hợp. Tuy nhiên, có thể sử dụng chung clopidogrel và ASA lên đến một năm.

- **Heparin:** trong một nghiên cứu lâm sàng ở những người khỏe mạnh, clopidogrel không đòi hỏi phải thay đổi liều dùng của heparin hoặc làm thay đổi tác dụng đông máu của heparin. Việc dùng đồng thời với heparin không ảnh hưởng đến sự ức chế kết tập tiểu cầu do clopidogrel. Tương tác dược lực học giữa clopidogrel và heparin là có thể xảy ra, làm tăng nguy cơ xuất huyết. Vì thế cần thận trọng khi phối hợp.

- **Thuốc tan huyết khối:** tính an toàn khi dùng phối hợp clopidogrel, các thuốc tan huyết khối fibrinolytic non-fibrin đặc hiệu và heparin đã được đánh giá ở những bệnh nhân bị nhồi máu cơ tim cấp tính. Tỷ lệ xuất huyết có ý nghĩa lâm sàng là tương tự như quan sát được khi dùng thuốc tan huyết khối và heparin kết hợp với ASA.

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

- **Chất ức chế tái hấp thu serotonin có chọn lọc (SSRIs):** SSRIs ảnh hưởng hoạt hóa tiểu cầu và gia tăng nguy cơ xuất huyết, nên thận trọng khi dùng đồng thời clopidogrel với SSRIs.

- **Liệu pháp kháng đông tĩnh:** do clopidogrel được chuyển hóa thành các chất chuyển hóa có hoạt tính một phần bởi enzym CYP2C19, sử dụng các thuốc ức chế hoạt tính của enzym này có thể dẫn đến làm giảm nồng độ của các chất chuyển hóa có hoạt tính của clopidogrel.

Liên quan lâm sàng của tương tác này là không chắc chắn. Như một biện pháp thận trọng, không khuyến khích sử dụng chung với các chất ức chế CYP2C19 mạnh hoặc trung bình. Các chất ức chế enzym CYP2C19 mạnh hoặc trung bình bao gồm omeprazol và esomeprazol, fluvoxamin, fluoxetine, moclobemid, voriconazol, fluconazol, ticlopidin, carbamazepin và efavirenz.

Thuốc ức chế bơm proton (PPI):

Dữ liệu không nhất quán về những ảnh hưởng lâm sàng của tương tác dược động học/dược lực học trong các biến cố tìm mạch chính đã được báo cáo từ cả nghiên cứu quan sát và nghiên cứu lâm sàng. Để phòng ngừa, không nên sử dụng với omeprazol hoặc esomeprazol đồng thời.

Quan sát thấy có ít sự suy giảm rõ các chất chuyển hóa với việc sử dụng pantoprazol hoặc lansoprazol.

Nồng độ trong huyết tương của chất chuyển hóa có hoạt tính giảm 20% (liều tấn công) và giảm 14% (liều duy trì) trong thời gian điều trị đồng thời với pantoprazol 80 mg x 1 lần/ngày. Điều này có liên quan đến việc giảm mức ức chế trung bình sự kết tập tiểu cầu lần lượt là 15% và 11%. Những kết quả này chỉ ra rằng clopidogrel có thể được dùng với pantoprazol. Chưa có bằng chứng nào cho thấy các thuốc khác làm giảm acid dạ dày như chất chẹn H₂ hoặc các thuốc kháng acid có liên quan đến hoạt tính kháng tiểu cầu của clopidogrel.

Các thuốc khác: không có tương tác có ý nghĩa lâm sàng về mặt dược lực học khi dùng clopidogrel đồng thời với atenolol, nifedipin hoặc với cả hai. Hơn nữa, hoạt tính dược lực học của clopidogrel không bị ảnh hưởng nhiều khi dùng đồng thời với phenobarbital hoặc estrogen. Dược động học của digoxin hoặc theophyllin không bị thay đổi khi dùng đồng thời với clopidogrel. Thuốc kháng acid không làm thay đổi mức độ hấp thu của clopidogrel. Phenytoin và tolbutamid được chuyển hóa bởi enzym CYP2C19 có thể được kết hợp an toàn với clopidogrel.

Các thuốc là cơ chất CYP2C8: clopidogrel làm tăng nồng độ repaglinid ở những người tình nguyện khỏe mạnh. Các nghiên cứu *in vitro* cho thấy sự gia tăng nồng độ repaglinid là do ức chế CYP2C8 bởi chất chuyển hóa glucuronid của clopidogrel. Do nguy cơ tăng nồng độ trong huyết tương, nên thận trọng khi dùng chung clopidogrel và các thuốc chủ yếu được chuyển hóa bởi CYP2C8 (ví dụ, repaglinid, paclitaxel).

Ngoài các thông tin tương tác thuốc đặc hiệu được mô tả ở trên, chưa có nghiên cứu tương tác clopidogrel và một số thuốc dùng chung cho bệnh nhân bị bệnh huyết khối động mạch. Tuy nhiên, bệnh nhân tham gia vào các thử nghiệm lâm sàng với clopidogrel đã dùng đồng thời với một số thuốc bao gồm thuốc lợi tiểu, thuốc chẹn beta, ức chế ACE, chất đối kháng calci, thuốc hạ cholesterol, thuốc làm giãn mạch vành, thuốc trị đái tháo đường (kể cả insulin), thuốc chống động kinh và các thuốc đối kháng GPIIb/IIIa không có bằng chứng về tương tác bất lợi có ý nghĩa lâm sàng.

Tương kỵ thuốc: Do không có các nghiên cứu về tính tương kỵ của thuốc, không trộn lẫn thuốc này với các thuốc khác.

TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN CỦA THUỐC:

Thông báo cho bác sĩ ngay nếu bệnh nhân bị:

- Sốt, dấu hiệu nhiễm trùng hoặc cực kỳ mệt mỏi. Điều này có thể là do sự giảm miễn dịch của một số tế bào máu.
- Các dấu hiệu của các vấn đề về gan như vàng da và/hoặc mắt (bệnh vàng da), có hoặc không có kèm xuất huyết dưới da như các chấm đỏ và/hoặc lú lẫn.
- Sưng trong miệng hoặc rối loạn ở da như phát ban và ngứa, rộp da. Đây có thể là những dấu hiệu của một phản ứng dị ứng.

Phản ứng phụ thường gặp nhất với Infartan là chảy máu: Chảy máu có thể xảy ra như xuất huyết trong dạ dày hoặc ruột, bầm tím, máu tụ (chảy máu bất thường hoặc thâm tím dưới da), chảy máu mũi, máu trong nước tiểu. Trong một số ít trường hợp, chảy máu trong mắt, bên trong đầu, phổi hoặc khớp cũng đã được báo cáo.

Nếu bệnh nhân từng bị kéo dài thời gian chảy máu khi sử dụng Infartan: Nếu bệnh nhân bị vết cắt đứt hay bị thương, có thể mất nhiều thời gian hơn thông thường để cầm máu. Điều này có liên quan đến cách thức hoạt động của thuốc bệnh nhân sử dụng vì nó ngăn cản hình thành cục máu đông. Đối với các vết cắt hay vết thương nhỏ như vết cắt tay gậy ra, cạo râu, thường thì không đáng lo. Tuy nhiên, nếu bệnh nhân lo lắng về tình trạng chảy máu của mình, nên liên hệ ngay với bác sĩ.

Tóm tắt các phản ứng có hại theo tần suất và hệ cơ quan: Tần suất của các tác dụng phụ được xác định theo các quy ước sau: Thường gặp (1/100 ≤ ADR < 1/10); Ít gặp (1/1000 ≤ ADR < 1/100); hiếm gặp (1/10000 ≤ ADR < 1/1000); rất hiếm gặp (ADR < 1/10000), chưa biết (không thể ước tính từ dữ liệu có sẵn). Trong mỗi hệ cơ quan, phản ứng phụ được trình bày theo thứ tự mức độ nghiêm trọng giảm dần.

Rối loạn máu và hệ bạch huyết

- Ít gặp: Giảm tiểu cầu, giảm bạch cầu, tăng bạch cầu ái toan
- Hiếm gặp: Giảm bạch cầu trung tính, bao gồm giảm bạch cầu trung tính nặng
- Rất hiếm gặp: Ban xuất huyết giảm tiểu cầu huyết khối, thiếu máu không tái tạo, giảm toàn thể huyết cầu, mất bạch cầu hạt, giảm tiểu cầu nặng, rối loạn đông máu haemophilia A mắc phải, giảm bạch cầu hạt, thiếu máu.
- Rối loạn tim mạch:** Tần suất chưa biết: Hội chứng Kounis (đau thắt ngực do dị ứng/ nhồi máu cơ tim do dị ứng) trong trường hợp phản ứng quá mẫn do clopidogrel.
- Rối loạn hệ miễn dịch:** Tần suất chưa biết: Bệnh huyết thanh, các phản ứng phản vệ, phản ứng quá mẫn chéo giữa các thuốc nhóm thienopyridin (như ticlopidin, prasugrel).
- Rối loạn tâm thần:** Rất hiếm gặp: Ảo giác, nhầm lẫn
- Rối loạn hệ thần kinh**
- Ít gặp: Xuất huyết nội sọ (một số trường hợp tử vong đã được báo cáo), nhức đầu, dị cảm, chóng mặt.
- Rất hiếm gặp: Rối loạn vị giác, mất vị giác.

Rối loạn thị giác: Ít gặp: Xuất huyết ở mắt (kết mạc, nhãn cầu, võng mạc)

Rối loạn tai và tai trong: Hiếm gặp: Chóng mặt

Rối loạn mạch máu

- Thường gặp: Tụ huyết
- Rất hiếm gặp: Xuất huyết nghiêm trọng, xuất huyết của vết mổ, viêm mạch, hạ huyết áp
- Rối loạn hô hấp, lồng ngực, trung thất**
- Thường gặp: Chảy máu cam
- Rất hiếm gặp: Xuất huyết đường hô hấp (ho ra máu, xuất huyết phổi), co thắt phế quản, viêm phổi tăng bạch cầu ái toan.
- Rối loạn tiêu hóa:**
- Thường gặp: Xuất huyết tiêu hóa, tiêu chảy, đau bụng, khó tiêu
- Ít gặp: Loét dạ dày và tá tràng, viêm dạ dày, nôn, buồn nôn, táo bón, đầy hơi.
- Hiếm gặp: Xuất huyết sau phúc mạc
- Rất hiếm gặp: Xuất huyết tiêu hóa và sau phúc mạc với kết quả tử vong, viêm tụy, viêm đại tràng (bao gồm viêm đại tràng tăng tế bào lymphô hay loét đại tràng), viêm miệng.
- Rối loạn gan mật:** Rất hiếm gặp: Suy gan cấp, viêm gan, xét nghiệm chức năng gan bất thường.
- Rối loạn ở da và mô dưới da:** Thường gặp: Bầm tím

- Ít gặp: Phát ban, ngứa, xuất huyết da (ban xuất huyết)
- Rất hiếm gặp: Viêm da bong nước (hoại tử biểu bì nhiễm độc, hội chứng Stevens Johnson, hồng ban đa dạng, ngoại ban mụn mủ toàn thân cấp tính (AGEP)), hội chứng quá mẫn do thuốc, hội chứng phát ban do thuốc với tăng bạch cầu ái toan và những triệu chứng toàn thân (hội chứng DRESS), hồng ban nổi mẩn hoặc tróc vảy, nổi mề đay, chàm, liken phẳng.
- Rối loạn ngực và hệ sinh sản:** Hiếm gặp: Chứng vú to ở nam giới
- Rối loạn cơ xương, mô liên kết và xương:** Rất hiếm gặp: Xuất huyết ở cơ xương (xuất huyết trong khớp), viêm khớp, đau khớp, đau cơ.
- Rối loạn thận và tiết niệu:** Ít gặp: Huyết niệu. Rất hiếm gặp: Viêm cầu thận, tăng creatinin máu
- Toàn thân:** Thường gặp: Xuất huyết tại nơi tiêm. Rất hiếm gặp: Sốt
- Khác:** Ít gặp: Kéo dài thời gian chảy máu, giảm lượng bạch cầu trung tính, giảm lượng tiểu cầu

Thông báo ngay cho bác sĩ hoặc được sự hướng dẫn của nhân viên y tế khi sử dụng thuốc.

QUẢ LIỀU VÀ CÁCH XỬ TRÍ:

Quả liều clopidogrel có thể dẫn đến kéo dài thời gian chảy máu và những biến chứng chảy máu tiếp theo. Nên xem xét điều trị thích hợp nếu có chảy máu. Chưa có thuốc giải độc hoạt tính được lý của clopidogrel. Nếu cần phải nhanh chóng điều chỉnh hiện tượng kéo dài thời gian chảy máu, truyền tiểu cầu có thể làm mất tác dụng của clopidogrel.

ĐƯỢC LỰC HỌC:

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

Cơ chế tác động: Clopidogrel là một tiền thuốc, một trong những chất chuyển hóa của nó là chất ức chế sự kết tập tiểu cầu. Clopidogrel phải được chuyển hóa bởi các enzym CYP450 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 việc gắn adenodin diphosphat (ADP) với thụ thể P2Y₁₂ của nó ở tiểu cầu dẫn đến sự hoạt hóa của các trung gian ADP của phức hợp glycoprotein GPIIb/IIIa, do đó ức chế sự kết tập tiểu cầu. Do sự gắn kết không thể đảo ngược được, các tiểu cầu phơi nhiễm bị ảnh hưởng trong thời gian còn lại trong vòng đời của chúng (khoảng 7-10 ngày) và sự phục hồi chức năng tiểu cầu bình thường xảy ra với tỷ lệ không đổi với chu chuyển tiểu cầu. Kết tập tiểu cầu gây ra bởi các chất chủ vận khác ngoài ADP cũng bị ức chế bởi sự ngăn chặn sự khuếch đại hoạt hóa tiểu cầu bằng cách phóng thích ADP.

Vì chất chuyển hóa có hoạt tính được hình thành bởi các enzym CYP450, một số trong số đó là đa hình hoặc bị ức chế bởi các thuốc khác, không phải tất cả các bệnh nhân đều có sự ức chế tiểu cầu đầy đủ.

Tác dụng dược lực học: Liều 75 mg clopidogrel lặp lại mỗi ngày làm 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 vào giữa ngày 3 và ngày 7. Sau khi đạt mức ổn định, mức ức chế trung bình với liều 75 mg mỗi ngày là trong khoảng 40% và 60%. Sự kết tập tiểu cầu và thời gian chảy máu từ từ trở về giá trị cơ bản trong khoảng 5 ngày sau khi ngưng điều trị.

ĐƯỢC ĐỘNG HỌC:

Hấp thu: Sau khi dùng liều đơn và liều lặp lại 75 mg/ngày, clopidogrel được hấp thu nhanh chóng. Nồng độ đỉnh trung bình trong huyết tương của dạng clopidogrel không đổi (khoảng 2,2-2,5 ng/ml sau khi uống liều 75 mg) đạt được khoảng 45 phút sau khi dùng thuốc. Hấp thu tối thiểu là 50%, dựa trên sự thải trừ qua nước tiểu của các chất chuyển hóa clopidogrel.

Phân bố: Clopidogrel và chất chuyển hóa lưu hành chính (không hoạt tính) gắn kết thuận nghịch *in vitro* với các protein huyết tương ở người (tần suất là 98% và 94%). *In vitro*, sự gắn kết là không bão hòa trong 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 con đường chuyển hóa chính: một là được chuyển hóa bởi enzym esterase và dẫn đến sự thủy phân thành dẫn xuất acid carboxylic không hoạt tính (85% các chất chuyển hóa lưu hành) và hai là được chuyển hóa bởi nhiều cytochrom P450. Clopidogrel được chuyển hóa lần đầu thành chất chuyển hóa trung gian 2-oxo-clopidogrel. Sự chuyển hóa sau đó 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. Chất chuyển hóa có hoạt tính được hình thành chủ yếu bởi CYP2C19 với sự tham gia của nhiều enzym CYP khác, bao gồm CYP1A2, CYP2B6 và CYP3A4. Chất chuyển hóa thiol có hoạt tính đã được phân lập *in vitro*, gắn kết nhanh và không hồi phục với các thụ thể tiểu cầu, do đó ức chế sự kết tập tiểu cầu.

Nồng độ đỉnh (C_{max}) của chất chuyển hóa có hoạt tính khi dùng liều đơn tấn công clopidogrel 300 mg cao gấp đôi so với sau khi dùng 4 ngày liều duy trì 75 mg. Nồng độ đỉnh (C_{max}) đạt được sau khi dùng thuốc khoảng 30 đến 60 phút.

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

Đối tượng đặc biệt: Chưa rõ được động học của chất chuyển hóa có hoạt tính của clopidogrel ở các đối tượng đặc biệt này.

Suy thận: Sau khi dùng liều lặp lại 75 mg clopidogrel mỗi ngày ở bệnh nhân suy thận nặng (độ thanh thải creatinin từ 5-15 ml/phút) sự ức chế kết tập tiểu cầu do ADP thấp hơn (25%) so với những người khỏe mạnh, tuy nhiên thời gian chảy máu kéo dài tương tự như quan sát thấy ở người khỏe mạnh dùng 75 mg clopidogrel mỗi ngày. Ngoài ra, sự dung nạp thuốc lâm sàng tốt ở tất cả các 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 tự như quan sát thấy ở người khỏe mạnh. Sự kéo dài thời gian chảy máu tương bình tương tự nhau ở hai nhóm.

Chung tộc: Do tỷ lệ lưu hành của các alen CYP2C19 dẫn đến chuyển hóa CYP2C19 ở mức trung bình và khác nhau tùy theo chủng tộc. Từ y văn, dữ liệu trên dân số Châu Á còn hạn chế để đánh giá liên quan lâm sàng của kiểu gen của CYP này đối với các chỉ tiêu lâm sàng.

QUY CÁCH ĐÓNG GÓI:

Hộp 3 vỉ x 10 viên nén bao phim.

Hộp 4 vỉ x 7 viên nén bao phim.

Hộp 10 vỉ x 10 viên nén bao phim.

Hộp 20 vỉ x 10 viên nén bao phim.

ĐIỀU KIỆN BẢO QUẢN, HẠN DÙNG, TIÊU CHUẨN CHẤT LƯỢNG CỦA THUỐC:

ĐIỀU KIỆN BẢO QUẢN: HẠN DÙNG, TIÊU CHUẨN CHẤT LƯỢNG CỦA THUỐC:

Bảo quản: ở nhiệt độ dưới 30°C, nơi khô ráo, tránh ánh sáng.

Hạn dùng: 36 tháng kể từ ngày sản xuất. Không dùng thuốc khi quá hạn dùng.

Tiêu chuẩn chất lượng của thuốc: TCCS

TÊN, ĐỊA CHỈ CỦA CƠ SỞ SẢN XUẤT THUỐC:

CÔNG TY CỔ PHẦN DƯỢC PHẨM OPV

Công Nghiệp Biên Hòa II, Phường An Bình, Tp. Biên Hòa, Tỉnh

Số 27, Đường 3A, Khu Công Nghiệp

Đồng Nai.

ĐT: (0251) 3992999

Fax: (0251) 3892344.