



**Thành phần:** Mỗi viên nang chứa:  
 Clopidogrel bisulfate  
 Tương ứng Clopidogrel .....75 mg  
 Tô được vđ ..... 1 viên nang

**ĐỂ XA TÂM TAY TRẺ EM/  
 KEEP OUT OF REACH OF CHILDREN  
 BỘC KỶ HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG  
 TRƯỚC KHI DÙNG/ CAREFULLY  
 READ THE ACCOMPANYING  
 INSTRUCTIONS BEFORE USE**

**Tiêu chuẩn/ Specifications:**  
 TCOS/ Manufacturer's.

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

Lần đầu: *04* / *8* / *2014*

**EDIWEL**  
 Clopidogrel 75 mg

Hộp **10** Viên Nang cứng  
 Box of **10** Blisters **10** Capsule

Viên nang cứng  
**100** Capsule

**EDIWEL**  
 Clopidogrel 75 mg

**Chỉ định, Cách dùng - Liều dùng, Chống chỉ định/ Indications, Administration- Doseage, Contraindications:**  
 Xem tờ hướng dẫn sử dụng thuốc bên trong hộp/  
 See the package insert inside.

**Bảo quản/ Storage:**  
 Nơi khô, nhiệt độ dưới 30°C/  
 Store in a dry place, below 30°C.

**SDK (Reg.No):**  
 Số lô SX (Lot No):  
 Ngày SX (Mfg. Date):  
 HD (Exp. Date):

Sản xuất tại: Manufactured by  
**CÔNG TY C.P DƯỢC PHAM HA TAY**  
 44/74 Phường Trưng Bông, Quận Trưng Bông,  
 TP. Hồ Chí Minh, Việt Nam  
 Tel: 0903814000

**EDIWEL**  
 Clopidogrel 75 mg

Hộp **10** Viên Nang cứng  
 Box of **10** Blisters **10** Capsule



**CÔNG TY C.P DƯỢC PHAM HA TAY**  
 ĐƯỢC PHÂN M.S.D.N. 0500381400  
 TP. HỒ CHÍ MINH - TP. HỒ CHÍ MINH





**Hướng dẫn sử dụng thuốc:**

**Thuốc bán theo đơn.**

**EDIWEL**

- **Dạng thuốc:** Viên nang cứng.
- **Qui cách đóng gói:** Hộp 10 vỉ x 10 viên nang.
- **Thành phần:**

Clopidogrel bisulfat	75mg
tương ứng Clopidogrel	
Tá dược vừa đủ	1viên



(Tá dược gồm: Microcrystalline cellulose, cellactose, natri croscarmellose, crospovidon, croscarmellose natri, bột talc, magnesi stearat, colloidal silicon dioxyd).

**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 chẹn sự khuyếch 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 acid acetylsalicylic (nghiên cứu của capric: clopidogrel so sánh với acid acetylsalicylic 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. Những bệnh nhân đã được dùng ngẫu nhiên clopidogrel 75mg/ngày hoặc acid acetylsalicylic 325mg/ngày, trong từ 1 đến 3 năm. Nhóm bệnh nhân bị nhồi máu cơ tim đã dùng acid acetylsalicylic 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 acid acetylsalicylic. 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%); quan sát được trong nhóm acid acetylsalicylic (mức giảm nguy cơ tương đối) 8,7%, tương ứng với, cứ mỗi 1.000 bệnh nhân được điều trị 2 năm, thì có thêm 10 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 acid acetylsalicylic (6,0%).



Phân nhóm bệnh nhân tùy thuộc bệnh lý lúc chọn bệnh (nhồi máu cơ tim, đột quỵ 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), ở những bệnh nhân bị đột quỵ. 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 acid. 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  $\leq 75$  tuổi.

### **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.

Sau khi được hấp thu ở ruột, khoảng 85% lượng thuốc hấp thu được chuyển hóa chủ yếu tại gan bởi các enzym esterase thành những chất không có hoạt tính và 15% được chuyển hóa bởi hệ enzym cytochrome P-450 thành chất có hoạt tính ức chế thụ thể P2Y<sub>12</sub>. Enzym chủ yếu trong hệ cytochrome P-450 biến clopidogrel thành chất có hoạt tính kháng tiểu cầu là enzym CYP2C<sub>19</sub>. Có nhiều gen allele khác nhau mã hóa sự tổng hợp enzym CYP2C<sub>19</sub>. Trong số này có một gen allele mang tên CYP2C<sub>19</sub>\*2 mã hóa sự tổng hợp enzym CYP2C<sub>19</sub> khiếm khuyết chức năng chuyển hóa clopidogrel. Sau khi uống clopidogrel, người mang gen allele CYP2C<sub>19</sub>\*2 có nồng độ trong huyết tương của chất chuyển hóa có hoạt tính của clopidogrel thấp hơn so với người không mang gen này.

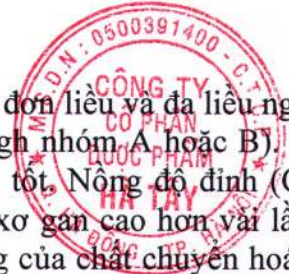
Chất chuyển hoá chủ yếu, dạng không hoạt động, là dẫn xuất acid carboxylic; dẫn xuất này chiếm 85% thành phần thuốc lưu thông trong huyết tương. Chất chuyển hoá này đạt nồng độ đỉnh trong huyết tương (xấp xỉ 3mg/l khi dùng liều lặp lại 75mg bằng đường uống) khoảng 1 giờ sau khi dùng thuốc. Clopidogrel 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 P<sub>450</sub> 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 dãy 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 <sup>14</sup>C 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 huỷ 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.

#### **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:* Dùng dùng đường uống.

- *Liều lượng:*

\* *Người trưởng thành và người già :*

Clopidogrel (EDIWEL) được khuyên 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 EDIWEL) ở ngày đầu tiên, sau đó tiếp tục với liều 75mg /ngày (hay 1 viên EDIWEL; kết hợp với acid acetylsalicylic 75 - 325mg/ngày) ở những ngày tiếp theo.

#### **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 cho con bú.

#### **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 Clopidogrel 7 ngày trước khi phẫu thuật.

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 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 trước khi hẹn lịch phẫu thuật hoặc trước khi dùng bất kỳ loại thuốc mới nào.



- Chưa có kinh nghiệm dùng clopidogrel ở những bệnh nhân suy thận. Do đó nên thận trọng khi dùng Clopidogrel cho những bệnh nhân này.
- Chưa có nhiều kinh nghiệm dùng clopidogrel ở những bệnh nhân bệnh gan vừa là những người có thể có tạng bị chảy máu. Thận trọng khi dùng Clopidogrel cho những bệnh nhân này.
- Không nên dùng kết hợp với warfarin 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 Clopidogrel 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 Clopidogrel (clopidogrel).

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

- *Acid acetylsalicylic* (acid acetylsalicylic , aspirin):

Acid acetylsalicylic không làm thay đổi khả năng ức chế ngưng tập tiểu cầu do ADP của clopidogrel, nhưng clopidogrel gia tăng hiệu quả của acid acetylsalicylic trên sự ngưng tập tiểu cầu do collagen. Tuy nhiên, việc kết hợp 500mg aspirin (acid acetylsalicylic ) 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 acid acetylsalicylic có thể xảy ra, làm tăng nguy cơ chảy máu. Do đó, cần thận trọng khi dùng phối hợp (xem mục *Chú ý để phòng và thận trọng lúc dùng*).

- *Warfarin*: xem mục *Chú ý để 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 để 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 acid acetylsalicylic. Chưa có dữ liệu về tính an toàn của việc dùng phối hợp clopidogrel với các thuốc tan huyết khối, nên thận trọng khi dùng phối hợp (xem mục *Chú ý để phòng và thận trọng lúc dùng*).

- *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*).

- *Kết hợp điều trị khác*:

Đã có một số nghiên cứu lâm sàng khác sử dụng clopidogrel kết hợp với các thuốc khác nhằm quan sát sự tương tác về dược lực học và dược động học. Không có tương tác có ý nghĩa lâm sàng về mặt dược lực học khi dùng kết hợp clopidogrel với atenolol, nifedipin hoặc với cả hai.



Hơn nữa, hoạt tính dược lực học của clopidogrel cũng không bị ảnh hưởng nhiều khi dùng kết hợp với phenobarbital, cimetidin hoặc estrogen.

Dược động học của digoxin hoặc theophyllin không bị thay đổi khi kết hợp với clopidogrel. Thuốc kháng acid dạ dày không làm thay đổi thời gian hấp thu của clopidogrel.

Dữ liệu từ nghiên cứu Caprie cho thấy rằng phenytoin và tolbutamid có thể được kết hợp an toàn 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 CỦA 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:**

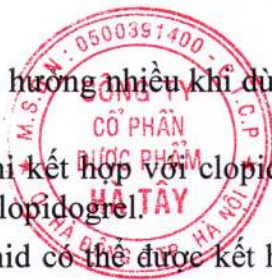
Sự an toàn khi sử dụng của clopidogrel được đánh giá trên 11.300 người bệnh trong đó trên 7.000 người đã điều trị trong thời gian 1 năm hoặc hơn. Trong thử nghiệm lâm sàng có kiểm soát rộng lớn Clopidogrel 75mg/ngày được dung nạp tốt hơn so với acid acetylsalicylic 325mg/ngày. Nhìn chung sự dung nạp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

- *Chảy máu:* Ở các bệnh nhân điều trị với clopidogrel hoặc acid acetylsalicylic (gọi tắt là acid acetylsalicylic), 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 acid acetylsalicylic. 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 acid acetylsalicylic, 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 acid acetylsalicylic (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% (acid acetylsalicylic).

Nghiên cứu 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 acid acetylsalicylic hoặc clopidogrel với acid acetylsalicylic 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 ( $< 0,45 \times 10^9/g/l$ ) đã được quan sát ở 4 bệnh nhân (0,04%) dùng clopidogrel và ở 2 bệnh nhân (0,02%) dùng acid acetylsalicylic. Hai trong số 9.599 bệnh nhân dùng clopidogrel và không có bệnh nhân nào trong số 9.586 bệnh nhân







dùng acid acetylsalicylic 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 ( $< 80 \times 10^9/g/l$ ) ở 0,2% bệnh nhân dùng clopidogrel và ở 0,1% bệnh nhân dùng acid acetylsalicylic. Rất hiếm trường hợp số tiểu cầu giảm được  $\leq 30 \times 10^9/g/l$  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 acid acetylsalicylic (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 acid acetylsalicylic (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 acid acetylsalicylic (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 acid acetylsalicylic .

- *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 acid acetylsalicylic (13,1%). Tỷ lệ mắc các tai biến nặng thì tương tự như nhau ở cả hai nhóm (0,7% so với 0,5%). số bệnh nhân dùng clopidogrel bị ban đỏ (rash) nhiều hơn so với dùng acid acetylsalicylic (4,2% so với 3,5%). có nhiều bệnh nhân bị ngứa sần khi dùng clopidogrel so với dùng acid acetylsalicylic (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 acid acetylsalicylic (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 acid acetylsalicylic (3,5% so với 3,4%).

- *Nghiên cứu 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 sần hay phát ban, mề đay ...) và/hoặc ngứa sần. 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 chiệu 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.

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

### **QUÁ LIỀU VÀ XỬ TRÍ:**

Một trường hợp quá liều do cố ý dùng clopidogrel đã được báo cáo. Một phụ nữ 34 tuổi dùng clopidogrel với liều 1.050mg clopidogrel (tương đương với 14 viên 75mg). Không thấy có tác dụng phụ nào. Không có điều trị đặc hiệu nào và bệnh nhân hồi phục mà không để lại di chứng.

Ở người khỏe mạnh tình nguyện, không thấy có tác dụng phụ nào được báo cáo sau khi dùng liều duy nhất 600mg clopidogrel (tương đương với 8 viên 75mg). Thời gian chảy máu tăng lên 1,7 lần tương đương với khi dùng clopidogrel liều 75mg/ngày.

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



\* **Hạn dùng:** 24 tháng tính từ ngày sản xuất. **Không dùng thuốc đã quá hạn sử dụng.**

\* **Lưu ý:** Khi thấy nang thuốc bị ẩm mốc, loang màu, nhãn thuốc in số lô SX, HD mờ...hay có các biểu hiện nghi ngờ khác phải đem thuốc tới hỏi lại nơi bán hoặc nơi sản xuất theo địa chỉ trong đơn.

**Qui cách đóng gói:** Hộp 10 vỉ x 10 viên nang.

**Bảo quản:** Nơi khô, nhiệt độ dưới 30<sup>0</sup>C.

**Tiêu chuẩn áp dụng:** TCCS.

**ĐỀ XA TÂM TAY TRẺ EM**

*"Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng.*

*Nếu cần thêm thông tin xin hỏi ý kiến bác sĩ"*

THUỐC SẢN XUẤT TẠI

**CÔNG TY CỔ PHẦN DƯỢC PHẨM HÀ TÂY**

La Khê- Hà Đông- TP Hà Nội

ĐT: 0433. 522203- 33516101 FAX: 0433522203



PHÓ CỤC TRƯỞNG  
*Nguyễn Văn Thanh*

**CÔNG TY C.P DƯỢC PHẨM HÀ TÂY**



Tổng giám đốc

PHÓ TỔNG GIÁM ĐỐC  
*ĐS. Nguyễn Bá Lai*

