

Rx Thuốc này chỉ dùng theo đơn thuốc

DAKLIFE 75mg

Clopidogrel (Dưới dạng Clopidogrel bisulfat) 75mg

Để xa tầm tay trẻ em

Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng

THÀNH PHẦN CÔNG THỨC THUỐC

- Thành phần hoạt chất:

Clopidogrel (dưới dạng Clopidogrel bisulfat)..... 75mg

- Thành phần tá dược:

Lactose, Avicel 101, PVP K30, Disolcel, Acid stearic, Aerosil 200, DST, Avicel 102, HPMC E6, PEG 6000, Talc, Titan dioxyd, Nâu oxyd sắt, Đỏ oxyd sắt..... vừa đủ 1 viên

DẠNG BẢO CHẾ:

Viên nén bao phim tròn, màu hồng, một mặt trơn, một mặt có khắc số "75".

CHỈ ĐỊNH:

- Giảm các biến cố huyết khối do xơ vữa 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.

- Kết hợp với acetyl salicylic acid để điều trị cho 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).

- Phòng ngừa các biến cố huyết khối xơ vữa huyết khối và rung tâm nhĩ.

- Ở những bệnh nhân người lớn có rung tâm nhĩ với ít nhất 1 yếu tố nguy cơ biến cố mạch máu, không phù hợp cho việc điều trị bằng thuốc kháng vitamin K và những người có nguy cơ chảy máu thấp, clopidogrel được chỉ định dùng để kết hợp với aspirin liều thấp để phòng chống xơ vữa huyết khối và huyết khối, bao gồm đột quỵ.

CÁCH DÙNG, LIỀU DÙNG:

*** Cách dùng:** Dùng đường uống.

*** Liều dùng:**

- *Người trưởng thành và người già:* Clopidogrel được khuyến dùng với liều duy nhất 75mg/ngày dùng trong hay ngoài bữa ăn.

- *Ở bệnh nhân bị hội chứng mạch vành cấp tính:*

+ Hội chứng mạch vành cấp tính không có đoạn ST chênh lên (đau thắt ngực không ổn định hoặc nhồi máu cơ tim không có sóng Q), nên bắt đầu điều trị bằng clopidogrel với liều nạp 300mg dùng một lần duy nhất và sau đó tiếp tục với liều 75mg một lần/ngày (kết hợp với ASA 75mg-325mg hàng ngày). Do liều ASA càng cao thì nguy cơ xuất huyết càng cao, do vậy không dùng ASA với liều vượt quá 100mg. Thời gian điều trị tối ưu chưa được xác định chính thức. Dữ liệu thử nghiệm lâm sàng hỗ trợ việc dùng đến 12 tháng và lợi ích tối đa được ghi nhận từ tháng thứ 3 (tham khảo Dược lực)

+ Nhồi máu cơ tim cấp tính có đoạn ST chênh lên: dùng liều nạp kết hợp với ASA sau đó dùng 75mg mỗi ngày kết hợp với ASA. Ở bệnh nhân trên 75 tuổi, không dùng liều nạp lúc khởi đầu điều trị. Liệu pháp kết hợp nên được khởi đầu càng sớm càng tốt sau khi bắt đầu có triệu chứng và tiếp tục duy trì đến ít nhất 4 tuần. Lợi ích của sự kết hợp giữa clopidogrel với ASA dùng sau 4 tuần chưa được nghiên cứu.

- *Trẻ em và thiếu niên:* Chưa có dữ liệu về sự an toàn và hiệu quả của thuốc đối với bệnh nhân trẻ em.

CHỐNG CHỈ ĐỊNH:

- Mẫn cảm với bất kỳ thành phần nào của thuốc.

- Bệnh gan nặng.

- Bệnh nhân bị bệnh loét đường tiêu hóa tiến triển, chảy máu não.

- Phụ nữ có thai, phụ nữ cho con bú.

CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG KHI DÙNG THUỐC

- Do clopidogrel làm kéo dài thời gian chảy máu, cần thận trọng khi sử dụng cho những bệnh nhân có 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 ngưng 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 những bệnh nhân có tiền sử cơn thiếu máu não cục bộ, nếu kết hợp điều trị dự phòng bằng aspirin phối hợp với clopidogrel 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.

- 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.

- 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 sĩ 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 muộn 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 khuyến cáo ngừng clopidogrel trước dự định phẫu thuật, nên cân nhắc dựa trên nguy cơ chảy máu của từng bệnh nhân để quyết định.

*** Cảnh báo tá dược:**

DAKLIFE 75mg có thành phần tá dược lactose: bệnh nhân có các vấn đề di truyền hiếm gặp như không dung nạp galactose, kém hấp thu glucose- galactose, thiếu enzym lactase thì không nên dùng.

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

- *Sử dụng thuốc cho phụ nữ có thai:* Thử nghiệm 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 có thai. Do đó, chỉ sử dụng clopidogrel cho những phụ nữ có thai khi thật cần thiết.

- *Sử dụng thuốc cho phụ nữ cho con bú:* Thử 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.

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

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

TƯƠNG TÁC, TƯƠNG Kỵ CỦA THUỐC

*** Tương tác của thuốc:**

- **Acetyl salicylic acid:** Có thể xảy ra tăng nguy cơ chảy máu khi kết hợp acetyl salicylic acid 500mg x 2 lần/ngày với clopidogrel 75mg/ngày. Thận trọng khi kết hợp hai thuốc trên.

- **Heparin:** Dùng kết hợp với clopidogrel có thể gia tăng nguy cơ chảy máu.

- **Thuốc kháng viêm không steroid (NSAID):** Có hiện tượng gia tăng xuất huyết dạ dày ẩn khi dùng phối hợp naltrexon với clopidogrel cho người khỏe mạnh, chưa có kết quả nghiên cứu về sự phối hợp giữa clopidogrel với các NSAID khác. Cần thận trọng khi phối hợp clopidogrel với NSAID.

- **Thuốc chống đông đường uống:** Dùng đồng thời clopidogrel đường uống với thuốc chống đông máu không được khuyến khích vì nó có thể làm tăng cường độ chảy máu. Mặc dù đường uống clopidogrel 75mg/ngày đã không thay đổi được động học của S-warfarin hoặc tỷ số bình thường hóa quốc tế (INR) ở những bệnh nhân được điều trị bằng warfarin dài hạn, việc dùng chung clopidogrel với warfarin làm tăng nguy cơ chảy máu vì tác dụng độc lập trên quá trình đông máu.

- **Thuốc ức chế thụ thể glycoprotein Ib/IIa:** Thận trọng khi dùng kết hợp với clopidogrel vì có thể làm tăng nguy cơ xuất huyết do chấn thương, phẫu thuật hay các bệnh lý khác.

- **Thuốc tiêu sợi huyết:** Tính an toàn khi dùng phối hợp clopidogrel với các thuốc tiêu sợi huyết đặc hiệu hay không đặc hiệu fibrin và heparin được đánh giá ở bệnh nhân nhồi máu cơ tim cấp tính. Tỷ lệ chảy máu đáng kể về mặt lâm sàng tương tự khi chỉ dùng thuốc tiêu sợi huyết và heparin được điều trị phối hợp với ASA.

- **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 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: Các thuốc chẹn kênh calci, kháng sinh nhóm macrolid, thuốc chống viêm không steroid, thuốc ức chế bơm proton, các thuốc ức chế CYP2C19.

- **Nghiên cứu dược động học của chất chuyển hóa chính:** Cho thấy sinh khả dụng của clopidogrel không bị ảnh hưởng bởi thức ăn.

*** Tương kỵ của thuốc:**

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

TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN CỦA THUỐC (ADR)

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 (ADR ≥ 1/10)**

- 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 (8%), phù mạch (4%), tăng huyết áp (4%).

- Hệ thần kinh trung ương: Đau đầu (3-8%), chóng mặt (2-6%), mệt mỏi (3%), đau mỏi người (6%).

- Da: Ngứa (4%), ban đỏ (3%).

- Nội tiết và chuyển hóa: Tăng cholesterol máu (4%).

- Tiết niệu: Nhiễm khuẩn tiết niệu (3%).

- Huyết học: Chảy máu (lớn 4%, nhỏ 5%), ban đỏ (5%), chảy máu cam (3%).

- Gan: Bất thường chức năng gan (<3%).

- Cơ và xương: Đau khớp (6%), đau lưng (6%).

- Hô hấp: Khó thở (5%), viêm mũi (4%), viêm phế quản (4%), nhiễm trùng hô hấp trên (9%). Hội chứng giả cúm (8%).

*** Thường gặp (1/100 ≤ ADR < 1/10)**

- 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, goute.

- 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 (1/1000 ≤ 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 máu, 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.

Thông báo ngay cho bác sĩ hoặc dược sĩ những phản ứng có hại gặp phải khi sử dụng thuốc

QUÁ LIỀU VÀ CÁCH XỬ TRÍ

- **Quá liều:**

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 1500mg hoặc 2000mg/kg đã gây tử vong cho chuột nhắt và chuột cống; liều 3000mg/kg gây tử vong cho khỉ đầu chó.

- **Cách xử trí khi dùng thuốc quá liều:**

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

ĐẶC TÍNH DƯỢC LỰC HỌC

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

Mã ATC: B01AC04

- Clopidogrel là một dẫn chất thienopyridin có cấu trúc và tác dụng dược lý tương tự ticlopidin, là chất ức chế kết tập tiểu cầu. Clopidogrel là tiền chất (prodrug) với tác dụng ức chế kết tập tiểu cầu phụ thuộc vào chuyển hóa ở gan thành chất chuyển hóa thiol có hoạt tính.

- Chuyển hóa sinh học xảy ra qua 2 bước: Clopidogrel bị oxy hóa ban đầu thành chất chuyển hóa trung gian là 2-oxo-clopidogrel, sau đó chuyển hóa tiếp thành chất chuyển hóa thiol có hoạt tính. Con đường chuyển hóa liên quan một số isoenzym cytochrom P450 (ví dụ như CYP3A4, CYP2C19, CYP1A2, CYP2P6). Cũng do tác dụng của thuốc có được nhờ chất chuyển hóa nên ở những bệnh nhân có đa hình gen khác, tác dụng của thuốc thay đổi do đó có thể không có sự ức chế thích hợp với quá trình kết tập tiểu cầu.

- Clopidogrel là một chất ức chế thụ thể adenosin diphosphat (ADP receptor), chất chuyển hóa có hoạt tính của clopidogrel gắn chọn lọc và không cạnh tranh với ái lực thấp vào vị trí P2Y12 của thụ thể ADP trên bề mặt tiểu cầu, do đó sẽ ức chế sự gắn của ADP vào thụ thể và dẫn tới ức chế hoạt hóa phức hợp GPIIb/IIIa tiểu cầu, phức hợp này cần thiết để gắn fibrinogen – tiểu cầu làm ức chế kết tập tiểu cầu. Clopidogrel còn ức chế giải phóng hạt đặc (chứa ADP, calci và serotonin) tiểu cầu qua trung gian ADP và hạt alpha (chứa fibrinogen và thrombospondin), các hạt này chứa các chất có tác dụng tăng cường ngưng tập tiểu cầu. Tiểu cầu tiếp xúc với clopidogrel duy trì ảnh hưởng đến hết đời sống của tiểu cầu (7-10 ngày). Không giống như aspirin, clopidogrel và ticlopidin ức chế ngưng tập tiểu cầu không bất hoạt cyclooxygenase để ngăn chặn tổng hợp prostaglandin và thromboxan A.

- Khi uống liều hằng ngày clopidogrel 75mg, tác dụng ức chế ngưng tập tiểu cầu xuất hiện trong ngày điều trị đầu tiên và đạt được ức chế 40-60% ở mức ổn định khoảng 3-7 ngày. Sau khi ngừng thuốc, sự ngưng tập tiểu cầu và thời gian chảy máu trở về mức ban đầu trong vòng 5 ngày.

ĐẶC TÍNH DƯỢC ĐỘNG HỌC

- **Hấp thu và Phân bố:** Clopidogrel được hấp thu nhanh chóng sau khi uống liều lặp lại 75mg Clopidogrel, với nồng độ đỉnh trong huyết tương (khoảng 3mg/l) của chất chuyển hoá chính trong tuần hoàn đạt được trong khoảng 1 giờ sau khi uống. Dược động học của chất chuyển hoá chính trong tuần hoàn thì tuyến tính (nồng độ trong huyết tương tăng tương ứng với liều dùng) ở đây liều biến thiên từ 50 đến 150mg Clopidogrel. Sự hấp thu đạt ít nhất 50% căn cứ theo sự bài tiết trong nước tiểu của các chất chuyển hoá của Clopidogrel. Thức ăn không làm thay đổi đáng kể sinh khả dụng của Clopidogrel.

- **Chuyển hoá và Thải trừ:** *In vitro* và *In vivo*, Clopidogrel được thủy phân nhanh chóng thành các dẫn xuất acid carboxylic. Dẫn xuất glucoronid của acid carboxylic cũng quan sát được trong huyết tương và trong nước tiểu.

+ Clopidogrel và chất chuyển hoá chính trong tuần hoàn gắn kết thuận nghịch với protein huyết tương người *in vitro* (Clopidogrel 98% và chất chuyển hoá 94%). Gắn kết vẫn chưa bão hoà ở nồng độ lên đến 100mcg/ml *in vitro*.

+ Clopidogrel là tiền chất và được chuyển hóa qua gan, phần lớn thành dẫn chất carboxylic acid là chất chuyển hóa không hoạt tính. Chuyển hóa qua gan bởi isoenzym cytochrome P450 bao gồm CYP3A4, CYP2C19, CYP1A2, CYP2B6. Chất chuyển hóa có hoạt tính là một dẫn chất thiol, nhưng rất không ổn định nếu tách ra khỏi huyết tương. Clopidogrel và chất chuyển hóa chính gắn với protein huyết tương tỷ lệ cao (98% và 94%).

+ Clopidogrel và các chất chuyển hóa được thải trừ qua nước tiểu và phân. Khoảng 50% liều uống được thải trừ qua nước tiểu và 46% thải trừ qua phân. Thời gian bán thải của chất chuyển hóa chính là 8 giờ sau khi uống liều đơn và liều lặp lại.

QUY CÁCH ĐÓNG GÓI

Ép vỉ nhôm-nhôm: Hộp 03 vỉ x 10 viên; Hộp 10 vỉ x 10 viên; Hộp 20 vỉ x 10 viên

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

Bảo quản nơi khô, nhiệt độ không quá 30°C, tránh ánh sáng.

Hạn dùng: 36 tháng kể từ ngày sản xuất

Tiêu chuẩn chất lượng của thuốc: Tiêu chuẩn cơ sở

TÊN, ĐỊA CHỈ CỦA CƠ SỞ SẢN XUẤT THUỐC.



CÔNG TY CỔ PHẦN DƯỢC PHẨM TV. PHARM

27 Nguyễn Chí Thanh - Khóm 2 - Phường 9 - Thành phố Trà Vinh - Tỉnh Trà Vinh - Việt Nam.

TV. PHARMĐT: (0294) 3855372, Fax: (0294) 3740239

NGÀY XEM XÉT SỬA ĐỔI, CẬP NHẬT LẠI NỘI DUNG HDSD THUỐC: 31.07.2021