

# TỜ HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG THUỐC

## Viên nén bao phim **DASARAB**

Thuốc bán theo đơn  
Để xa tầm tay trẻ em

Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng  
Thông báo ngay cho bác sỹ những tác dụng không mong muốn khi sử dụng thuốc

### PHẦN 1. HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG THUỐC CHO NGƯỜI BỆNH

#### 1. Thành phần, hàm lượng của thuốc:

Mỗi viên nén bao phim chứa:

Clopidogrel bisulfat

trong đương Clopidogrel ..... 75 mg

Tá dược: *Lactose monohydrat, cellulose vi tinh thể (M101), BHA, HPMC E15, crospovidon, talc, HPMC E6, titan dioxyd, PEG 6000, polysorbat 80, dầu thầu dầu, màu sunset yellow, màu brilliant blue, màu erythrosin lake.*

2. **Mô tả sản phẩm:** Viên nén tròn, bao phim màu hồng tím, một mặt có đập gạch ngang, mặt kia trơn.

3. **Quy cách đóng gói:** Hộp 2 vỉ x 14 viên/ Hộp 10 vỉ x 10 viên.

#### 4. Thuốc dùng cho bệnh gì?

Sản phẩm DASARAB chứa thành phần chính có tác dụng dược lý là clopidogrel, thuộc nhóm thuốc được gọi là thuốc ức chế kết tập tiểu cầu. Tiểu cầu là những cấu trúc rất nhỏ, nhỏ hơn hồng cầu và bạch cầu, chúng sẽ kết dính với nhau trong quá trình đông máu. Nhờ vào việc ngăn ngừa sự kết dính này, các thuốc ức chế kết tập tiểu cầu làm giảm nguy cơ thành lập cục máu đông (thành lập huyết khối).

DASARAB được dùng để đề phòng việc thành lập cục máu đông (huyết khối) trong lòng mạch máu bị xơ cứng (động mạch), gọi là huyết khối do xơ vữa động mạch, điều này có thể dẫn đến các biến cố do xơ vữa động mạch (như đột quy, bệnh tim hoặc tử vong).

Bạn có thể được chỉ định dùng DASARAB để đề phòng việc thành lập cục máu đông và giảm nguy cơ của các biến cố trầm trọng này vì:

- Bạn bị xơ cứng động mạch (còn gọi là xơ vữa động mạch), và
- Bạn đã bị bệnh tim, đột quy hoặc bệnh lý động mạch ngoại biên, hoặc
- Bạn bị đau ngực loại nặng như “đau thắt ngực không ổn định” hoặc “nhồi máu cơ tim” (đau tim). Bác sỹ cũng có thể cho bạn dùng acid acetylsalicylic (một hoạt chất có mặt trong nhiều thuốc làm giảm đau và hạ sốt cũng như để dự phòng đông máu).

Đọc kỹ thông tin trên tờ hướng dẫn sử dụng khi dùng thuốc. Nếu bạn có bất kỳ thắc mắc nào về việc dùng thuốc của bạn, hãy tham khảo ý kiến bác sỹ.

#### 5. Nên dùng thuốc này như thế nào và liều lượng?

Luôn dùng thuốc chính xác như hướng dẫn của bác sỹ hoặc dược sỹ. Nếu bạn chưa rõ, hãy hỏi lại cho chắc chắn.

##### **Liều dùng:**

Liều thông thường 1 viên/ ngày.

Bác sỹ có thể cho bạn dùng liều 300 mg (4 viên) nếu bạn bị đau ngực nặng 1 lần khi bắt đầu điều trị. Sau đó, liều khuyến cáo là 1 viên/ ngày.

Bạn phải dùng thuốc kéo dài theo chỉ định của bác sỹ.

Thông báo cho bác sỹ nếu bạn có dự định phẫu thuật (kể cả phẫu thuật răng).

Dạng bào chế này không thích hợp sử dụng cho trẻ em, khuyến cáo chọn dạng bào chế khác phù hợp hơn.

**Cách dùng:**

Thuốc dùng đường uống. Uống thuốc cùng hoặc không cùng bữa ăn.

**6. Khi nào không nên dùng thuốc này?**

Không nên dùng thuốc này nếu bạn:

- Mẫn cảm với clopidogrel hoặc bất kỳ thành phần nào của thuốc.
- Đang bị bệnh có thể gây chảy máu như loét dạ dày hoặc chảy máu bên trong não.
- Bị bệnh gan nặng.

Nếu bạn gặp phải một trong những tình trạng trên hoặc bạn có nghi ngờ gì, hãy tham khảo ý kiến bác sỹ trước khi dùng thuốc.

**7. Tác dụng không mong muốn**

Như các thuốc khác, DASARAB có thể gây tác dụng không mong muốn, nhưng không phải ai cũng gặp phải.

*Thông báo ngay cho bác sỹ nếu bạn gặp phải các tác dụng sau:*

- Sốt, các dấu hiệu nhiễm trùng hoặc mệt mỏi quá mức. Đây có thể do sự giảm tủy hiếm gặp của một số tế bào máu.
- Dấu hiệu bệnh gan như vàng da và/ hoặc mắt (vàng da), có hoặc không có chảy máu và/ hoặc lú lẫn.

Sung miệng hoặc các rối loạn trên da như phát ban và ngứa, phỏng rộp da. Đây có thể là dấu hiệu của phản ứng dị ứng.

*Tác dụng không mong muốn thường gặp nhất khi dùng clopidogrel là chảy máu:*

Chảy máu có thể xảy ra ở dạ dày hoặc ruột, bầm tím, tụ máu (chảy máu hoặc bầm tím bất thường dưới da), chảy máu mũi, tiểu ra máu. Trong một số ít trường hợp, đã có báo cáo chảy máu trong mắt, trong đầu, phổi hoặc khớp.

*Nếu bạn bị chảy máu kéo dài khi uống clopidogrel:*

Nếu bạn bị thương hay vết đứt, máu có thể ngừng chảy chậm hơn bình thường. Đó là do tác dụng của thuốc. Nếu đó là vết đứt hay vết thương nhỏ như vết đứt mắt do cạo râu, thì không có gì đáng quan tâm. Tuy nhiên, nếu bạn có nghi ngờ, bạn phải liên lạc với bác sỹ của bạn ngay.

*Các tác dụng không mong muốn khác:*

*Rất thường gặp, có thể ảnh hưởng hơn 1 trong 10 người*

Rối loạn tiêu hóa, có thể gặp đau bụng, nôn, chán ăn, viêm dạ dày, táo bón.

Đau ngực, phù mạch, tăng huyết áp.

Đau đầu, chóng mặt, mệt mỏi, đau mỏi người.

Ngứa, ban đỏ.

Tăng cholesterol huyết.

Nhiễm khuẩn tiết niệu.

Chảy máu, ban đỏ, chảy máu cam.

Bất thường chức năng gan.

Đau khớp, đau lưng.

Khó thở, viêm mũi, viêm phế quản, nhiễm trùng hô hấp trên.

Hội chứng giả cúm.

*Thường gặp, có thể ảnh hưởng đến 1 trong 10 người*

Rung nhĩ, suy tim, nhịp nhanh, ngất.

Sốt, mất ngủ, chóng mặt, lo âu.

Chàm.

Tăng uric máu, gút.

Táo bón, chảy máu tiêu hóa, nôn.

Viêm bàng quang.

Thiếu máu, chảy máu.

Chuột rút, đau dây thần kinh, yếu cơ.

Đục thủy tinh thể, viêm kết mạc.

*Ít gặp, có thể ảnh hưởng đến 1 trong 100 người*

Các ADR này ít gặp nhưng trầm trọng, có thể đe dọa tính mạng:

Suy gan cấp, mất bạch cầu hạt, dị ứng, phản vệ, phát ban, phù mạch, thiếu máu, tăng bilirubin huyết, co thắt phế quản, hồng ban đa dạng nhiễm sắc, chảy máu màng phổi, viêm gan, viêm phổi kẽ, chảy máu nội sọ, hoại tử thiếu máu cục bộ, chảy máu nội nhãn, viêm tụy, hội chứng Stevens-Johnson, giảm tiểu cầu, xuất huyết giảm tiểu cầu, hoại tử da nhiễm độc, viêm mạch, giảm bạch cầu trung tính trầm trọng.

*Thuốc có thể gây ra các tác dụng không mong muốn khác, thông báo ngay cho bác sĩ nếu gặp phải những tác dụng không mong muốn sau khi sử dụng thuốc.*

## 8. Nên tránh dùng những thuốc hoặc thực phẩm gì khi đang sử dụng thuốc này?

Thông báo cho bác sĩ hoặc dược sĩ của bạn về tất cả các loại thuốc mà bạn đang sử dụng hoặc sử dụng gần đây, bao gồm cả các thuốc kê đơn hoặc không kê đơn, các vitamin hoặc thuốc từ dược liệu.

Một số thuốc có thể ảnh hưởng đến việc uống clopidogrel hoặc ngược lại.

Đặc biệt, thông báo cho bác sĩ hoặc dược sĩ nếu bạn đang sử dụng các thuốc sau:

Thuốc có thể làm tăng nguy cơ chảy máu của bạn như:

- Thuốc kháng đông đường uống (các thuốc dùng để làm giảm đông máu).
- Thuốc kháng viêm không steroid (các thuốc dùng để làm giảm đau và/ hoặc viêm của cơ hoặc khớp).
- Heparin hoặc các thuốc làm giảm đông máu đường tiêm khác.
- Ticlopidon, các thuốc kháng tiểu cầu khác.
- Thuốc ức chế tái hấp thu serotonin chọn lọc (bao gồm nhưng không hạn chế với fluoxetin, fluvoxamin) (thuốc dùng để điều trị trầm cảm).

Omeprazol hoặc esomeprazol (thuốc điều trị viêm loét dạ dày).

Fluconazol hoặc voriconazol (thuốc điều trị nhiễm nấm).

Efavirenz (thuốc điều trị nhiễm HIV).

Carbamazepin.

Moclobemid (thuốc điều trị trầm cảm).

Repaglinid (điều trị đái tháo đường).

Paclitaxel (điều trị ung thư).

Nếu bạn bị đau ngực nặng (đau thắt ngực không ổn định hoặc bệnh tim) có thể được chỉ định dùng acid acetylsalicylic, một hoạt chất có mặt trong nhiều thuốc làm giảm đau và hạ sốt. Thỉnh thoảng dùng acid acetylsalicylic (không quá 1000 mg trong 24 giờ) thì cũng không có vấn đề gì, nhưng nếu dùng trong thời gian dài trong trường hợp khác thì cần hỏi ý kiến bác sĩ.

*Nếu bạn gặp bất kỳ trường hợp nào ở trên (hoặc bạn không chắc chắn), hãy thảo luận với bác sĩ trước khi uống thuốc.*

Sử dụng DASARAB với thức ăn

Có thể uống thuốc cùng hoặc không cùng bữa ăn.

## 9. Cần làm gì khi một lần quên dùng thuốc?

Tốt nhất không nên quên dùng thuốc. Nếu bạn quên dùng 1 liều, nhưng chưa trễ quá 12 giờ, bạn cứ uống lại 1 viên và sau đó uống viên kế tiếp vào giờ thông lệ. Nếu bạn quên uống quá 12 giờ, uống liều kế tiếp vào giờ thông lệ. Đừng uống tăng gấp đôi liều để bù cho lần quên uống thuốc. Bạn có thể kiểm tra ngày uống liều cuối cùng bằng cách theo dõi trên lịch được in ở vỉ thuốc.

## 10. Nếu bạn muốn ngừng thuốc

Tiếp tục sử dụng thuốc cho đến khi bác sĩ bảo bạn ngừng. Không được tự ý ngừng thuốc. Luôn làm theo chỉ dẫn của bác sĩ.

Nếu bạn có thắc mắc gì khi sử dụng thuốc này, hãy liên hệ với bác sĩ hoặc dược sĩ.

## 11. Cần bảo quản thuốc này như thế nào?

Giữ thuốc trong bao bì gốc của nhà sản xuất, đậy kín.  
Đề thuốc nơi khô ráo, tránh ánh sáng, nhiệt độ không quá 30°C và ngoài tầm với của trẻ em.  
Không sử dụng thuốc sau ngày hết hạn in trên bao bì (hộp và vỉ thuốc).

**12. Những dấu hiệu và triệu chứng khi dùng thuốc quá liều**

Dùng thuốc chính xác như hướng dẫn của bác sỹ. Nếu bạn dùng quá liều hoặc trẻ em nuốt phải thuốc, liên hệ ngay với bác sỹ và trung tâm y tế gần nhất.

**13. Cần phải làm gì khi dùng thuốc quá liều khuyến cáo?**

Ngưng dùng thuốc và liên lạc ngay với bác sỹ hoặc trung tâm y tế gần nhất. Mang theo viên thuốc cùng với bao bì để bác sỹ biết bạn đã uống thuốc gì và có biện pháp xử lý kịp thời.

**14. Những điều cần thận trọng khi dùng thuốc này**

*Trước khi dùng thuốc, thông báo cho bác sỹ nếu bạn đang có các vấn đề về sức khỏe sau đây:*

Nếu bạn có nguy cơ xuất huyết như:

- Bệnh có thể có nguy cơ chảy máu bên trong (như loét dạ dày).
- Bạn có rối loạn về máu có thể gây chảy máu nội tạng (chảy máu ở các mô, cơ quan hay khớp).
- Bạn bị chấn thương nặng.
- Bạn vừa được phẫu thuật (kể cả phẫu thuật răng).
- Bạn sẽ được phẫu thuật (kể cả phẫu thuật răng) trong vòng 7 ngày nữa.

Bạn từng bị cục máu đông trong động mạch não (đột quỵ do thiếu máu não cục bộ) trong vòng 7 ngày gần đây.

Nếu bạn có bệnh thận hoặc gan nặng.

Bạn từng bị dị ứng hoặc phản ứng với bất kỳ thuốc nào dùng điều trị bệnh của bạn.

*Trong khi dùng thuốc:*

Nếu bạn sắp phẫu thuật (kể cả phẫu thuật răng).

Thông báo ngay cho bác sỹ nếu bạn gặp phải tình trạng (ban xuất huyết giảm tiểu cầu huyết khối) bao gồm sốt và bầm tím dưới da, có thể xuất hiện dưới dạng các dấu chấm màu đỏ, kèm hoặc không kèm một mồi không rõ nguyên nhân, lú lẫn, vàng da hoặc mắt (vàng da).

Thuốc có chứa lactose, thông báo cho bác sỹ nếu bạn đã từng được cho biết bạn không có khả năng dung nạp một loại đường nào.

Thuốc có chứa polysorbat 80, màu sunset yellow, màu brilliant blue, màu erythrosin lake có thể gây dị ứng, dầu thầu dầu có thể gây đau bụng, tiêu chảy.

*Nếu bạn gặp phải các trường hợp trên (hoặc nếu bạn không chắc chắn), hãy thảo luận với bác sỹ của bạn trước khi dùng thuốc.*

*Phụ nữ mang thai hoặc cho con bú*

Thông báo cho bác sỹ nếu bạn đang mang thai, nghi ngờ đang mang thai, có ý định mang thai hoặc đang cho con bú. Tham khảo ý kiến bác sỹ trước khi dùng thuốc.

*Lái xe và vận hành máy móc*

Clopidogrel không gây ảnh hưởng hoặc ảnh hưởng không đáng kể trên khả năng lái xe và vận hành máy móc.

**15. Khi nào cần tham vấn bác sỹ, dược sỹ?**

Nếu cần thêm thông tin xin hỏi ý kiến bác sỹ hoặc dược sỹ.

**16. Hạn dùng của thuốc:** 36 tháng kể từ ngày sản xuất.

## PHẦN 2. HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG THUỐC CHO CÁN BỘ Y TẾ

### 1. ĐẶC TÍNH DƯỢC LỰC HỌC:

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

Clopidogrel là tiền chất, một trong những chất chuyển hóa của nó là chất ức chế kết tập tiểu cầu. Clopidogrel được chuyển hóa bởi CYP450 thành chất chuyển hóa có hoạt tính ức chế kết tập tiểu cầu. Chất có hoạt tính này ức chế chọn lọc sự gắn kết của adenosin diphosphat (ADP) với receptor P2Y<sub>12</sub> tiểu cầu và sự hoạt hóa trung gian ADP tiếp theo của phức hợp glycoprotein GPIIb/ IIIa, do đó ức chế kết tập tiểu cầu. Vì sự gắn kết này là không thuận nghịch, tiểu cầu này duy trì được tuổi thọ tối đa (khoảng 7 - 10 ngày) và sự phục hồi chức năng tiểu cầu bình thường xuất hiện khi lượng tiểu cầu thay thế ở tỉ lệ nhất định. Sự ức chế kết tập tiểu cầu cảm ứng bởi tác nhân khác ADP cũng bị ức chế bởi sự ngăn chặn việc khuếch đại hoạt hóa tiểu cầu do giải phóng ADP.

Vì chất chuyển hóa có hoạt tính được tạo ra bởi enzym CYP450, một số dạng thù hình enzym này bị ức chế bởi các thuốc khác, do đó không phải tất cả bệnh nhân đều có sự ức chế kết tập tiểu cầu thích hợp.

Sử dụng liều lặp lại 75 mg/ ngày cho tác dụng ức chế sự kết tập tiểu cầu cảm ứng ADP bắt đầu từ ngày đầu tiên, nó gia tăng liên tục và đạt trạng thái hằng định giữa ngày thứ 3 và thứ 7. Ở trạng thái hằng định, mức độ ức chế trung bình quan sát ở liều 75 mg/ ngày là 40 và 60%. Sự ức chế kết tập tiểu cầu và thời gian chảy máu trở về giá trị bình thường trong vòng 5 ngày sau khi ngưng điều trị.

### 2. ĐẶC TÍNH DƯỢC ĐỘNG HỌC:

#### **Hấp thu:**

Clopidogrel được hấp thu nhanh chóng sau khi uống liều đơn và liều lặp lại 75 mg/ ngày. Nồng độ đỉnh trung bình trong huyết tương của dạng thuốc không đổi đạt được sau khoảng 45 phút (khoảng 2,2 - 2,5 ng/ mL sau khi uống liều đơn 75 mg). Độ hấp thu ít nhất là 50% phụ thuộc vào sự bài tiết các chất chuyển hóa của clopidogrel qua nước tiểu.

#### **Phân bố:**

Clopidogrel và chất chuyển hóa tuần hoàn chính (không có hoạt tính) gắn kết thuận nghịch với protein huyết tương (tương ứng với 98% và 94%) *in vitro*. Gắn kết này không bão hòa trong khoảng nồng độ rộng *in vitro*.

#### **Chuyển hóa:**

Clopidogrel được chuyển hóa chủ yếu bởi gan. *In vitro* và *in vivo*, clopidogrel được chuyển hóa qua 2 con đường: Một con đường chuyển hóa bởi esterase dẫn đến thủy phân thành dẫn chất acid carboxylic không có hoạt tính (85% chất chuyển hóa tuần hoàn), một con đường qua trung gian đa cytochrom P450. Đầu tiên clopidogrel được chuyển hóa thành 2-oxo-clopidogrel, sau đó chuyển hóa tiếp thành dạng chất chuyển hóa có hoạt tính, một dẫn chất thiol của clopidogrel. Con đường chuyển hóa này qua trung gian bởi CYP3A4, CYP2C19, CYP1A2 và CYP2B6 *in vitro*. Dẫn chất thiol có hoạt tính của clopidogrel mà đã được phân lập *in vitro*, nó gắn kết nhanh chóng và không thuận nghịch với receptor của tiểu cầu, vì vậy ức chế sự kết tập của tiểu cầu.

#### **Thải trừ:**

Sau khi uống clopidogrel đánh dấu đồng vị phóng xạ <sup>14</sup>C, khoảng 50% được bài tiết trong nước tiểu và khoảng 46% trong phân sau khi uống 120 giờ. Sau khi uống liều đơn 75 mg clopidogrel, thời gian bán thải của thuốc khoảng 6 giờ. Thời gian bán thải của chất chuyển hóa tuần hoàn chính là 8 giờ sau khi uống liều đơn và liều lặp lại.

#### **Dược lý học di truyền:**

Tính đa hình thái gen của CYP2C19 có thể ảnh hưởng đến đáp ứng dược động học và dược lực học của clopidogrel.

CYP2C19 tham gia vào tạo cả 2 chất chuyển hóa có hoạt tính và chất chuyển hóa trung gian 2-oxo-clopidogrel. Dược động học và tác dụng kháng tiểu cầu của chất chuyển hóa có hoạt tính của clopidogrel khi định lượng bằng thực nghiệm kết tập tiểu cầu ngoài cơ thể khác nhau tùy theo genotyp của CYP2C19. Các biến thể di truyền của CYP450 khác cũng có thể tác động đến tạo chất chuyển hóa có hoạt tính của clopidogrel.

Alen của CYP2C19\*1 tương ứng với chức năng chuyển hóa đầy đủ, trong khi đó alen CYP2C19\*2 và CYP2C19\*3 không có chức năng. Tỷ lệ người mang alen CYP2C19 giảm chức năng trong quần thể chung phụ thuộc vào chủng tộc. Đa số những người có chuyển hóa kém da trắng (85%), châu Á (99%) có alen giảm chức năng CYP2C19\*2 và CYP2C19\*3. Các alen khác ít chức năng và cũng ít gặp hơn.

Nghiên cứu cho thấy nhóm bệnh nhân có tình trạng chuyển hóa kém và trung gian có tỷ lệ cao biến cố tim mạch (tử vong, nhồi máu cơ tim và đột quy) hoặc huyết khối do đặt stent so với người có chuyển hóa mạnh.

***Được động học trên các đối tượng đặc biệt:***

Được động học của các chất chuyển hóa có hoạt tính của clopidogrel ở những đối tượng đặc biệt này chưa rõ.

***Suy thận***

Sau khi sử dụng liều lặp lại 75 mg clopidogrel, ngày ở bệnh nhân suy thận nặng ( $Cl_{Cr}$  từ 5 đến 15 mL/ phút), sự ức chế kết tập tiểu cầu gây ra bởi ADP thấp hơn (25%) so với người khỏe mạnh, tuy nhiên, thời gian chảy máu lại tương tự như ở nhóm người khỏe mạnh sử dụng clopidogrel 75 mg/ ngày. Ngoài ra, dung nạp trên lâm sàng tốt ở tất cả các bệnh nhân.

***Suy gan***

Sau khi dùng liều lặp lại clopidogrel 75 mg/ ngày trong 10 ngày ở bệnh nhân bị suy gan nặng, sự ức chế kết tập tiểu cầu gây ra bởi ADP tương tự như ở người khỏe mạnh. Thời gian chảy máu trung bình tương đương nhau ở cả hai nhóm.

***Chủng tộc***

Sự phổ biến của alen CYP2C19 dẫn đến sự chuyển hóa bởi CYP2C19 kém và trung gian khác nhau tùy theo chủng tộc/ dân tộc.

**3. CHỈ ĐỊNH:**

Dự phòng bậc hai làm giảm nguy cơ tai biến tim mạch sau nhồi máu cơ tim, đột quy và bệnh lý động mạch ngoại biên. Clopidogrel được lựa chọn thay thế aspirin trong dự phòng các biến cố tim mạch, mạch não ở những bệnh nhân cần dự phòng bằng thuốc kháng tiểu cầu.

Điều trị hội chứng mạch vành cấp (đau thắt ngực không ổn định, nhồi máu cơ tim không có ST chênh lên và nhồi máu cơ tim có ST chênh lên).

Điều trị hội chứng đau thắt ngực ổn định mạn tính: Clopidogrel được sử dụng thay thế aspirin ở những bệnh nhân có đau thắt ngực ổn định mạn tính không thể dung nạp aspirin. Những bệnh nhân bệnh mạch vành có triệu chứng với nguy cơ cao dẫn tới biến cố tim mạch nên phối hợp aspirin với clopidogrel.

**4. LIỀU DÙNG - CÁCH DÙNG:**

**Liều dùng:**

Liều được tính theo clopidogrel, phải chú ý đến dược lý học di truyền ở người chuyển hóa kém.

Liều uống hàng ngày ở người lớn là 75 mg/ ngày.

*Sau nhồi máu cơ tim, đột quy; Bệnh lý động mạch ngoại biên:* 75 mg x 1 lần/ ngày.

***Hội chứng mạch vành cấp:***

Đau thắt ngực không ổn định, nhồi máu cơ tim không có ST chênh lên: Nếu bệnh nhân được lựa chọn can thiệp mạch vành qua da, liều nạp ban đầu 300 mg trước khi can thiệp ít nhất 2 giờ, sau đó 75 mg/ ngày (phối hợp 75 - 325 mg aspirin/ ngày). Nếu bệnh nhân không thể dùng aspirin thì dùng liều đầu tiên clopidogrel 300 - 600 mg trước can thiệp ít nhất 24 giờ, sau đó là 75 mg/ ngày, kéo dài ít nhất 12 tháng.

Nhồi máu cơ tim có ST chênh lên: Nếu bệnh nhân điều trị duy trì thì uống clopidogrel 75 mg/ ngày (phối hợp aspirin 75 mg - 162 mg/ ngày). Thời gian điều trị < 28 ngày, thường là cho đến khi ra viện. Có thể dùng 1 liều đầu tiên 300 - 600 mg/ ngày nếu bệnh nhân có chỉ định can thiệp mạch vành. Sau can thiệp mạch vành, bệnh nhân tiếp tục uống 75 mg/ ngày, kéo dài ít nhất 12 tháng.

*Liều dùng cho trẻ em:* Chưa có thông tin về liều tối ưu cho trẻ em, các thông tin về liều ở trẻ em rất hạn chế, cần có các nghiên cứu thích hợp. Nghiên cứu cho thấy trẻ < 24 tháng dùng 0,2 mg/ kg/ ngày, dùng 1 lần/ ngày có hiệu quả tương đương như người lớn dùng liều thông thường. Đối với trẻ em > 2 tuổi, chưa có liều tối ưu được khuyến cáo, tuy nhiên không được dùng liều cao hơn của người lớn, có thể dùng liều ban đầu 1 mg/ kg, sau đó hiệu chỉnh liều tùy theo đáp ứng.

Dạng bào chế không thích hợp dùng cho trẻ em, khuyến cáo chọn dạng bào chế khác phù hợp hơn.

*Bệnh nhân suy thận, người cao tuổi:* Không cần chỉnh liều cho bệnh nhân suy thận, người cao tuổi.

*Bệnh nhân suy gan:* Kinh nghiệm điều trị còn hạn chế ở bệnh nhân suy gan trung bình, những bệnh nhân này có thể bị chảy máu.

### **Cách dùng:**

Thuốc dùng đường uống. Uống thuốc cùng hoặc không cùng bữa ăn.

Nếu bạn quên dùng 1 liều:

- Trong vòng 12 giờ sau thời gian uống thuốc thông thường: Cho bệnh nhân uống ngay liều đã quên, sau đó uống liều tiếp theo như bình thường.
- Nếu quá thời gian uống thuốc thông thường trên 12 giờ: Bỏ qua liều đã quên, cho bệnh nhân uống liều tiếp theo như bình thường, không uống gấp đôi liều để bù vào liều đã quên.

## **5. CHỐNG CHỈ ĐỊNH:**

Bệnh nhân mẫn cảm với clopidogrel hoặc với bất kỳ thành phần nào của thuốc.

Đang có chảy máu bệnh lý như chảy máu dạ dày tá tràng, xuất huyết võng mạc hoặc xuất huyết nội sọ.

Suy gan nặng.

## **6. CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG KHI DÙNG THUỐC:**

Clopidogrel làm kéo dài thời gian chảy máu, cần thận trọng khi sử dụng cho những bệnh nhân bị tăng nguy cơ chảy máu do chấn thương, phẫu thuật hoặc chảy máu bệnh lý như loét dạ dày tá tràng, chảy máu nội nhãn, chảy máu nội sọ. Nếu bệnh nhân cần phẫu thuật, phải ngừng thuốc trước 5 ngày.

Khi nghi có xuất huyết hoặc rối loạn về huyết học trong quá trình điều trị bằng clopidogrel phải xét nghiệm số lượng hồng cầu và các xét nghiệm thích hợp khác.

Xuất huyết giảm tiểu cầu (trong vòng 2 tuần điều trị đầu tiên) đã xảy ra ở một số trường hợp dẫn tới tử vong, trong trường hợp xảy ra xuất huyết giảm tiểu cầu cần thay huyết tương cấp cứu.

Ở bệnh nhân có tiền sử cơn thiếu máu não thoáng qua hoặc đột quỵ, có nguy cơ tái phát cơn thiếu máu não cục bộ, nếu kết hợp điều trị dự phòng bằng aspirin phối hợp clopidogrel không chỉ làm tăng hiệu quả so với dùng clopidogrel đơn thuần mà còn làm tăng nguy cơ chảy máu lớn.

Nguy cơ chảy máu tiêu hóa tăng khi sử dụng clopidogrel, do đó phải thận trọng khi dùng cho bệnh nhân có tổn thương ở đường tiêu hóa có xu hướng chảy máu như bị loét. Trong thời gian điều trị bằng clopidogrel cũng cần thận trọng nếu sử dụng các thuốc khác có nguy cơ gây loét đường tiêu hóa.

Cần thông báo cho bệnh nhân biết họ dễ bị bầm tím và chảy máu, thời gian chảy máu kéo dài trong thời gian sử dụng clopidogrel. Bệnh nhân cũng cần thông báo cho thầy thuốc và nha sỹ rằng họ đang sử dụng clopidogrel trước khi họ phải phẫu thuật hoặc dùng thuốc khác.

Ở bệnh nhân đang dùng thuốc kháng tiểu cầu 2 thuốc (clopidogrel và aspirin) sau đặt stent giải phóng thuốc chậm, có một số bằng chứng cho thấy tỷ lệ huyết khối muện trong stent (thường dẫn tới nhồi máu cơ tim và/ hoặc tử vong) tăng cao sau khi ngừng clopidogrel, ngay cả ở những bệnh nhân đã điều trị dài ngày. Thời gian điều trị tối ưu 2 thuốc kháng tiểu cầu còn chưa được biết, có thể tiếp tục vô hạn định ở những người có nguy cơ chảy

máu thấp. Mặc dù thường xuyên khuyến cáo ngừng thuốc trước dự định phẫu thuật, nên cân nhắc dựa trên nguy cơ chảy máu của từng bệnh nhân để quyết định.

Những bệnh nhân có suy gan hoặc suy thận cũng cần sử dụng thận trọng. Cho đến nay, có rất ít các thông tin liên quan đến tính an toàn của clopidogrel đối với các đối tượng này.

*Máu khó đông mắc phải:*

Chứng máu khó đông mắc phải đã được báo cáo sau khi dùng clopidogrel. Trong trường hợp kéo dài thời gian thromboplastin hoạt hóa từng phần (aPTT) kèm hoặc không kèm xuất huyết, chứng máu khó đông mắc phải nên được theo dõi và điều trị bởi chuyên gia và nên ngừng clopidogrel.

*Cytocrom P450 2C19 (CYP2C19):*

Dược di truyền học: Ở bệnh nhân là người chuyển hóa CYP2C19 kém, clopidogrel ở liều khuyến cáo được chuyển hóa ít hơn và tác dụng trên chức năng tiểu cầu kém hơn. Các thử nghiệm được cung cấp để xác định kiểu gen CYP2C19 của bệnh nhân.

Vì clopidogrel được chuyển thành chất chuyển hóa có hoạt tính một phần do CYP2C19, việc sử dụng các thuốc ức chế hoạt tính của enzym này có thể làm giảm nồng độ chất chuyển hóa có hoạt tính của clopidogrel. Liên quan lâm sàng của tương tác này chưa rõ. Tốt nhất, không nên dùng clopidogrel đồng thời với các thuốc ức chế mạnh hoặc trung bình CYP3A4.

*Cơ chất CYP2C8:*

Thận trọng ở bệnh nhân điều trị đồng thời clopidogrel với các thuốc là cơ chất CYP2C8.

*Phản ứng chéo giữa các thienopyridin:*

Bệnh nhân cần được đánh giá về tiền sử quá mẫn với các thienopyridin (như clopidogrel, ticlopidin, prasugrel) vì đã có báo cáo phản ứng chéo giữa các thienopyridin. Thienopyridin có thể gây ra các phản ứng quá mẫn từ 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 từng có phản ứng dị ứng và/ hoặc huyết học với một thienopyridin trước đó có thể tăng nguy cơ gặp phải phản ứng tương tự hoặc phản ứng khác với các thienopyridin khác. Khuyến cáo theo dõi các dấu hiệu của phản ứng quá mẫn ở bệnh nhân đã từng dị ứng với thienopyridin.

*Cảnh báo và thận trọng liên quan tá dược:*

Thuốc có chứa lactose, bệnh nhân bị bệnh di truyền hiếm gặp kém dung nạp galactose, thiếu hụt Lapp lactase hoặc rối loạn hấp thu glucose-galactose không nên sử dụng.

Thuốc có chứa polysorbat 80, màu sunset yellow, màu brilliant blue, màu erythrosin lake có thể gây dị ứng, dầu thầu dầu có thể gây đau bụng, tiêu chảy.

**ĐỂ XA TÂM TAY TRẺ EM.**

## **SỬ DỤNG CHO PHỤ NỮ CÓ THAI VÀ CHO CON BÚ**

*Phụ nữ mang thai:*

Nghiên cứu trên thỏ và chuột không thấy ảnh hưởng của clopidogrel gây độc tính cho thai nhi. Tuy nhiên chưa có nghiên cứu nào tiến hành trên phụ nữ mang thai. Do đó, chỉ sử dụng clopidogrel cho phụ nữ mang thai khi thật cần thiết.

*Phụ nữ cho con bú:*

Thực nghiệm trên động vật cho thấy clopidogrel và chất chuyển hóa được bài tiết qua sữa. Cho đến nay, chưa có thông tin cho biết clopidogrel có bài tiết qua sữa mẹ hay không. Do đó, cần cân nhắc việc ngừng cho con bú trong thời gian dùng clopidogrel hoặc ngừng clopidogrel tùy thuộc vào mức độ cần thiết phải dùng thuốc ở người mẹ đang cho con bú.

*Khả năng sinh sản:*

Nghiên cứu trên động vật không thấy clopidogrel làm thay đổi khả năng sinh sản.

## **TÁC ĐỘNG TRÊN KHẢ NĂNG LÁI XE VÀ VẬN HÀNH MÁY MÓC**

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

## **7. TƯƠNG TÁC CỦA THUỐC VỚI CÁC THUỐC KHÁC VÀ CÁC LOẠI TƯƠNG TÁC KHÁC:**

**Tương tác dược động học**



Các thuốc ảnh hưởng hoặc chuyển hóa bởi cytochrom P450 có thể gây tương tác dược động học, do clopidogrel ức chế chuyển hóa của isoenzym CYP2C19 làm tăng nồng độ các thuốc sau: Phenytoin, tamoxifen, tolbutamid, warfarin, torsemid, fluvastatin, thuốc chống viêm không steroid.

Các thuốc ức chế CYP2C19 (ví dụ omeprazol, cimetidin, fluconazol, ketoconazol, etravirin, felbamat, fluoxetin, fluvoxamin) có thể làm giảm nồng độ chất chuyển hóa có hoạt tính trong huyết tương của clopidogrel và làm giảm tác dụng kháng tiểu cầu.

Thuốc ức chế glycoprotein IIb/ IIIa: Thận trọng khi dùng clopidogrel ở bệnh nhân đang dùng đồng thời các thuốc ức chế glycoprotein IIb/ IIIa.

#### **Tăng tác dụng/ độc tính**

**Clopidogrel có thể làm tăng tác dụng/ độc tính của các thuốc sau:** Thuốc chống đông, thuốc chống tiểu cầu, thuốc hủy cục máu đông, drotrecogin alfa, ibritumomab, salicylat, tositumomab, warfarin.

*Các thuốc liên quan nguy cơ chảy máu:* Có sự gia tăng nguy cơ chảy máu do tác dụng hiệp đồng. Thận trọng khi dùng đồng thời clopidogrel với các thuốc liên quan nguy cơ chảy máu.

*Thuốc kháng đông đường uống:* Dùng đồng thời clopidogrel với các thuốc kháng đông đường uống, bao gồm warfarin, có thể làm gia tăng nguy cơ chảy máu.

*Acid acetylsalicylic (ASA):* ASA không làm thay đổi tác dụng ức chế kết tập tiểu cầu gây ra bởi ADP của clopidogrel nhưng clopidogrel có thể làm tăng tác dụng ức chế kết tập tiểu cầu gây ra bởi collagen của ASA. Tuy nhiên, dùng đồng thời 500 mg ASA, 2 lần/ ngày gây tăng không đáng kể sự kéo dài thời gian chảy máu do clopidogrel. Có thể xảy ra tương tác dược lực học giữa clopidogrel và ASA làm tăng nguy cơ chảy máu. Do đó, thận trọng khi dùng đồng thời clopidogrel và ASA. Tuy nhiên, clopidogrel và ASA đã được dùng đồng thời đến một năm.

*Heparin:* Trong một nghiên cứu lâm sàng được thực hiện ở người khỏe mạnh, việc sử dụng clopidogrel không đòi hỏi phải chỉnh liều hoặc gây thay đổi tác dụng của heparin trên sự đông máu. Dùng đồng thời heparin không gây ảnh hưởng đến tác dụng ức chế kết tập tiểu cầu của clopidogrel. Có thể xảy ra tương tác dược động học giữa heparin và clopidogrel, làm tăng nguy cơ chảy máu. Do đó, cần thận trọng khi dùng đồng thời clopidogrel với heparin.

*Thuốc ly giải huyết khối:* Clopidogrel sử dụng chung với chất ly giải huyết khối chuyên biệt fibrin hoặc không fibrin và heparin an toàn ở bệnh nhân nhồi máu cơ tim cấp. Tần suất xuất huyết trên lâm sàng tương tự như sử dụng thuốc ly giải huyết khối với heparin và aspirin.

**Tác dụng của clopidogrel tăng lên khi dùng cùng các thuốc sau:** Dasatinib, thuốc chống viêm không steroid, ethyl ester của acid omega-3, pentosan natri polysulfat, prostacylin, dẫn chất rifamycin.

*SSRI:* Do các thuốc SSRI ảnh hưởng đến sự hoạt hóa tiểu cầu và làm tăng nguy cơ chảy máu, thận trọng khi dùng đồng thời clopidogrel với các thuốc SSRI.

Sử dụng clopidogrel phối hợp với cilostazol có thể cộng hợp tác dụng ức chế kết tập tiểu cầu. Do đó, cần thận trọng khi sử dụng phối hợp cilostazol với clopidogrel, đồng thời phải theo dõi thời gian chảy máu nếu có phối hợp.

#### **Giảm tác dụng**

Thuốc ức chế bơm proton có thể gây tương tác dược động học với clopidogrel (làm giảm nồng độ chất chuyển hóa có hoạt tính của clopidogrel) và tương tác dược lực học (làm giảm tác dụng kháng tiểu cầu) do thuốc ức chế bơm proton ức chế CYP2C19 làm cho giảm tác dụng của clopidogrel.

Tác dụng của clopidogrel có thể giảm đi khi dùng kèm các thuốc sau: Thuốc chẹn kênh calci, kháng sinh nhóm macrolid, thuốc chống viêm không steroid, thuốc ức chế bơm proton, các thuốc ức chế CYP2C19.

#### **Tránh phối hợp**

Khuyến cáo tránh phối hợp clopidogrel với những thuốc được biết có tác dụng ức chế CYP2C19 như omeprazol, cimetidin, fluconazol, ketoconazol, voriconazol, etravirin, felbamat, fluoxetin, fluvoxamin, ticlopidin.

### Tương tác với một số thảo dược

Một số thảo dược làm tăng tác dụng kháng tiểu cầu của clopidogrel: Cỏ linh lăng, cây hời, quả việt quất, cây dứa, húng chanh, dầu quả anh thảo, tỏi, nghệ, gừng, sâm, bạch quả, hạt nho, trà xanh, hạt dẻ, cam thảo, đinh hương đỏ, tần bì, cỏ ba lá, liều.

### Các tương tác khác

Một số nghiên cứu lâm sàng được thực hiện với clopidogrel và các thuốc dùng đồng thời về khả năng xảy ra tương tác dược lực học và dược động học. Không có tương tác dược lực học có ý nghĩa lâm sàng được báo cáo khi dùng đồng thời với atenolol, nifedipin, hoặc cả atenolol và nifedipin. Hơn nữa, tác dụng dược lý của clopidogrel không ảnh hưởng đáng kể khi dùng đồng thời với phenobarbital hoặc oestrogen.

Dược động học của digoxin hoặc theophyllin không thay đổi khi dùng đồng thời clopidogrel. Các thuốc kháng acid không làm thay đổi mức độ hấp thu của clopidogrel.

Thông tin từ một nghiên cứu cho thấy, phenytoin và tolbutamid, các thuốc được chuyển hóa bởi CYP2C19, có thể an toàn khi dùng đồng thời clopidogrel.

Các thuốc là cơ chất của CYP2C8: Clopidogrel làm tăng nồng độ repaglinid ở người tình nguyện khỏe mạnh. Các nghiên cứu *in vitro* chỉ ra rằng sự gia tăng nồng độ repaglinid là do sự ức chế CYP2C8 do chất chuyển hóa glucuronid của clopidogrel. Do nguy cơ tăng nồng độ huyết tương, thận trọng khi dùng đồng thời clopidogrel với các thuốc được chuyển hóa chủ yếu bởi CYP2C8 (như repaglinid, paclitaxel).

Ngoài những tương tác kể trên, các nghiên cứu tương tác giữa clopidogrel với một số thuốc thường dùng ở bệnh nhân bị bệnh huyết khối động mạch chưa được thực hiện. Tuy nhiên, những bệnh nhân tham gia các thử nghiệm lâm sàng dùng clopidogrel đồng thời các thuốc khác nhau bao gồm thuốc lợi tiểu, chẹn beta, thuốc ức chế ACE, thuốc đối kháng calci, thuốc hạ cholesterol, thuốc giãn mạch vành, thuốc điều trị đái tháo đường (kể cả insulin), thuốc chống đông kinh và các thuốc đối kháng CYP2C19/ IIIa, không có bằng chứng về tương tác bất lợi có ý nghĩa lâm sàng.

## **8. TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN:**

Chảy máu là ADR thường gặp nhất của clopidogrel, chảy máu có thể xảy ra ở bất kỳ vị trí nào. Nguy cơ chảy máu phụ thuộc nhiều yếu tố, bao gồm cả những thuốc dùng kèm có thể ảnh hưởng đến tình trạng đông máu và tính nhạy cảm của bệnh nhân.

*Rất thường gặp, 3/100 < ADR ≤ 10/100*

Tiêu hóa: Rối loạn tiêu hóa có thể đến 27%, có thể gặp đau bụng, nôn, chán ăn, viêm dạ dày, táo bón.

Tim mạch: Đau ngực, phù mạch, tăng huyết áp.

Hệ thần kinh trung ương: Đau đầu, chóng mặt, mệt mỏi, đau mỏi người.

Da: Ngứa, ban đỏ.

Nội tiết và chuyển hóa: Tăng cholesterol huyết.

Tiết niệu: Nhiễm khuẩn tiết niệu.

Huyết học: Chảy máu, ban đỏ, chảy máu cam.

Gan: Bất thường chức năng gan.

Cơ và xương: Đau khớp, đau lưng.

Hô hấp: Khó thở, viêm mũi, viêm phế quản, nhiễm trùng hô hấp trên.

Hội chứng giả cúm.

*Thường gặp, 1/100 ≤ ADR < 3/100*

Tim mạch: Rung nhĩ, suy tim, nhịp nhanh, ngất.

Thần kinh: Sốt, mất ngủ, chóng mặt, lo âu.

Da: Chàm.

Nội tiết và chuyển hóa: Tăng uric máu, gút.

Tiêu hóa: Táo bón, chảy máu tiêu hóa, nôn.

Tiết niệu: Viêm bàng quang.

Huyết học: Thiếu máu, chảy máu.

Thần kinh cơ xương: Chuột rút, đau dây thần kinh, yếu cơ.

Mắt: Đục thủy tinh thể, viêm kết mạc.

*Ít gặp,  $1/1.000 \leq ADR < 1/100$*

Các ADR này ít gặp nhưng trầm trọng, có thể đe dọa tính mạng:

Suy gan cấp, mất bạch cầu hạt, dị ứng, phản vệ, phát ban, phù mạch, thiếu máu, tăng bilirubin huyết, co thắt phế quản, hồng ban đa dạng nhiễm sắc, chảy máu màng phổi, viêm gan, viêm phổi kẽ, chảy máu nội sọ, hoại tử thiếu máu cục bộ, chảy máu nội nhãn, viêm tụy, hội chứng Stevens-Johnson, giảm tiểu cầu, xuất huyết giảm tiểu cầu, hoại tử da nhiễm độc, viêm mạch, giảm bạch cầu trung tính trầm trọng.

**Xử trí ADR:**

Theo dõi định kỳ các thông số các dấu hiệu thiếu máu, hemoglobin, hematocrit trong quá trình điều trị bằng clopidogrel.

Thay huyết tương cấp cứu trong trường hợp xuất huyết giảm tiểu cầu.

*Thuốc có thể gây ra các tác dụng không mong muốn khác. Cần theo dõi chặt chẽ và khuyến cáo bệnh nhân thông báo cho bác sỹ những tác dụng không mong muốn gặp phải khi sử dụng thuốc.*

**9. QUÁ LIỀU VÀ XỬ TRÍ:**

Quá liều clopidogrel có thể dẫn tới chảy máu kéo dài và biến chứng của chảy máu. Thực nghiệm trên động vật đã cho thấy các biểu hiện của quá liều. Các triệu chứng của quá liều clopidogrel là nôn, mệt lả, khó thở, chảy máu tiêu hóa. Thực nghiệm cho thấy một liều uống clopidogrel 1.500 mg hoặc 2.000 mg/ kg đã gây tử vong cho chuột nhắt và chuột cống; Liều 3.000 mg/ kg gây tử vong cho khỉ đầu chó.

Xử trí quá liều clopidogrel bằng truyền tiểu cầu để làm đối kháng tác dụng dược lý của clopidogrel.

**10. CÁC DẤU HIỆU CẦN LƯU Ý VÀ KHUYẾN CÁO:** Không dùng quá liều chỉ định.

**Điều kiện bảo quản:** Nơi khô ráo, tránh ánh sáng, nhiệt độ không quá 30°C.

**Hạn dùng của thuốc:** 36 tháng kể từ ngày sản xuất.

**11. TÊN, ĐỊA CHỈ VÀ BIỂU TƯỢNG CỦA CƠ SỞ SẢN XUẤT**

*Sản xuất tại:*



**DAVIPHARM**

**CÔNG TY CỔ PHẦN DƯỢC PHẨM ĐẠT VI PHÚ  
(DAVIPHARM)**

Lô M7A, Đường D17, Khu Công nghiệp Mỹ Phước 1, Phường Thới Hòa, Thị xã Bến Cát,  
Tỉnh Bình Dương, Việt Nam

Tel: 0274.3567.687

Fax: 0274.3567.688

**12. NGÀY XEM XÉT SỬA ĐỔI, CẬP NHẬT LẠI NỘI DUNG HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG THUỐC: 09/07/2018**

Tên sản phẩm:	<b>DASARAB</b>
Mã số toa:	TOA029FBB
Kiểm soát sửa đổi:	- Chuyên file in theo Hồ sơ đăng ký (đợt 162)
Nhân viên thiết kế:	