

124/132

CÔNG TY CỔ PHẦN DƯỢC PHẨM SA VI (SaViPharm J.S.C)
Lô Z.01-02-03a KCN/KCX Tân Thuận, Q. 7, Tp.HCM
ĐT: (08) 37700142 - 143 - 144 Fax: (08) 37700145

MẪU NHÃN ĐĂNG KÝ

Dogrel SaVi

**BỘ Y TẾ
CỤC QUẢN LÝ DƯỢC
ĐÃ PHÊ DUYỆT**

Lần đầu: 20/12/2012

[Handwritten signature]

Mẫu nhãn hộp (125 x 50 x 25 mm)

Sản xuất tại
CÔNG TY CỔ PHẦN DƯỢC PHẨM SA VI (SaViPharm J.S.C)
Lô Z.01-02-03a KCN/KCX Tân Thuận, Q. 7, TP. Hồ Chí Minh

Thuốc bán theo đơn

DOGREL SaVi®

CLOPIDOGREL (DẠNG SULFAT) 75 mg

GMP-WHO

10 viên nén bao phim x 3 vỉ

THÀNH PHẦN : Mỗi viên chứa
Clopidogrel (dạng sulfat) 75 mg
Tá dược vừa đủ 1 viên

**CHỈ ĐỊNH - CHỐNG CHỈ ĐỊNH -
LIỀU LƯỢNG - CÁCH DÙNG -
THẬN TRỌNG - TÁC DỤNG PHỤ :**
Xin đọc tờ hướng dẫn sử dụng thuốc

BẢO QUẢN : Nơi khô, nhiệt độ
dưới 30°C. Tránh ánh sáng.

TIÊU CHUẨN : TCCS

**ĐỌC KỸ HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG
TRƯỚC KHI DÙNG**

ĐỂ XA TẦM TAY CỦA TRẺ EM

SBK / Reg. No. :

Số lô SX / Batch No. :

Ngày SX / Mfg. Date :

Hạn dùng / Exp. Date :

Manufactured by
SA VI PHARMACEUTICAL J.S.C. (SaViPharm J.S.C)
Lot No. Z.01-02-03a, Tân Thuận I/Zone 7, Dist. 7,
Ho Chi Minh City

Prescription only medicine

DOGREL SaVi®

CLOPIDOGREL (AS SULFATE) 75 mg

WHO-GMP

10 film-coated tablets x 3 blisters

COMPOSITION : Each tablet contains
Clopidogrel (as sulfate) 75 mg
Excipients q.s. for 1 tablet

**INDICATIONS - CONTRAINDICATIONS
DOSAGE - ADMINISTRATION -
PRECAUTIONS - SIDE EFFECTS :**
See enclosed leaflet

STORAGE : Keep in a dry place, at
temperature below 30°C. Protect from light.

SPECIFICATION : Manufacturer's

**READ CAREFULLY THE LEAFLET
BEFORE USE**

KEEP OUT OF REACH OF CHILDREN



8 936036 001051

TP. Hồ Chí Minh, ngày 02 tháng 04 năm 2010
KT. Tổng Giám Đốc
Phó Tổng Giám Đốc (KH-CN)



PGS. TS. LÊ VĂN TRUYỀN

CÔNG TY CP DƯỢC PHẨM SA VI (**SaVi**pharm J.S.C)
Lô Z.01-02-03a KCN/KCX Tân Thuận, Q. 7, Tp.HCM
ĐT: (08) 37700142 - 143 - 144 Fax: (08) 37700145

MẪU NHÃN ĐĂNG KÝ

Dogrel SaVi
(phóng lớn 130%)

Nhãn vỉ (120 x 46 mm)

Số lô SX: HD:

Rx **DOGREL SaVi**
Clopidogrel (dạng sulfat) 75 mg

GMP-WHO
 CTY CP DƯỢC PHẨM SA VI
SaVipharm J.S.C
TRÁCH NHIỆM TRỌN VẸN

Rx **DOGREL SaVi**
Clopidogrel (as sulfate) 75 mg

WHO-GMP
 SA VI PHARMACEUTICAL J.S.Co.
SaVipharm J.S.C
SOCIAL RESPONSIBILITIES

Rx **DOGREL SaVi**
Clopidogrel (dạng sulfat) 75 mg

GMP-WHO
 CTY CP DƯỢC PHẨM SA VI
SaVipharm J.S.C
TRÁCH NHIỆM TRỌN VẸN

Rx **DOGREL SaVi**
Clopidogrel (as sulfate) 75 mg

WHO-GMP
 SA VI PHARMACEUTICAL J.S.Co.
SaVipharm J.S.C
SOCIAL RESPONSIBILITIES

Rx **DOGREL SaVi**
Clopidogrel (dạng sulfat) 75 mg

GMP-WHO
 CTY CP DƯỢC PHẨM SA VI
SaVipharm J.S.C
TRÁCH NHIỆM TRỌN VẸN

TP. Hồ Chí Minh, ngày 02 tháng 04 năm 2010
KT. Tổng Giám Đốc
Phó Tổng Giám Đốc (KH-CN)



PGS. TS. LÊ VĂN TRUYỀN



TRÁCH NHIỆM TRỌN VẸN

CÔNG TY CỔ PHẦN DƯỢC PHẨM SAVI (SaviPharm)

Lô Z.01-02-03a KCN/KCX Tân Thuận, Q.7, Tp.Hồ Chí Minh

Tel : (08) 37700 144 Fax : (08) 37700 145 Email : svp@savipharm-vn.com

TỜ HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG THUỐC

Rx Viên nén bao phim DOGREL SAVI

CÔNG THỨC:

- Clopidogrel (dạng sulfat) 75,0mg
- Tá dược vừa đủ 1 viên
(Mannitol granule, prosol V SMCC 50, L-HPC type L11, hydrogenated castor oil, crospovidon, Opadry ABM màu nhạt, nước tinh khiết).

DẠNG BẢO CHẾ :

Viên nén bao phim.

DƯỢC LÝ & CƠ CHẾ TÁC DỤNG:

Đặc tính dược lực học:

Là chất ức chế kết tập tiểu cầu không phải heparin. Clopidogrel ức chế chọn lọc việc gắn ADP (adenosin diphosphat) trên thụ thể ở tiểu cầu và từ đó ức chế cả hệ quả của việc gắn này là sự hoạt hoá qua trung gian ADP của phức hợp glycoprotein GPIIb/IIIa, do vậy mà ức chế sự ngưng tập của tiểu cầu. Sinh chuyển hoá của clopidogrel cần cho việc tạo ra sự ức chế ngưng tập tiểu cầu. Clopidogrel còn ức chế sự ngưng tập tiểu cầu do sự đồng vận ở nơi khác ngoài việc chặn sự khuếch đại quá trình hoạt hoá tiểu cầu từ sự phóng thích ADP. Clopidogrel tác động bằng sự biến đổi không hồi phục thụ thể gắn ADP của tiểu cầu. Hậu quả là tiểu cầu gắn clopidogrel sẽ tác động lên giai đoạn sau của đời sống tiểu cầu và sự hồi phục của chức năng tiểu cầu bình thường xuất hiện với tỷ lệ không đổi.

Liều lặp lại 75mg clopidogrel mỗi ngày làm ức chế đáng kể sự ngưng tập tiểu cầu do ADP từ ngày đầu tiên; sự ức chế này ngày càng tăng và đạt mức ổn định vào ngày 3 và ngày 7. Sau khi đạt mức ổn định, mức ức chế trung bình với liều 75mg mỗi ngày là khoảng 40% và 60%. Ngưng tập tiểu cầu và thời gian chảy máu từng bước trở về giá trị cơ bản, trong khoảng 5 ngày sau khi ngưng điều trị.

Tính an toàn và hiệu quả của clopidogrel trong phòng ngừa các tai biến thiếu máu cục bộ ở mạch máu đã được xác định trong một số nghiên cứu so sánh với ASA (Nghiên cứu của Caprie : clopidogrel so sánh với ASA ở những bệnh nhân có nguy cơ tai biến thiếu máu cục bộ). Nghiên cứu này tiến hành trên 19.185 bệnh nhân bị huyết khối động mạch do xơ vữa biểu hiện bởi chứng nhồi máu cơ tim mới xảy ra (< 35 ngày), đột quy do thiếu máu cục bộ mới xảy ra (trong khoảng 7 ngày và 6 tháng) hoặc bệnh động mạch ngoại biên (PDA : Peripheral artery disease). Những bệnh nhân đã được dùng ngẫu nhiên clopidogrel 75mg/ngày hoặc ASA 325mg/ngày, trong từ 1 đến 3 năm. Nhóm bệnh nhân bị nhồi máu cơ tim đã dùng ASA trong vài ngày đầu trong vài ngày đầu sau khi bị nhồi máu cơ tim cấp.

Clopidogrel làm giảm đáng kể tỷ lệ mắc phải tai biến thiếu máu cục bộ mới (tiêu chí kết hợp nhồi máu cơ tim, đột quy do thiếu máu cục bộ và tử vong do mạch máu) khi so sánh với ASA. Khi phân tích theo ý nghĩa điều trị, 939 biến cố (9,8%) đã quan sát được trong nhóm clopidogrel và 1020 biến cố (10,6%) đã quan sát được trong nhóm ASA (mức giảm nguy cơ tương đối (relative risk reduction : RRR) 8,7%, [95% CI : 0,2 đến 16,4] p=0,045), tương ứng với, cứ mỗi 1.000 bệnh nhân được điều trị 2 năm, thì có thêm 10 [CI : 0 đến 20 (CI : confidence interval)] bệnh nhân được phòng ngừa các tai biến thiếu máu cục bộ mới. Phân tích tổng số tử vong như là một tiêu chí phụ đã không đưa ra bất kỳ sự khác biệt đáng kể nào giữa clopidogrel (5,8%) và ASA (6,0%).

Phân nhóm bệnh nhân tùy thuộc bệnh lý lúc chọn bệnh (nhồi máu cơ tim, đột quy do thiếu máu cục bộ và bệnh động mạch ngoại biên) cho thấy lợi ích cao nhất (đạt được ý nghĩa thống kê ở p=0,003) ở những bệnh nhân bị bệnh động mạch ngoại biên (nhất là những người đã có tiền sử nhồi máu cơ tim) (RRR=23,7%; CI : 8,9 đến 36,2) và kém hơn (không khác biệt đáng kể so với ASA) ở những bệnh nhân bị đột quy (RRR=7,3%; CI : -5,7 đến 18,7). Ở những bệnh nhân được nhận vào thử nghiệm trên nền duy nhất là nhồi máu cơ tim mới xảy ra, clopidogrel đã có số lượng biến cố thấp hơn, nhưng không khác biệt có ý nghĩa thống kê so với ASA (RRR=-4,0%; CI : -22,5 đến 11,7). Thêm vào đó, phân nhóm bệnh nhân theo tuổi tác cho thấy lợi ích của việc dùng clopidogrel ở những bệnh nhân trên 75 tuổi thì kém hơn so với những bệnh nhân ≤ 75 tuổi.

Đặc tính dược động học:

Sau khi dùng đường uống liều lặp lại 75mg/ngày, clopidogrel nhanh chóng được hấp thu. Tuy nhiên nồng độ thuốc trong huyết tương của phân tử mẹ là rất thấp và dưới giới hạn xác định về lượng (0,00025mg/l) 2 giờ sau khi dùng thuốc. Hấp thu tối thiểu là 50%, dựa trên sự bài tiết qua nước tiểu của chất chuyển hoá clopidogrel. Clopidogrel được chuyển hoá chủ yếu tại gan và chất chuyển hoá chủ yếu, dạng không hoạt động, là dẫn xuất acid carboxylic; dẫn xuất này chiếm 85% thành phần thuốc lưu thông trong huyết tương. Chất chuyển hoá này đạt nồng độ đỉnh trong huyết tương (xấp xỉ 3mg/l khi dùng liều lặp lại 75mg bằng đường uống) khoảng 1 giờ sau khi dùng thuốc. Clopidogrel là một tiền chất. Chất chuyển hoá hoạt động, là dẫn chất thiol, được hình thành bởi sự oxy-hoá clopidogrel thành 2-oxo-clopidogrel và sự thủy phân kế tiếp. Bước oxy-hoá được điều hoà chủ yếu bởi cytochrom P₄₅₀ isoenzym 2B6 và 3A4 và ở phạm vi nhỏ hơn bởi 1A1, 1A2 và 2C19. Chất chuyển hoá thiol hoạt động đã được phân ly trong phòng thí nghiệm, gắn kết nhanh chóng và không hồi phục với các thụ thể tiểu cầu, do đó chống kết tập tiểu cầu. Chất chuyển hoá này không phát hiện được trong huyết tương. Dược động học của chất chuyển hoá lưu hành chính thì biến đổi tuyến tính theo đây liều lượng từ 50mg đến 150mg clopidogrel (nồng độ trong huyết tương gia tăng tỷ lệ với liều).

Clopidogrel và chất chuyển hoá lưu hành chính gắn kết thuận nghịch trong phòng thí nghiệm với protein huyết tương người (98% với clopidogrel và 94% với chất chuyển hoá). Sự gắn kết là không thể bão hoà trong phòng thí nghiệm ở một dải rộng về nồng độ.

Khi dùng clopidogrel có đánh dấu ¹⁴C ở người, có khoảng 50% được bài tiết trong nước tiểu và gần 46% trong phân trong khoảng 120 giờ sau khi dùng thuốc. Thời gian bán rã thải trừ của chất chuyển hoá lưu hành chính là 8 giờ sau khi dùng liều duy nhất và dùng liều lặp lại.

Sau khi dùng liều lặp lại 75mg clopidogrel mỗi ngày, nồng độ trong huyết tương của chất chuyển hoá lưu hành chính thấp hơn ở những bệnh nhân bệnh thận nặng (độ thanh thải creatinin từ 5 - 15ml/phút) so với những bệnh nhân bệnh thận nhẹ (độ thanh thải creatinin từ 30 - 60ml/phút) và so với những người khoẻ mạnh trong các nghiên cứu khác. Mặc dù sự ức chế ngưng tập tiểu cầu do ADP thấp hơn (25%) so với những người khoẻ mạnh, sự kéo dài chảy máu cũng tương đương với người khoẻ mạnh dùng 75mg clopidogrel mỗi ngày. Thêm vào đó, sự dung nạp thuốc thì tốt ở tất cả bệnh nhân.

Dược động học và dược lực học của clopidogrel đã được đánh giá ở đơn liều và đa liều nghiên cứu ở cả những người khoẻ mạnh và người bệnh xơ gan (Child-Pugh nhóm A hoặc B). Liều hàng ngày 75mg clopidogrel trong 10 ngày là an toàn và dung nạp tốt. Nồng độ đỉnh (C_{max}) của clopidogrel cho cả đơn liều và trạng thái ổn định ở bệnh nhân xơ gan cao hơn vài lần so với những người bình thường. Tuy nhiên nồng độ trong huyết tương của chất chuyển hoá lưu hành chính cũng như tác dụng của clopidogrel trên sự ngưng tập tiểu cầu do ADP và thời gian chảy máu là tương đương nhau giữa các nhóm.

AN TOÀN TIỀN LÂM SÀNG:

Trong các nghiên cứu tiền lâm sàng trên chuột cống và khi đầu chó, các tác động quan sát được thông thường nhất là sự biến đổi ở gan. Các tác dụng này xuất hiện khi dùng ít nhất cao gấp 25 lần liều lâm sàng là 75mg/ngày và gây ra tác động trên men chuyển hoá ở gan. Ở liều điều trị của clopidogrel không có tác động trên các men chuyển hoá của gan.

Ở liều rất cao, sự dung nạp clopidogrel ở dạ dày không đáng kể (viêm dạ dày, sụt rụng dạ dày và/hoặc nôn) cũng đã được báo cáo ở chuột cống và khi đầu chó.

Chưa có chứng minh về tác dụng sinh ung thư khi dùng clopidogrel 78 tuần trên chuột và 104 tuần trên chuột cống khi dùng ở liều đến 77mg/kg/ngày (liều dùng ít nhất 25 lần cao hơn liều lâm sàng 75mg/ngày).

Clopidogrel đã được thử nghiệm trên lâm sàng và trong phòng thí nghiệm về nghiên cứu độc tính di truyền và cho thấy thuốc không có hoạt tính độc tính trên gen.

Clopidogrel không có tác dụng trên khả năng sinh sản của chuột cống đực và cái và không có sinh quái thai ở cả chuột lẫn thỏ. Đối với chuột đang cho con bú, clopidogrel gây ra sự phát triển hơi chậm của chuột con. Nghiên cứu đặc hiệu dược động học bằng cách thực hiện đánh dấu phóng xạ clopidogrel cho thấy phân tử mẹ hoặc chất chuyển



Handwritten signature



TRÁCH NHIỆM TRỌN VẸN

CÔNG TY CỔ PHẦN DƯỢC PHẨM SAVI (**SaVipharm**)

Lô Z.01-02-03a KCN/KCX Tân Thuận, Q.7, Tp.Hồ Chí Minh

Tel : (08) 37700 144 Fax : (08) 37700 145 Email : svp@savipharm-vn.com

hoá của nó được bài tiết qua sữa. Do đó, tác dụng trực tiếp (độc tính nhẹ) hoặc tác dụng gián tiếp (tính có thể chấp nhận được thấp) không thể được loại trừ.

CHỈ ĐỊNH:

- Giảm các biến cố do xơ vữa động mạch (nhồi máu cơ tim, đột quỵ và tai biến mạch máu não) ở bệnh nhân có tiền sử xơ vữa động mạch biểu hiện bởi đột quỵ thiếu máu cục bộ (từ 7 ngày đến ít hơn 6 tháng), nhồi máu cơ tim (từ vài ngày đến ít hơn 35 ngày) hoặc bệnh lý động mạch ngoại biên đã thành lập.
- Bệnh nhân bị hội chứng mạch vành cấp tính mà không có đoạn ST chênh lên (đau thắt ngực không ổn định hoặc nhồi máu cơ tim không có sóng Q), dùng kết hợp với Acid acetylsalicylic.

LIỀU LƯỢNG VÀ CÁCH DÙNG :

Thuốc này chỉ dùng theo sự kê đơn của bác sĩ.

- *Cách dùng :*

Được dùng đường uống.

- *Liều lượng :*

* *Người trưởng thành và người già :*

DOGREL SAVI (clopidogrel) được khuyến dùng với liều duy nhất 75mg/ngày, dùng trong hoặc ngoài bữa ăn. Không cần điều chỉnh liều dùng cho người già hay bệnh nhân có bệnh thận.

Ở bệnh nhân bị hội chứng mạch vành cấp không có đoạn ST chênh (đau thắt ngực không ổn định hoặc nhồi máu cơ tim không có sóng Q) : nên khởi đầu điều trị với liều nạp 300mg clopidogrel (tức 4 viên Dogrel Savi) ở ngày đầu tiên, sau đó tiếp tục với liều 75mg /ngày (hay 1 viên Dogrel Savi; kết hợp với acid acetylsalicylic 75 - 325mg/ngày) ở những ngày tiếp theo.

* *Trẻ em và thanh niên :*

Chưa có dữ liệu về sự an toàn và hiệu quả của thuốc đối với bệnh nhân dưới 18 tuổi.

Thông báo cho Bác sĩ những tác dụng không mong muốn gặp phải khi sử dụng thuốc.

CHỐNG CHỈ ĐỊNH:

- Mẫn cảm với thuốc hoặc với bất kỳ thành phần nào của thuốc
- Suy gan nặng
- Đang có chảy máu bệnh lý như loét tiêu hoá, chảy máu trong não.
- Phụ nữ đang nuôi con bằng sữa.

CHÚ Ý ĐỀ PHÒNG VÀ THẬN TRỌNG LÚC DÙNG :

- Ở những bệnh nhân bị nhồi máu cơ tim cấp tính, không nên bắt đầu điều trị với clopidogrel trong vài ngày đầu sau khi bị nhồi máu cơ tim.

- Giống như các thuốc kháng tiểu cầu khác, clopidogrel nên được dùng thận trọng với những bệnh nhân tăng nguy cơ chảy máu do chấn thương, phẫu thuật hoặc các tình trạng bệnh lý khác. Nếu một bệnh nhân chuẩn bị được phẫu thuật mà không muốn có ảnh hưởng kháng tiểu cầu, nên ngưng dùng DOGREL SAVI (clopidogrel) 7 ngày trước khi phẫu thuật.

DOGREL SAVI (clopidogrel) kéo dài thời gian chảy máu và nên được dùng thận trọng với những bệnh nhân có sang thương có khả năng chảy máu (nhất là dạ dày ruột và nội nhãn).

Thông tin bệnh nhân cần biết : Nếu dùng clopidogrel (Dogrel Savi) kéo dài hơn bình thường, khi xuất hiện chảy máu thì phải ngưng dùng thuốc và thông báo những chảy máu bất thường cho bác sĩ điều trị. Người bệnh nên thông báo cho bác sĩ và nha sĩ biết là đang dùng clopidogrel (Dogrel Savi) trước khi hẹn lịch phẫu thuật hoặc trước khi dùng bất kỳ loại thuốc mới nào.

- Chưa có kinh nghiệm dùng clopidogrel (Dogrel Savi) ở những bệnh nhân suy thận. Do đó nên thận trọng khi dùng DOGREL SAVI (clopidogrel) cho những bệnh nhân này.

- Chưa có nhiều kinh nghiệm dùng clopidogrel (Dogrel Savi) ở những bệnh nhân gan vừa là những người có thể có tạng bị chảy máu. Thận trọng khi dùng DOGREL SAVI (clopidogrel) cho những bệnh nhân này.

- Không nên dùng kết hợp DOGREL SAVI với thuốc chống đông đường uống (warfarin) và đường tiêm (heparin) vì có thể làm tăng mức độ chảy máu.

- Vì có khả năng làm tăng nguy cơ chảy máu, nên thận trọng khi dùng phối hợp DOGREL SAVI với acid acetylsalicylic (aspirin), thuốc

kháng viêm không steroid, heparin hoặc thuốc tan huyết khối (xem mục Tương tác thuốc)

- Các thuốc có thể gây các sang thương dạ dày ruột (như thuốc kháng viêm không steroid) nên được dùng thận trọng đối với bệnh nhân đang dùng DOGREL SAVI (clopidogrel).

- Nên thận trọng khi dùng phối hợp clopidogrel với rt-PA (activase recombinant tissue plasminogen activator) và heparin do xảy ra tăng nguy cơ chảy máu.

- Nên thận trọng khi dùng phối hợp clopidogrel với các thuốc ức chế CYP2C19 bao gồm ome-prazole và esomeprazole, fluoxetine, fluvoxamine, moclobemide, voriconazole, fluconazole, ticlopidine, ciprofloxacin, cimetidine, carbamazepine, oxcarbazepine và chloramphenicol.

- Nên tránh phối hợp clopidogrel với các chất ức chế bơm proton trừ khi thật cần thiết.

TƯƠNG TÁC VỚI CÁC THUỐC KHÁC, CÁC DẠNG TƯƠNG TÁC KHÁC:

- *Acid acetylsalicylic (ASA, aspirin) :*

ASA không làm thay đổi khả năng ức chế ngưng tập tiểu cầu do ADP của clopidogrel, nhưng clopidogrel gia tăng hiệu quả của ASA trên sự ngưng tập tiểu cầu do collagen. Tuy nhiên, việc kết hợp 500mg aspirin (ASA) 2 lần/ngày với clopidogrel 1 lần/ngày đã không làm tăng có ý nghĩa 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 chảy máu. Do đó, cần thận trọng khi dùng phối hợp (xem mục *Chú ý đề phòng và thận trọng lúc dùng*).

- *Warfarin :* xem mục *Chú ý đề phòng và thận trọng lúc dùng*.

- *Heparin :*

Trong một nghiên cứu lâm sàng ở những người khoẻ mạnh, việc dùng kết hợp với clopidogrel đã cho thấy không cần thay đổi liều dùng của heparin hoặc thay đổi tác dụng đông máu của heparin. Việc dùng kết hợp với heparin không ảnh hưởng đến sự ngưng tập tiểu cầu do clopidogrel.

Tương tác dược lực học giữa clopidogrel và heparin là có thể xảy ra, làm tăng nguy cơ chảy máu. Do đó, cần thận trọng khi dùng phối hợp (xem mục *Chú ý đề phòng và thận trọng lúc dùng*).

- *Thuốc tan huyết khối :*

Tính an toàn khi dùng phối hợp clopidogrel, rt-PA (activase recombinant tissue plasminogen activator) và heparin đã được đánh giá ở những bệnh nhân mới bị nhồi máu cơ tim. Tỷ lệ chảy máu có ý nghĩa trên lâm sàng quan sát được khi dùng rt-PA và heparin kết hợp ASA. Chưa có dữ liệu về tính an toàn của việc dùng phối hợp clopidogrel với các thuốc tan huyết khối, (như eptifibatide, ticlopidine, tirofiban), nên thận trọng khi dùng phối hợp. Ảnh hưởng của clopidogrel và các thuốc ức chế kết tập tiểu cầu khác có thể gia tăng, dẫn đến sự tăng nguy cơ chảy máu. (xem mục *Chú ý đề phòng và thận trọng lúc dùng*).

- *Thuốc chống đông đường uống :*

Sử dụng đồng thời clopidogrel với thuốc chống đông đường uống không được khuyến khích vì nó có thể tăng cường độ chảy máu.

Tương tự như với các tác nhân kháng tiểu cầu, clopidogrel cần được sử dụng thận trọng ở bệnh nhân có nguy cơ chảy máu từ chấn thương, phẫu thuật hoặc sang thương bệnh lý khác và ở những bệnh nhân được điều trị với ASA (aspirin), heparin, chất ức chế glycoprotein IIb / IIIa hoặc thuốc kháng viêm không steroid (NSAIDs) bao gồm cả chất ức chế Cox-2. Bệnh nhân cần theo dõi cẩn thận bất kỳ dấu hiệu chảy máu nào bao gồm chảy máu bị che khuất, đặc biệt là trong những tuần đầu của điều trị và / hoặc sau khi giải phẫu tim hoặc sau phẫu thuật.

- *Thuốc chống đông đường tiêm :*

Một tương tác dược lực học giữa clopidogrel và heparin có thể xảy ra, dẫn đến sự tăng nguy cơ chảy máu. Vì vậy, việc sử dụng đồng thời phải được tiến hành cẩn thận.

- *Chất ức chế Glycoprotein IIb / IIIa :*

Clopidogrel nên được dùng thận trọng ở những bệnh nhân có thể có nguy cơ chảy máu sau phẫu thuật, chấn thương hoặc tình trạng bệnh lý khác khi dùng đồng thời với các chất ức chế glyco-protein IIb/ IIIa (như abciximab, xemilofiban, orbofiban và sibrafiban...)

- *Các tác nhân chống tập kết tiểu cầu khác (như eptifibatide, ticlopidine, tirofiban ...)*

Ảnh hưởng của clopidogrel và các thuốc ức chế kết tập tiểu cầu khác có thể gia tăng tác dụng, dẫn đến sự tăng nguy cơ chảy máu.

GIỚI THIỆU SẢN PHẨM MỚI
 CÔNG TY CỔ PHẦN DƯỢC PHẨM SAVI
 TÂN THẬN
 Q.7
 TP. HỒ CHÍ MINH
 (08) 37700 144
 (08) 37700 145
 svp@savipharm-vn.com



TRÁCH NHIỆM TRỌN VẸN

CÔNG TY CỔ PHẦN DƯỢC PHẨM SAVI (**SaViPharm**)

Lô Z.01-02-03a KCN/KCX Tân Thuận, Q.7, Tp.Hồ Chí Minh

Tel : (08) 37700 144 Fax : (08) 37700 145 Email : svp@savipharm-vn.com

- Thuốc kháng viêm không steroid (NSAIDs) :

Trong một nghiên cứu lâm sàng ở những người khoẻ mạnh, khi dùng kết hợp clopidogrel với naproxen có hiện tượng gia tăng xuất huyết dạ dày ẩn. Tuy nhiên do không có nghiên cứu tương tác giữa clopidogrel với các NSAIDs khác, hiện nay không rõ sự kết hợp này có làm tăng nguy cơ chảy máu dạ dày ruột hay không. Do đó nên thận trọng khi dùng phối hợp clopidogrel với các NSAIDs (xem mục *Chú ý để phòng và thận trọng lúc dùng*).

- Thuốc được chuyển hóa bởi cytochrome P450 isoenzyme 2C9 :

Ở nồng độ cao trong thử nghiệm *in vitro*, clopidogrel ức chế men cytochrome P450 (2C9). Theo đó, clopidogrel can thiệp vào chuyển hóa của *phenytoin, tamoxifen, tolbutamide, warfarin, fluvastatin* và nhiều chất *kháng viêm không steroid (NSAIDs)*, nhưng không có dữ liệu để dự đoán về mức độ của những tương tác. Phải thận trọng khi sử dụng đồng thời các loại thuốc này với clopidogrel.

- Kết hợp với điều trị khác :

Do clopidogrel được chuyển hóa thành chất chuyển hóa có hoạt tính một phần bởi men CYP 2C19, nên khi sử dụng các loại thuốc ức chế hoạt động của enzyme này sẽ dẫn đến làm giảm nồng độ của các chất chuyển hóa có hoạt tính của clopidogrel và làm giảm hiệu quả điều trị. Sử dụng đồng thời với thuốc ức chế CYP2C19 không được khuyến khích.

Các loại thuốc ức chế CYP2C19 bao gồm *omeprazole và esomeprazole, fluoxetine, fluvoxamine, moclobemide, voriconazole, fluconazole, ticlopidine, ciprofloxacin, cimetidine, carbamazepine, oxcarbazepine và chloramphenicol*.

Một số nghiên cứu lâm sàng đã được tiến hành với clopidogrel và các thuốc dùng đồng thời khác để điều tra khả năng tương tác được động học và được động học.

Ngoài ra các nghiên cứu tương tác cụ thể trên, bệnh nhân còn tham gia vào thử nghiệm lâm sàng khi dùng chung clopidogrel với một loạt các loại thuốc bao gồm cả *thuốc lợi tiểu, thuốc chẹn beta, các chất ức chế men chuyển angiotensin, chất đối kháng canxi, các chất làm giảm cholesterol, chất co mạch vành, các chất chống đái tháo đường* (bao gồm cả *insulin*), các *chất chống động kinh, thuốc đối kháng GPIIb / IIIa và liệu pháp thay thế hormone*, nhưng không thấy có bằng chứng lâm sàng tương tác bất lợi đáng kể.

- Các chất ức chế bơm proton :

Mặc dù các bằng chứng về sự ức chế men CYP2C19 có thay đổi trong lớp các chất ức chế bơm proton, các nghiên cứu lâm sàng cho thấy có sự tương tác giữa clopidogrel với có thể tất cả các thành viên của lớp này. Vì vậy, sử dụng đồng thời clopidogrel với các *thuốc ức chế bơm proton* nên tránh, trừ khi thật cần thiết. Không có bằng chứng cho thấy các loại thuốc khác làm giảm acid dạ dày chẳng hạn như *kháng thụ thể H₂ hoặc các thuốc kháng acid can thiệp vào hoạt động kháng tiêu cầu của clopidogrel*.

Thuốc kháng acid dạ dày không làm thay đổi thời gian hấp thu của clopidogrel.

Dữ liệu từ các nghiên cứu với microsomes gan người chỉ ra rằng chất chuyển hóa acid carboxy-lic của clopidogrel có thể ức chế hoạt động của men cytochrome P450 2C9. Điều này có thể dẫn đến sự tăng nồng độ huyết tương của các thuốc như *phenytoin, tolbutamide* và NSAIDs là các thuốc được chuyển hóa bởi cytochrome P450 2C9. Dữ liệu từ nghiên cứu CAPRIE (một nghiên cứu so sánh clopidogrel với aspirin) chỉ ra rằng tolbutamide và phenytoin có thể được dùng an toàn đồng thời với clopidogrel.

Ngoài các thông tin tương tác thuốc cụ thể được mô tả ở trên, các nghiên cứu tương tác của clopidogrel với một số thuốc thường dùng ở những bệnh nhân có bệnh máu cục vữa động mạch (atherothrombotic disease) đã không được thực hiện. Tuy nhiên, các bệnh nhân tham gia vào thử nghiệm lâm sàng khi dùng đồng thời clopidogrel với một loạt các thuốc bao gồm thuốc lợi tiểu, thuốc chẹn beta, thuốc ức chế men chuyển ACE, chất đối kháng calci, các chất làm giảm cholesterol, thuốc giãn mạch vành, các thuốc trị đái tháo đường (bao gồm cả *insulin*), thuốc chống động kinh và chất đối kháng GPIIb / IIIa nhưng không có bằng chứng về ý nghĩa tương tác lâm sàng bất lợi.

Được động học của *digoxin* hoặc *theophyllin* không bị thay đổi khi kết hợp với clopidogrel.

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

Thời kỳ mang thai

Các nghiên cứu quá trình sinh sản ở chuột và thỏ phát hiện không có dấu hiệu làm suy yếu khả năng sinh sản hoặc hư thai do clopidogrel.

Tuy nhiên chưa có các nghiên cứu đầy đủ và có kiểm soát trên người phụ nữ mang thai. Do chưa có các dữ liệu, clopidogrel không được khuyến dùng trong thời gian mang thai.

Thời kỳ cho con bú

Các nghiên cứu ở chuột cho thấy clopidogrel và/hoặc các chất chuyển hoá của clopidogrel không được bài tiết qua sữa. Người ta không biết là sản phẩm này có bài tiết qua sữa người hay không (xem mục *Chống chỉ định*)

Tác động củ thuốc lên khả năng lái xe và vận hành máy móc

Clopidogrel không có ảnh hưởng không đáng kể lên khả năng lái xe và sử dụng máy móc

TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN CỦA THUỐC:

Sự an toàn khi sử dụng của clopidogrel được đánh giá trên 11.300 người bệnh trong đó trên 7.000 người đã điều trị trong thời gian 1 năm hoặc hơn. Trong thử nghiệm lâm sàng có kiểm soát rộng lớn Clopidogrel 75mg/ngày được dung nạp tốt hơn so với acid acetylsalicylic 325mg/ngày. Nhìn chung sự dung nạp của clopidogrel trong nghiên cứu này gần giống như acid acetyl salicylic bao gồm các yếu tố : tuổi, giới tính, chủng tộc. Các phản ứng phụ quan trọng thường gặp trên lâm sàng trong nghiên cứu Capric được liệt kê dưới đây :

- Chảy máu

Ở các bệnh nhân điều trị với clopidogrel hoặc acid acetylsalicylic (gọi tắt là ASA), tỷ lệ chảy máu chung cho bất kỳ loại chảy máu nào là 9,3%. Các trường hợp nặng chiếm tỷ lệ 1,4% đối với clopidogrel và 1,6% đối với ASA. Ở bệnh nhân dùng clopidogrel, tỷ lệ xảy ra chảy máu dạ dày ruột là 2,0% và phải nằm viện là 0,7%. Với ASA, tỷ lệ này là 2,7% và 1,1%. Tỷ lệ các chảy máu khác thì cao hơn ở các bệnh nhân dùng clopidogrel so với ASA (7,3% so với 6,5%). Tuy nhiên tỷ lệ các trường hợp trầm trọng thì như nhau đối với cả hai nhóm điều trị (0,6% so với 0,4%). Các trường hợp được báo cáo thường xuyên nhất với cả 2 nhóm điều trị là ban xuất huyết, vết thâm tím, khối tụ máu và chảy máu cam. Các trường hợp được báo cáo ít thường xuyên hơn là tụ máu, tiểu ra máu và chảy máu mắt (chủ yếu là ở kết mạc).

Tỷ lệ xuất huyết nội sọ là 0,4% (clopidogrel) và 0,5% (ASA).

Nghiên cứu hậu chiểu thị (sau khi đã sử dụng) : Có vài trường hợp tử vong được báo cáo (nhất là xuất huyết nội sọ, dạ dày ruột và sau phúc mạc) cũng như các trường hợp xuất huyết nặng đã được báo cáo ở các bệnh nhân dùng clopidogrel kết hợp với ASA hoặc clopidogrel với ASA và heparin (xem mục *Chú ý để phòng và thận trọng lúc dùng*; và mục *Tương tác thuốc*)

- Huyết học

Giảm bạch cầu trung tính trầm trọng ($< 0,45 \times 10^9/g$) đã được quan sát ở 4 bệnh nhân (0,04%) dùng clopidogrel và ở 2 bệnh nhân (0,02%) dùng ASA. Hai trong số 9.599 bệnh nhân dùng clopidogrel và không có bệnh nhân nào trong số 9.586 bệnh nhân dùng ASA có số bạch cầu trung tính giảm còn bằng 0 (không). Một trường hợp thiếu máu bất sản xuất hiện ở bệnh nhân dùng clopidogrel.

Tỷ lệ giảm tiểu cầu nặng ($< 80 \times 10^9/g$) ở 0,2% bệnh nhân dùng clopidogrel và ở 0,1% bệnh nhân dùng ASA. Rất hiếm trường hợp số tiểu cầu đếm được $\leq 30 \times 10^9/g$ đã được báo cáo.

- Hệ dạ dày ruột

Nói chung tỷ lệ các tai biến ở dạ dày ruột (như đau bụng, chán ăn, viêm dạ dày và táo bón) đã giảm đáng kể ở bệnh nhân điều trị với clopidogrel so với ASA (27,1% so với 29,8%). Thêm vào đó số các tai biến đưa đến việc phải ngưng dùng thuốc sớm cũng giảm ở nhóm bệnh nhân dùng clopidogrel so với ASA (3,2% so với 4,0%). Tuy nhiên tỷ lệ các tai biến có hại đưa đến triệu chứng lâm sàng nặng đã không có sự khác biệt về thống kê giữa các nhóm (3,0% và 3,6%). Các tai biến được báo cáo thường xuyên nhất của cả hai nhóm điều trị là đau bụng, chán ăn, tiêu chảy và buồn nôn. Các tai biến ít gặp khác là táo bón, đau răng, nôn, đầy hơi và viêm dạ dày.

Các trường hợp tiêu chảy đã được báo cáo với tần suất cao hơn đáng kể ở những bệnh nhân dùng clopidogrel so với ASA (4,5% so với 3,4%). Tỷ lệ mắc tiêu chảy nặng thì tương tự như nhau ở cả hai nhóm điều trị (0,2% so với 0,1%). Tỷ lệ loét peptic, loét dạ dày hay hành tá tràng là 0,7% khi dùng clopidogrel và 1,2% khi dùng ASA.

- Rối loạn da hay rối loạn liên quan đến da khác

Tỷ lệ chung các rối loạn ở da và các rối loạn phụ khác ở bệnh nhân dùng clopidogrel thì cao hơn đáng kể (15,8%) so với dùng ASA (13,1%). Tỷ lệ mắc các tai biến nặng thì tương tự như nhau ở cả hai

THUỐC
TUYỂN
LÃN
HÃM
VI
CHỈ

(Handwritten signature)



TRÁCH NHIỆM TRỌN VẸN

CÔNG TY CỔ PHẦN DƯỢC PHẨM SAVA (SaVipharm)

Lô Z.01-02-03a KCN/KCX Tân Thuận, Q.7, Tp.Hồ Chí Minh

Tel : (08) 37700 144 Fax : (08) 37700 145 Email : svp@savipharm-vn.com

nhóm (0,7% so với 0,5%). Số bệnh nhân dùng clopidogrel bị ban đỏ (rash) nhiều hơn so với dùng ASA (4,2% so với 3,5%). Có nhiều bệnh nhân bị ngứa sản khi dùng clopidogrel so với dùng ASA (3,3% so với 1,6%).

- Các rối loạn thần kinh trung ương và ngoại biên

Tỷ lệ chung các rối loạn này (như đau đầu, chóng mặt, mất thăng bằng và dị cảm) đã giảm đáng kể ở những bệnh nhân dùng clopidogrel so với ASA (22,3% so với 23,8%).

- Rối loạn gan và mật

Tỷ lệ chung các rối loạn này thì tương tự như nhau ở những bệnh nhân dùng clopidogrel so với ASA (3,5% so với 3,4%).

- Nghiên cứu hậu liều thị (sau sử dụng)

Các nghiên cứu này nhằm xác định mức độ an toàn đã được nghiên cứu rộng rãi về lâm sàng, về phản ứng quá mẫn đã được báo cáo : những phản ứng này chủ yếu là phản ứng da (dát sản hay phát ban rash, mề đay ...) và/hoặc ngứa sản. Rất hiếm trường hợp bị co thắt phế quản, phù mạch hay phản ứng dạng phản vệ, sốt, đau khớp và viêm khớp đã được báo cáo. Các quan sát hậu liều thị cho thấy rất hiếm trường hợp bị xuất huyết giảm tiểu cầu (1/200.000 trường hợp) và mất bạch cầu hạt được báo cáo.

QUÁ LIỀU VÀ XỬ TRÍ:

Chưa có thuốc giải độc hoạt tính dược lý của clopidogrel. Truyền tiểu cầu có thể giới hạn được tác dụng của clopidogrel.

Ở thử nghiệm trên động vật, clopidogrel với liều uống duy nhất ≥ 1.500 mg/kg đã gây ra hoại tử, viêm dạ dày xuất huyết, viêm thực quản và viêm ruột ở chuột nhắt, chuột cống và khỉ đầu chó. Hoại tử tiểu quản và viêm thận kẽ cũng đã được ghi nhận ở chuột nhắt.

Quá liều clopidogrel sau khi dùng có thể dẫn đến thời gian chảy máu

kéo dài và sau đó chảy máu biến chứng. Liệu pháp điều trị thích hợp cần được xem xét nếu quan sát thấy chảy máu.

Chưa có thuốc giải độc đối với các tác động dược lý của clopidogrel. Nếu có yêu cầu nhanh chóng chỉnh sửa thời gian chảy máu bị kéo dài, việc truyền tiểu cầu có thể đảo ngược được tác dụng của clopidogrel.

ĐÓNG GÓI :

Vi 10 viên – Hộp 03 vi.

BẢO QUẢN : Nơi khô, nhiệt độ dưới 30°C. Tránh ánh sáng.

TIÊU CHUẨN ÁP DỤNG : Tiêu chuẩn cơ sở.

HẠN DÙNG : 36 tháng kể từ ngày sản xuất.



TRÁCH NHIỆM TRỌN VẸN

Để xa tầm tay của trẻ em.

**Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng.
Nếu cần thêm thông tin, xin hỏi ý kiến Bác sĩ.**

Sản xuất tại :

CTY CỔ PHẦN DƯỢC PHẨM SAVA (SaVipharm J.S.C)

Lô Z.01-02-03a KCN/KCX Tân Thuận, Quận 7, Tp Hồ Chí Minh.

Điện thoại : (84.8) 37700144-142

Fax : (84.8) 37700145

Tp. HCM, ngày 3 tháng 6 năm 2012

TỔNG GIÁM ĐỐC



DR. CK II TRẦN TỰ



PHÓ CỤC TRƯỞNG

Nguyễn Văn Loanh



(Handwritten mark)