

TN-27564

19/10/2

**BIVICLOPI 75**  
3 vỉ x 10 viên  
Box: 127 x 52 x 21mm  
Blister: 122 x 47 mm

**BỘ Y TẾ  
CỤC QUẢN LÝ DƯỢC  
ĐÃ PHÊ DUYỆT**  
Lần đầu: 05 / 7 / 2018

**BIVICLOPI 75**  
Clopidogrel (dưới dạng clopidogrel bisufat) 75 mg

**Rx. THUỐC BÁN THEO ĐƠN**

# BIVICLOPI 75

Clopidogrel (dưới dạng clopidogrel bisufat) 75 mg



**Thuốc uống**  
Hộp 3 vỉ x 10 viên nén bao phim

**THÀNH PHẦN:** Clopidogrel (dưới dạng clopidogrel bisufat) 75 mg và các tá dược vừa đủ 1 viên nén bao phim.  
**CHỈ ĐỊNH, CÁCH DÙNG, CHỐNG CHỈ ĐỊNH VÀ CÁC THÔNG TIN KHÁC:**  
Đọc tờ hướng dẫn sử dụng thuốc.  
**BẢO QUẢN:** Nhiệt độ không quá 30°C, tránh ẩm.  
**ĐỂ XA TẮM TAY TRẺ EM.**  
**ĐỌC KỸ HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG TRƯỚC KHI DÙNG.**

**WHO-GMP**  
Nhà sản xuất:  
**CÔNG TY CỔ PHẦN BV PHARMA**  
Ấp 2, Xã Tân Thạnh Tây, Huyện Củ Chi, TP. HCM

**Rx. PRESCRIPTION ONLY**

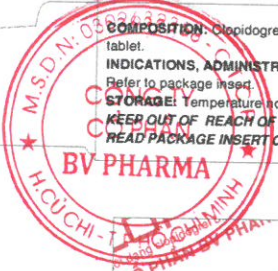
# BIVICLOPI 75

Clopidogrel (as clopidogrel bisufate) 75 mg



**Oral route**  
Box of 3 blisters x 10 film-coated tablets

SBK/Visa:  
Số lô SX/Lot No.:  
NSX/Mid:  
HD/Exp:



**COMPOSITION:** Clopidogrel (as clopidogrel bisufate) 75 mg and excipient sq. for 1 film-coated tablet.  
**INDICATIONS, ADMINISTRATION, CONTRAINDICATIONS AND FURTHER INFORMATION:**  
Refer to package insert.  
**STORAGE:** Temperature not exceeding 30°C, protect from humidity.  
**KEEP OUT OF REACH OF CHILDREN.**  
**READ PACKAGE INSERT CAREFULLY BEFORE USE.**

**WHO-GMP**  
Manufacturer:  
**BV PHARMA JOINT STOCK COMPANY**  
Hamlet 2, Tan Thanh Tay Village, Cu Chi District, HCMC.



*Handwritten signature*

TỜ HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG



# BIVICLOPI 75 *Clopidogrel 75 mg*

## I/ PHẦN HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG CHO BỆNH NHÂN

**THUỐC NÀY CHỈ DÙNG THEO ĐƠN CỦA BÁC SĨ  
ĐỌC KỸ HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG TRƯỚC KHI DÙNG.  
ĐỀ XA TÂM TAY TRẺ EM.**

**THÔNG BÁO NGAY CHO BÁC SĨ HOẶC DƯỢC SĨ NHỮNG TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN GẶP PHẢI KHI SỬ DỤNG THUỐC.**

**THÀNH PHẦN:** Clopidogrel (dưới dạng clopidogrel bisulfat) 75 mg và các tá dược gồm: Cellulose vi tinh thể, lactose monohydrat, tinh bột hồ hóa, magnesi stearat, croscarmellose natri, opradry hồng vừa đủ 1 viên nén bao phim.

**MÔ TẢ SẢN PHẨM:** Thuốc được sản xuất ở dạng viên nén bao phim (viên nén tròn bao phim, màu hồng, hai mặt trơn).

**QUI CÁCH ĐÓNG GÓI:** Hộp 3 vỉ x 10 viên.

### **THUỐC NÀY DÙNG CHO BỆNH GÌ ?**

Thuốc này được dùng để:

- Phòng ngừa các biến cố huyết khối do xơ vữa động mạch.*
- Bệnh nhân người lớn bị nhồi máu cơ tim (từ vài ngày đến dưới 35 ngày), đột quy thiếu máu cục bộ (từ 7 ngày đến dưới 6 tháng) hoặc bệnh động mạch ngoại biên đã xác định.
- Bệnh nhân người lớn 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), 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.
  - + Nhồi máu cơ tim cấp tính có đoạn ST chênh lên, dùng kết hợp với aspirin ở bệnh nhân được điều trị nội khoa và điều trị bằng thuốc tan huyết khối.

*Phòng ngừa các biến cố huyết khối do xơ vữa và huyết khối tắc mạch trong rung nhĩ.*

- Ở những bệnh nhân người lớn bị rung tâm nhĩ có ít nhất một yếu tố nguy cơ biến cố mạch máu, không thích hợp cho việc điều trị bằng thuốc kháng vitamin K, có nguy cơ chảy máu thấp, dùng kết hợp với aspirin để phòng chống biến cố huyết khối do xơ vữa và huyết khối tắc mạch, bao gồm đột quy.

### **NÊN DÙNG THUỐC NÀY NHƯ THẾ NÀO VÀ LIỀU LƯỢNG?**

- Liều lượng:** Dùng theo sự hướng dẫn của bác sĩ
- Người lớn: Liều đề nghị là 75 mg, 1 lần duy nhất trong ngày.
- Trường hợp bệnh nhân bị hội chứng mạch vành cấp
    - + Không có khoảng ST chênh lên: Dùng liều nạp khởi đầu là 300 mg, một lần trong ngày đầu tiên rồi sau đó dùng 75 mg, 1 lần mỗi ngày cho những ngày tiếp theo (kết hợp với aspirin 75 mg - 325 mg, 1 lần mỗi ngày). Thời gian dùng thuốc tối ưu chưa rõ, có thể dùng đến 12 tháng và hiệu quả tối đa đạt được sau 3 tháng.
    - + Nhồi máu cơ tim cấp tính có đoạn ST chênh lên: Liều đề nghị là 75 mg, 1 lần mỗi ngày, dùng liều nạp khởi đầu 300 mg kết hợp với aspirin, có hoặc không kết hợp thuốc tan huyết khối. Đối với bệnh nhân trên 75 tuổi, không cần dùng liều nạp khởi đầu. Liều pháp kết hợp nên được bắt đầu càng sớm càng tốt sau khi có triệu chứng và duy trì tiếp tục ít nhất 4 tuần.
  - Trường hợp bệnh nhân bị rung nhĩ, dùng liều duy nhất 75 mg mỗi ngày, cần bắt đầu dùng kết hợp với aspirin (75 mg - 100 mg mỗi ngày) và tiếp tục sau đó.

**Cách dùng:** Thuốc dùng theo đường uống, trong hoặc ngoài bữa ăn.

### **KHI NÀO KHÔNG NÊN DÙNG THUỐC NÀY ?**

- Quá mẫn cảm với bất cứ thành phần nào của thuốc.
- Chảy máu bệnh lý tiến triển như loét dạ dày, xuất huyết nội sọ.
- Phụ nữ cho con bú.
- Suy gan hoặc vàng da tắc mật.

### **TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN CỦA THUỐC:**

- Các tác dụng phụ thường gặp gồm: Xuất huyết đường tiêu hóa, tiêu chảy, đau bụng, ăn không tiêu, chảy máu cam, bầm máu, ồ ồ huyết, chảy máu tại chỗ thủng.
- Ít gặp hơn gồm: Giảm tiêu cầu, giảm bạch cầu, giảm bạch cầu ái toan, xuất huyết nội sọ, đau đầu, chóng mặt, dị cảm, xuất huyết nhân khoa. Loét dạ dày và tá tràng, viêm dạ dày, buồn nôn, ói mửa, táo bón, đầy hơi. Phát ban, ngứa ngáy, xuất huyết da, tiểu ra máu.

1/7



- Hiếm khi gặp: Giảm bạch cầu trung tính, chóng mặt, xuất huyết sau phúc mạc, nữ hóa tuyến vú.
- Rất hiếm gặp: Ban xuất huyết giảm tiểu cầu huyết khối (TTP), giảm toàn thể huyết cầu, mất bạch cầu hạt, giảm tiểu cầu nặng, bệnh ura chảy máu mắc phải, thiếu máu. Bệnh huyết thanh, phản ứng giống sốc phản vệ, dị ứng chéo thuốc thienopyridin. Áo giác, nhầm lẫn, rối loạn vị giác. Xuất huyết nặng, xuất huyết vết thương mổ, viêm mạch máu, hạ huyết áp, xuất huyết đường hô hấp, co thắt phế quản, viêm phổi mô kẽ, viêm phổi tăng bạch cầu ưa eosin. Xuất huyết đường tiêu hóa và sau phúc mạc, viêm tụy, viêm đại tràng, viêm miệng. Suy gan cấp viêm gan, bất thường xét nghiệm chức năng gan. Viêm da bóng nước (hội chứng hoại tử da nhiễm độc, hội chứng Steven -Johnson, hồng ban đa dạng, ngoại ban mụn mủ toàn thân cấp (AGEP)), phù mạch, phát ban do thuốc với tăng bạch cầu ưa eosin và những triệu chứng toàn thân (DRESS), hồng ban, tróc vảy, nổi mề đay, chàm, liken phẳng. Xuất huyết cơ xương, viêm khớp, đau khớp, đau cơ, sốt, viêm cầu thận, tăng creatinin huyết.

#### **NÊN TRÁNH DÙNG NHỮNG THUỐC HOẶC THỰC PHẨM GÌ KHI ĐANG SỬ DỤNG THUỐC NÀY?**

Nên tránh dùng kết hợp với các loại thuốc liệt kê sau vì có thể gây tương tác, nếu bạn đang dùng những thuốc này thì phải báo cáo với bác sĩ để được xem xét quyết định: Thuốc chống đông đường uống, aspirin, heparin, thuốc chống viêm không steroid, omeprazol, esomeprazol, fluvoxamin, fluoxetine, moclobemid, variconazol, fluconazol, ticlopidin, carbamazepin và efavirenz.

#### **CẦN LÀM GÌ KHI MỘT LẦN QUÊN KHÔNG DÙNG THUỐC ?**

Nếu quên một lần không dùng thuốc thì uống bù ngay một liều thuốc khi bạn nhớ ra (trong vòng 12 giờ), ngoại trừ lúc đó đã sát gần thời điểm phải uống liều thuốc tiếp theo (trễ sau 12 giờ). Không được uống 2 liều thuốc cùng một lúc. Các liều thuốc còn lại nên uống cho đúng giờ.

#### **CẦN BẢO QUẢN THUỐC NÀY NHƯ THỂ NÀO ?**

Thuốc này cần được bảo quản nơi nhiệt độ không quá 30°C, tránh ẩm.

#### **NHỮNG DẤU HIỆU VÀ TRIỆU CHỨNG KHI DÙNG THUỐC QUÁ LIỀU?**

Khi dùng quá liều có thể làm tăng thời gian chảy máu, đưa đến các biến chứng về chảy máu. Triệu chứng ngộ độc cấp tính gồm ói mửa, kiệt quệ, khó thở, xuất huyết tiêu hóa các loại.

#### **CẦN LÀM GÌ KHI DÙNG THUỐC QUÁ LIỀU KHUYẾN CÁO;**

Nếu như lỡ dùng thuốc quá liều cần báo cáo ngay với bác sĩ của bạn hay đưa đến cơ sở y tế gần nhất để được xử trí thích hợp.

#### **NHỮNG ĐIỀU CẦN THẬN TRỌNG KHI DÙNG THUỐC NÀY**

Cần báo cáo với bác sĩ hay dược sĩ của bạn trước khi dùng thuốc này nếu bạn có các vấn đề sau:

- Các bệnh lý gây xuất huyết.
- Đang dùng các thuốc chống đông đường uống, aspirin, heparin, thuốc chống trầm cảm, các thuốc thienopyridin (ticlopidin, prasugrel).
- Đang chuẩn bị phẫu thuật, có hiện tượng chảy máu bất thường, bệnh ura chảy máu.
- Có bệnh ban xuất huyết giảm tiểu cầu huyết khối (TPP). Đặc điểm bệnh là giảm tiểu cầu và thiếu máu tán huyết vi mạch kèm với những biểu hiện về thần kinh, rối loạn chức năng thận hoặc sốt.
- Mới bị nhồi máu cơ tim trong 7 ngày đầu.
- Suy thận, suy gan.
- Không dung nạp lactose.
- Đang có thai hoặc chuẩn bị có thai, đang cho con bú, bởi vì:
  - + Do thiếu dữ liệu về tiếp xúc với thuốc trong thai kỳ, vì lý do thận trọng, tốt nhất không dùng thuốc này cho phụ nữ có thai
  - + Do chưa biết rõ thuốc có đi vào sữa mẹ hay không, vì lý do thận trọng phải ngưng cho con bú trong thời gian dùng thuốc.
- Dùng thuốc thận trọng cho người lái xe hoặc vận hành máy móc vì thuốc có thể ít nhiều gây chóng mặt.

#### **KHI NÀO CẦN THAM VẤN BÁC SĨ ?**

Khi bạn có điều chi thắc mắc hoặc cần biết thêm thông tin, đừng ngần ngại hỏi ngay ý kiến của bác sĩ.

*NẾU CẦN THÊM THÔNG TIN XIN HỎI Ý KIẾN CỦA BÁC SĨ HOẶC DƯỢC SĨ.*

**HẠN DÙNG CỦA THUỐC:** 36 tháng kể từ ngày sản xuất.

**NHÀ SẢN XUẤT:** CÔNG TY CỔ PHẦN BV PHARMA

**Địa chỉ:** Ấp 2, Xã Tân Thạnh Tây, Huyện Củ Chi, TP. HCM.

**NGÀY XEM XÉT SỬA ĐỔI, CẬP NHẬT LẠI NỘI DUNG TỜ HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG THUỐC:** / / 2016





## II/ PHẢN HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG CHO CÁN BỘ Y TẾ

**DUỢC LỰC HỌC:** Mã ATC: B01A C04, Nhóm thuốc: Thuốc ức chế kết tập tiểu cầu.

Clopidogrel là một tiền chất mà một trong các chất chuyển hóa của nó là chất ức chế kết tập tiểu cầu. Clopidogrel sau khi bị chuyển hóa bởi các enzym CYP450 cho ra chất chuyển hóa có hoạt tính ức chế kết tập tiểu cầu. Chất chuyển hóa này ức chế chọn lọc sự gắn kết của adenosin diphosphat (ADP) vào thụ thể P2Y<sub>12</sub> ở bề mặt tiểu cầu và qua đó ức chế sự hoạt hoá phức hợp glycoprotein GPIIb/IIIa (qua ADP làm trung gian) nên sự ngưng tập tiểu cầu bị ức chế. Do sự gắn kết không thuận nghịch, các tiểu cầu tiếp xúc với thuốc bị ảnh hưởng cho đến hết tuổi thọ của chúng (khoảng 7-10 ngày) và sự phục hồi chức năng bình thường của tiểu cầu xảy ra với một tỷ lệ không đổi. Sự kết tập tiểu cầu gây ra bởi các chất đồng vận khác hơn ADP cũng bị ức chế bằng cách ngăn chặn sự khuếch đại kích hoạt tiểu cầu bằng cách phóng thích ADP. Do chất chuyển hóa có hoạt tính được hình thành bởi các enzym CYP450, một số trong đó là đa hình hoặc bị ức chế bởi các thuốc khác, nên không phải tất cả các bệnh nhân đều sẽ có sự ức chế tiểu cầu thích đáng.

Tác dụng có thể thấy rõ sau 2 giờ dùng thuốc liều lặp lại 75 mg mỗi ngày làm ức chế đáng kể sự ngưng tập tiểu cầu do ADP ngay ngày đầu tiên và đạt mức ổn định vào ngày 3 và ngày 7. Sau khi đạt mức ổn định mức ức chế trung bình mỗi ngày từ 40% - 60%. Ngưng tập tiểu cầu và thời gian máu chảy từng bước trở về giá trị cơ bản, trong khoảng 5 ngày sau khi ngưng điều trị. Tính an toàn và hiệu quả clopidogrel trong phòng ngừa các tai biến thiếu máu cục bộ ở mạch máu đã được xác định. Trong các thử nghiệm lâm sàng so sánh mù đôi với dùng aspirin cho thấy clopidogrel làm giảm đáng kể tỷ lệ mắc phải tai biến thiếu máu cục bộ mới, không có khác biệt về tỷ lệ tử vong và lợi ích trên nhóm bệnh nhân trên 75 tuổi ít hơn so với nhóm bệnh nhân dưới 75 tuổi.

### DUỢC ĐỘNG HỌC:

#### Sự hấp thu

Clopidogrel được hấp thu nhanh chóng sau khi uống liều đơn và liều lặp lại 75 mg mỗi ngày. Nồng độ đỉnh trong huyết tương của clopidogrel không thay đổi (khoảng 2,2 - 2,5 ng/ml sau khi uống liều đơn 75 mg) đạt được khoảng 45 phút sau khi dùng thuốc. Sự hấp thu ít nhất là 50%, dựa trên sự bài tiết của các chất chuyển hóa clopidogrel trong nước tiểu.

#### Sự phân bố

Clopidogrel và chất chuyển hóa chính (không hoạt tính) gắn kết thuận nghịch *in vitro* với protein huyết tương người (lần lượt là 98% và 94%). Các gắn kết *in vitro* này là không bão hòa trong một phạm vi rộng.

#### Sự chuyển hóa

Clopidogrel được chuyển hóa nhiều bởi gan. Trong *in vitro* và *in vivo*, clopidogrel được chuyển hóa theo hai con đường chuyển hóa chính: Một là qua trung gian các esterase và thủy phân thành dẫn chất của acid carboxylic không hoạt tính (chiếm 85% của các chất chuyển hóa lưu thông), và hai là qua trung gian nhiều cytochrom P450. Clopidogrel trước tiên được chuyển hóa thành một chất chuyển hóa trung gian 2-oxo-clopidogrel. Sau đó 2-oxo-clopidogrel được chuyển hóa tiếp thành chất chuyển hóa có hoạt tính, là một dẫn chất thiol của clopidogrel. Trong *in vitro*, con đường chuyển hóa này được trung gian bởi CYP3A4, CYP2C19, CYP1A2 và CYP2B6. Chất chuyển hóa thiol có hoạt tính đã được phân lập trong *in vitro* này gắn kết nhanh chóng và không thuận nghịch với các thụ thể tiểu cầu, do đó ức chế sự kết tập tiểu cầu. Nồng độ tối đa của chất chuyển hóa có hoạt tính cao gấp đôi sau khi dùng một liều nạp clopidogrel 300 mg duy nhất giống như là sau bốn ngày dùng liều duy trì 75 mg. Nồng độ tối đa đạt được khoảng 30 - 60 phút sau khi dùng thuốc.

#### Sự đào thải

Sau một liều uống clopidogrel đánh dấu phóng xạ <sup>14</sup>C ở con người, khoảng 50% được bài tiết trong nước tiểu và khoảng 46% bài tiết trong phân sau khoảng 120 giờ sau khi dùng thuốc. Thời gian bán thải khoảng 6 giờ sau khi dùng một liều đơn 75 mg clopidogrel. Thời gian bán thải của chất chuyển hóa lưu thông chính (không hoạt tính) là 8 giờ sau khi dùng liều đơn và liều lặp lại.

#### Được di truyền học

Do CYP2C19 tham gia vào sự hình thành của cả hai chất chuyển hóa có hoạt tính và chất chuyển hóa trung gian 2-oxo-clopidogrel và các thử nghiệm *ex vivo* cho thấy được động học và tác dụng ức chế kết tập tiểu cầu của chất chuyển hóa có hoạt tính cũng thay đổi khác nhau tùy theo kiểu gen CYP2C19. Người mang gen alen CYP2C19\*1 có chức năng chuyển hóa hoàn hảo trong khi những người mang gen các alen CYP2C19\*2 và CYP2C19\*3 thì khiếm khuyết chức năng chuyển hóa, còn các gen alen CYP2C19\*4\*5\*6\*7 và\*8 thì có chức năng chuyển hóa kém. Tỷ lệ người có kiểu gen CYP2C19 chuyển hóa kém là khoảng 2% ở người da trắng, 4% ở người da đen và 14% ở người Trung Quốc. Hiện đã có các xét nghiệm để xác định kiểu gen CYP2C19 cho các người bệnh.

#### Người suy thận

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

#### Người suy gan

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



### CHỈ ĐỊNH ĐIỀU TRỊ:

*Phòng ngừa các biến cố huyết khối do xơ vữa động mạch.*

- Bệnh nhân người lớn bị nhồi máu cơ tim (từ vài ngày đến dưới 35 ngày), đột quỵ thiếu máu cục bộ (từ 7 ngày đến dưới 6 tháng) hoặc bệnh động mạch ngoại biên đã xác định.
- Bệnh nhân người lớn 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), 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.
  - + Nhồi máu cơ tim cấp tính có đoạn ST chênh lên, dùng kết hợp với aspirin ở bệnh nhân được điều trị nội khoa và điều trị bằng thuốc tan huyết khối.

*Phòng ngừa các biến cố huyết khối do xơ vữa và huyết khối tắc mạch trong rung nhĩ.*

- Ở những bệnh nhân người lớn bị rung tâm nhĩ có ít nhất một yếu tố nguy cơ biến cố mạch máu, không thích hợp cho việc điều trị bằng thuốc kháng vitamin K, có nguy cơ chảy máu thấp, dùng kết hợp với aspirin để phòng chống biến cố huyết khối do xơ vữa và huyết khối tắc mạch, bao gồm đột quỵ.

### LIỀU LƯỢNG VÀ CÁCH DÙNG:

#### Liều lượng:

Người lớn: Liều đề nghị là 75 mg, 1 lần duy nhất trong ngày.

- Trường hợp bệnh nhân bị hội chứng mạch vành cấp
  - + Không có khoảng ST chênh lên: Dùng liều nạp khởi đầu là 300 mg, một lần trong ngày đầu tiên rồi sau đó dùng 75 mg, 1 lần mỗi ngày cho những ngày tiếp theo (kết hợp với aspirin 75 mg - 325 mg, 1 lần mỗi ngày). Thời gian dùng thuốc tối ưu chưa rõ, có thể dùng đến 12 tháng và hiệu quả tối đa đạt được sau 3 tháng.
  - + Nhồi máu cơ tim cấp tính có đoạn ST chênh lên: Liều đề nghị là 75 mg, 1 lần mỗi ngày, dùng liều nạp khởi đầu 300 mg kết hợp với aspirin, có hoặc không kết hợp thuốc tan huyết khối. Đối với bệnh nhân trên 75 tuổi, không cần dùng liều nạp khởi đầu. Liệu pháp kết hợp nên được bắt đầu càng sớm càng tốt sau khi có triệu chứng và duy trì tiếp tục ít nhất 4 tuần.
- Trường hợp bệnh nhân bị rung nhĩ, dùng liều duy nhất 75 mg mỗi ngày, cần bắt đầu dùng kết hợp với aspirin (75 mg – 100 mg mỗi ngày) và tiếp tục sau đó.

Nếu bỏ qua 1 liều quên dùng thuốc:

- Trong vòng chưa đến 12 giờ sau thời gian uống thuốc thường quy, thì uống bù 1 liều ngay lập tức và sau đó uống liều tiếp theo đúng giờ.
- Đã hơn 12 giờ sau thời gian uống thuốc thường quy, không cần uống bù. Các liều thuốc tiếp theo nên uống cho đúng giờ và không được uống 2 liều thuốc cùng một lúc.

*Trẻ em:* Không nên dùng thuốc cho trẻ em.

*Người cao tuổi:* Không cần chỉnh liều cho người cao tuổi.

*Người suy thận:* Chưa có nhiều kinh nghiệm dùng thuốc cho người suy thận.

*Người suy gan:* Chưa có nhiều kinh nghiệm dùng thuốc cho người suy nhẹ và trung bình vì có thể bị chảy máu tạng.

**Cách dùng:** Thuốc được dùng qua đường uống, trong hoặc ngoài bữa ăn.

### CHỐNG CHỈ ĐỊNH:

- Quá mẫn cảm với bất cứ thành phần nào của thuốc.
- Chảy máu bệnh lý tiến triển như loét dạ dày, xuất huyết nội sọ.
- Phụ nữ cho con bú.
- Suy gan hoặc vàng da tắc mật.

### CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG KHI SỬ DỤNG:

*Xuất huyết và rối loạn huyết học*

- Do nguy cơ chảy máu và các phản ứng bất lợi về huyết học, trong quá trình điều trị nếu có bất cứ triệu chứng lâm sàng nào gợi ý xảy ra xuất huyết, cần phải làm xét nghiệm đếm số lượng huyết cầu và các xét nghiệm phù hợp khác kịp thời.
- Do thuốc làm kéo dài thời gian máu chảy, nên phải dùng thận trọng cho các bệnh nhân tăng nguy cơ chảy máu do chấn thương, phẫu thuật hay các bệnh lý khác.
- Thận trọng khi dùng kết hợp với aspirin, heparin, thuốc ức chế glycoprotein nhóm IIb/IIIa, các thuốc chống viêm không steroid (bao gồm thuốc ức chế Cox 2), các thuốc ức chế chọn lọc tái thu hồi serotonin. Bệnh nhân cần được theo dõi cẩn thận về dấu hiệu xuất huyết đặc biệt trong tuần đầu tiên điều trị.
- Không nên dùng chung với các thuốc chống đông đường uống khác vì tăng mức độ chảy máu.
- Trường hợp bệnh nhân chuẩn bị phẫu thuật, nếu không muốn có ảnh hưởng kháng tiểu cầu cần ngưng thuốc trước 7 ngày.
- Bệnh nhân cần báo cho bác sĩ hay nha sĩ biết mình đang dùng thuốc này trước khi hẹn lịch phẫu thuật hay bắt đầu dùng một thuốc mới.
- Cần thông tin cho bệnh nhân biết trong khi dùng thuốc thời gian chảy máu thường kéo dài hơn bình thường, nên ngưng thuốc và báo cho bác sĩ biết khi có chảy máu bất thường.

*Ban xuất huyết giảm tiểu cầu huyết khối (TTP)*



4/7



Một số hiếm trường hợp ban xuất huyết giảm tiểu cầu huyết khối (TTP) đã được báo cáo sau khi dùng clopidogrel, đôi khi chỉ dùng một thời gian ngắn. Đặc điểm bệnh là giảm tiểu cầu và thiếu máu tán huyết vi mạch kèm với những biểu hiện về thần kinh, rối loạn chức năng thận hoặc sốt. Bệnh này có tiềm năng gây tử vong cần phải được điều trị sớm bao gồm lọc huyết tương.

#### *Bệnh ura chảy máu mắc phải*

Bệnh ura chảy máu mắc phải đã được báo cáo sau khi dùng clopidogrel. Trong trường hợp kết quả xét nghiệm xác nhận có kéo dài thời gian thromboplastin từng phần được hoạt hoá (APTT), có hoặc không có chảy máu thì cần phải nghĩ đến bệnh ura chảy máu mắc phải, khi đó cần phải ngưng thuốc và bệnh nhân cần được quản lý và điều trị bởi một bác sĩ chuyên khoa.

#### *Mới bị nhồi máu cơ tim*

Do thiếu dữ liệu, các bệnh nhân mới bị nhồi máu cơ tim, không nên dùng clopidogrel trong 7 ngày đầu.

#### *Cytochrom P450 2C19 (CYP2C19)*

- Ở các bệnh nhân có hệ enzym CYP2C19 chuyển hóa yếu kém khi dùng clopidogrel ở liều đề nghị sẽ cho ra ít chất chuyển hóa có hoạt tính hơn và hiệu quả tác dụng trên tiểu cầu kém hơn. Các xét nghiệm để phân biệt kiểu gen CYP2C19 hiện đã có sẵn.

- Do thuốc được chuyển hóa một phần qua enzym CYP2C19, cần tránh dùng cùng lúc với các thuốc ức chế enzym CYP2C19 mạnh và trung bình để không làm giảm các chất chuyển hóa được tạo ra và không làm giảm tác dụng của thuốc.

#### *Phản ứng chéo với các thienopyridin*

- Bệnh nhân cần được đánh giá về tiền sử quá mẫn với các thienopyridin (như clopidogrel, ticlopidin, prasugrel) do có phản ứng chéo giữa các thienopyridin đã được báo cáo. Các thienopyridin có thể gây ra phản ứng dị ứng từ nhẹ đến nặng như phát ban, phù mạch hoặc các phản ứng chéo về huyết học như giảm tiểu cầu và giảm bạch cầu trung tính. Các bệnh nhân từng bị phản ứng dị ứng hoặc phản ứng huyết học với một thienopyridin có thể làm tăng nguy cơ bị dị ứng với một thienopyridin khác. Cần giám sát các dấu hiệu quá mẫn ở các bệnh nhân từng bị dị ứng với các thienopyridin.

#### *Suy thận, suy gan*

Thận trọng khi dùng thuốc cho bệnh nhân suy thận, suy gan trung bình vì có thể bị chảy máu tạng.

#### *Lactose*

Do sản phẩm này có chứa tá dược lactose monohydrat, không nên dùng cho những bệnh nhân có vấn đề di truyền hiếm gặp về không dung nạp galactose, thiếu lactase, hoặc kém hấp thu glucose-galactose.

### **TRƯỜNG HỢP CÓ THAI VÀ CHO CON BÚ**

Các nghiên cứu trên động vật cho thấy clopidogrel không tác động trực tiếp hoặc gián tiếp tới khả năng mang thai, sự phát triển của phôi thai và con non sau khi sanh.

- Do thiếu dữ liệu về tiếp xúc với thuốc trong thai kỳ, vì lý do thận trọng, tốt nhất không dùng thuốc này cho phụ nữ có thai.
- Do chưa biết rõ thuốc có đi vào sữa mẹ hay không, vì lý do thận trọng phải ngưng cho con bú trong thời gian dùng thuốc.

### **TÁC DỤNG ĐỐI VỚI KHẢ NĂNG LÁI XE VÀ VẬN HÀNH MÁY MÓC:**

Dùng thuốc thận trọng cho người lái xe hoặc vận hành máy móc vì thuốc có thể ít nhiều gây chóng mặt.

### **TƯƠNG TÁC VỚI CÁC THUỐC KHÁC VÀ CÁC DẠNG TƯƠNG TÁC KHÁC**

- Không nên dùng cùng lúc thuốc này với các thuốc chống đông đường uống khác vì có thể làm tăng mức độ chảy máu.
- Cần thận trọng khi dùng chung với các thuốc ức chế glycoprotein nhóm IIb/IIa, các thuốc ức chế chọn lọc tái thu hồi serotonin.
- Aspirin không làm thay đổi khả năng ức chế ngưng tập tiểu cầu qua ADP của clopidogrel, nhưng clopidogrel làm gia tăng hiệu quả của aspirin trên sự ngưng tập tiểu cầu qua collagen. Tuy nhiên việc kết hợp 500 mg aspirin 2 lần một ngày với clopidogrel 1 lần một ngày đã không làm gia tăng có ý nghĩa thời gian chảy máu.
- Dùng kết hợp heparin tuy có thể có tương tác dược lực học làm tăng thời gian máu chảy nhưng trong một nghiên cứu lâm sàng cho thấy không cần điều chỉnh liều heparin và heparin cũng không ảnh hưởng sự ngưng tập tiểu cầu của clopidogrel.
- Tính an toàn khi dùng cùng lúc clopidogrel, fibrin hoặc các chất tan huyết khối phi fibrin và heparin được đánh giá ở bệnh nhân nhồi máu cơ tim cấp tính. Tỷ lệ chảy máu đáng kể trên lâm sàng tương đương với các thuốc tan huyết khối và heparin được dùng kết hợp với aspirin
- Với chất chống viêm không steroid naproxen, khi dùng chung với clopidogrel có gây hiện tượng gia tăng xuất huyết dạ dày ần. Còn với các thuốc chống viêm không steroid khác thì chưa có nghiên cứu nên cần thận trọng khi dùng kết hợp.
- Các thuốc ức chế enzym CYP2C9 mạnh và trung bình có thể làm giảm sự chuyển hóa clopidogrel thành chất chuyển hóa có hoạt tính và giảm tác dụng của thuốc, các thuốc này bao gồm omeprazol, esomeprazol, fluvoxamin, fluoxetine, moclobemid, variconazol, fluconazol, ticlopidin, carbamazepin và efavirenz.
- Không có tương tác có ý nghĩa lâm sàng về dược lực học khi dùng kết hợp với atenolol hoặc nifedipin.
- Clopidogrel không bị ảnh hưởng nhiều bởi phenobarbital, oestrogen, thuốc kháng acid dạ dày.
- Digoxin, theophyllin không bị ảnh hưởng về dược động học khi kết hợp với clopidogrel.
- Dữ liệu nghiên cứu cho thấy phenytoin và tolbutamid có thể được kết hợp an toàn với clopidogrel.

- Các nghiên cứu cho thấy các thuốc lợi tiểu, thuốc ức chế beta, thuốc ức chế enzym chuyển, thuốc ức chế calci, thuốc giảm cholesterol, thuốc dẫn mạch vành, thuốc chống đái tháo đường (không kể insulin) các thuốc chống động kinh, thuốc đối kháng GPIIb/IIIa không gây tương tác thuốc.

**TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN :**

Các tác dụng phụ sắp xếp theo phân loại và tần suất được liệt kê trong bảng sau:

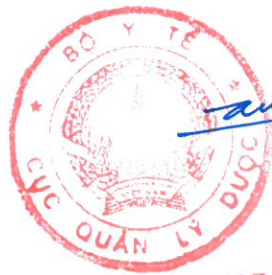
Phân loại rối loạn	Thường gặp ( $\geq 1/100$ - $< 1/10$ )	Ít gặp ( $\geq 1/1000$ - $< 1/100$ )	Hiếm gặp ( $\geq 1/10000$ - $< 1/1000$ )	Rất hiếm gặp ( $< 1/10000$ )
Máu và hệ bạch huyết		Giảm tiểu cầu, giảm bạch cầu, giảm bạch cầu ái toan.	Giảm bạch cầu trung tính (bao gồm trường hợp nặng).	Ban xuất huyết giảm tiểu cầu huyết khối (TTP), giảm toàn thể huyết cầu, mất bạch cầu hạt, giảm tiểu cầu nặng, bệnh ưa chảy máu mắc phải, thiếu máu.
Hệ miễn dịch				Bệnh huyết thanh. Phản ứng giống sốc phản vệ. Dị ứng chéo với các thienopyridin.
Tâm lý				Ảo giác, nhầm lẫn.
Hệ thần kinh		Xuất huyết nội sọ (có khi tử vong), đau đầu, chóng mặt, dị cảm.		Rối loạn vị giác.
Mắt		Xuất huyết mắt (kết mạc, võng mạc).		
Tai và mê đạo			Chóng mặt.	
Mạch máu	Ô tụ huyết.			Xuất huyết nặng. Xuất huyết vết thương mổ, viêm mạch máu, hạ huyết áp.
Hô hấp, vùng ngực và trung thất	Chảy máu cam.			Xuất huyết đường hô hấp (ho ra máu, xuất huyết phổi), co thắt phế quản, viêm phổi mô kẽ, viêm phổi tăng bạch cầu eosin
Đường tiêu hóa	Xuất huyết đường tiêu hóa, tiêu chảy, đau bụng, ăn không tiêu.	Loét dạ dày và tá tràng, viêm dạ dày, buồn nôn, ói mửa, táo bón, đầy hơi.	Xuất huyết sau phúc mạc.	Xuất huyết đường tiêu hóa và sau phúc mạc gây tử vong, viêm tụy, viêm đại tràng (bao gồm loét hoặc viêm đại tràng lympho bào) viêm miệng.
Gan – mật				Suy gan cấp, viêm gan, Bất thường xét nghiệm chức năng gan.
Da và mô dưới da	Bầm máu.	Phát ban, ngứa ngứa, xuất huyết da.		Viêm da bóng nước (hội chứng hoại tử da nhiễm độc, hội chứng Steven Johnson, hồng ban đa dạng, ngoại ban mụn mủ toàn thân cấp (AGEP)), phù mạch, phát ban do



				thuốc với tăng bạch cầu ưa eosin và những triệu chứng toàn thân (DRESS), hồng ban, tróc vảy, nổi mào đay, chàm. liken phẳng.
Hệ sinh sản và vú			Nữ hóa tuyến vú.	
Cơ xương và mô liên kết				Xuất huyết cơ xương, viêm khớp, đau khớp, đau cơ
Thận và đường tiết niệu		Tiểu ra máu.		Viêm cầu thận, tăng creatinin huyết.
Tổng quát	Chảy máu tại chỗ thủng.			Sốt.
Đang nghiên cứu		Tăng thời gian máu chảy, giảm số lượng bạch cầu và tiểu cầu.		

### QUÁ LIỀU VÀ CÁCH XỬ TRÍ

Khi dùng quá liều có thể làm tăng thời gian chảy máu, đưa đến các biến chứng về chảy máu. Triệu chứng ngộ độc cấp tính gồm ói mửa, kiệt quệ, khó thở, xuất huyết tiêu hoá các loại. Chưa có thuốc giải độc đặc hiệu, nếu cần có thể truyền tiểu cầu để làm đảo ngược tác dụng của clopidogrel.



TUQ.CỤC TRƯỞNG  
P.TRƯỞNG PHÒNG  
*Nguyễn Ngọc Anh*

*Trần*

