

Rx Thuốc này chỉ dùng theo đơn thuốc

CLOPIDOGREL/ASPIRIN TEVA 75mg/100mg

Clopidogrel 75mg/Acetylsalicylic acid 100mg

Để xa tâm tay trẻ em.

Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng

1. THÀNH PHẦN CÔNG THỨC THUỐC

Mỗi viên nén chứa:

- 1.1. Thành phần được chất:**
Clopidogrel (dưới dạng clopidogrel bisulphat)..... 75mg
Acetylsalicylic acid (aspirin)..... 100mg

1.2. Thành phần tá dược
Lactose khan (SuperTab 21AN), cellulose vi tinh thể (PH 112), crospovidon, glycerol dibehenat, castor oil hydrogenated, Pigment Blend Purple PB-200001 (chứa: lactose monohydrat, carmin (E120), Indigo carmin aluminium lake (E132).

2. DẠNG BẢO CHẾ

Viên nén

Mô tả: Viên nén màu tím, lõm lõm, hình bầu dục, hai mặt lõm, một mặt có ký hiệu "CL7" và mặt còn lại có ký hiệu "S1".

3. CHỈ ĐỊNH

Dự phòng thứ phát các biến cố sơ vữa động mạch ở người lớn đang dùng clopidogrel và acetylsalicylic acid (ASA). Là chế phẩm phối hợp liều có định để tiếp tục điều trị trong:

- Hội chứng mạch vành cấp không có đoạn ST chênh lên (đau thắt ngực không ổn định hoặc nhồi máu cơ tim không sóng Q) bao gồm cả những bệnh nhân được đặt stent sau can thiệp mạch vành qua da.
- Nhồi máu cơ tim cấp có đoạn ST chênh lên ở bệnh nhân được điều trị nội khoa đủ điều kiện để sử dụng liệu pháp tiêu sợi huyết.

4. LIỀU DÙNG VÀ CÁCH DÙNG

Liều dùng

Người lớn và người già

Clopidogrel/Aspirin Teva 75mg/100mg: 1 viên x 1 lần/ngày
Phối hợp có định liều Clopidogrel/Aspirin Teva 75mg/100mg được sử dụng sau khi bệnh nhân được điều trị ban đầu bằng clopidogrel và acetylsalicylic acid (ASA) riêng lẻ, thay thế cho liệu pháp dùng riêng biệt từng thuốc.

Ở bệnh nhân hội chứng mạch vành cấp không có đoạn ST chênh lên (đau thắt ngực không ổn định hoặc nhồi máu cơ tim không sóng Q):

Thời gian điều trị tối ưu chưa được xác định rõ ràng. Các dữ liệu lâm sàng ủng hộ liệu trình lên đến 12 tháng và hiệu quả tối đa được thấy tại 3 tháng. Nếu ngừng sử dụng thuốc, bệnh nhân có thể vẫn được hưởng lợi nếu tiếp tục dùng một thuốc chống kết tập tiểu cầu.

Ở những bệnh nhân nhồi máu cơ tim cấp có đoạn ST chênh lên:

Điều trị nên được bắt đầu càng sớm càng tốt sau khi xuất hiện các triệu chứng và tiếp tục trong ít nhất 4 tuần. Lợi ích của việc kết hợp clopidogrel và ASA ngoài phạm vi 4 tuần chưa được nghiên cứu trong bệnh cảnh này. Nếu ngừng sử dụng thuốc, bệnh nhân có thể vẫn được hưởng lợi nếu tiếp tục dùng một thuốc chống kết tập tiểu cầu.

Nếu bệnh nhân quên uống 1 liều:

- Trong vòng chưa quá 12 giờ sau giờ uống thuốc hằng ngày: bệnh nhân nên dùng 1 liều ngay lập tức và sau đó dùng liều tiếp theo vào giờ như thường lệ.

- Nếu đã quá 12 giờ: bệnh nhân nên dùng liều tiếp theo vào giờ thường lệ và không được tăng gấp đôi liều.

Bệnh nhân nhi

Tính an toàn và hiệu quả của thuốc ở trẻ em và thiếu niên dưới 18 tuổi chưa được thiết lập, vì vậy không được khuyến cáo dùng thuốc ở các đối tượng bệnh nhân này.

Suy thận

Không sử dụng thuốc ở những bệnh nhân suy thận nặng. Kinh nghiệm điều trị ở bệnh nhân suy thận nhẹ đến trung bình còn hạn chế. Do đó, nên thận trọng khi sử dụng thuốc ở những bệnh nhân này.

Suy gan

Không sử dụng thuốc ở những bệnh nhân suy gan nặng. Kinh nghiệm điều trị còn hạn chế ở những bệnh nhân mắc bệnh gan mức độ trung bình vốn là đối tượng có cơ địa dễ chảy máu. Do đó, nên thận trọng khi sử dụng thuốc ở những bệnh nhân này.

Cách dùng

Dùng đường uống. Có thể dùng cùng hoặc không cùng với thức ăn.

5. CHỐNG CHỈ ĐỊNH

Do có sự kết hợp của cả 2 thành phần: clopidogrel và acetylsalicylic acid, chống chỉ định dùng thuốc trong các trường hợp sau:

- Quá mẫn với các hoạt chất hoặc với bất kỳ tá dược nào của thuốc.
 - Suy gan nặng.
 - Xuất huyết bệnh lý đang hoạt động như loét dạ dày-tá tràng hoặc xuất huyết nội sọ.
- Ngoài ra, do có acetylsalicylic acid, thuốc còn chống chỉ định trong trường hợp:
- Quá mẫn với thuốc chống viêm không steroid (NSAID) và bệnh nhân hen, viêm mũi và polyp mũi. Bệnh nhân mắc hội chứng tế bào mast trước đó sử dụng acetylsalicylic acid có thể gây ra phản ứng quá mẫn nghiêm trọng (bao gồm sốc tuần hoàn với triệu chứng đau bụng, hạ huyết áp, nhịp tim nhanh và nôn).
 - Suy thận nặng (độ thanh thải creatinin <30 ml/phút).
 - Ba tháng cuối thai kỳ.

6. CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG KHI DÙNG THUỐC

Xuất huyết và rối loạn huyết học

Do nguy cơ chảy máu và phản ứng bất lợi về huyết học, việc xác định số lượng tế bào máu và/hoặc xét nghiệm khác cần được xem xét kịp thời mỗi khi có triệu chứng lâm sàng gợi ý xuất huyết trong quá trình điều trị. Vì là thuốc kháng tiểu cầu kép, nên thận trọng khi sử dụng ở những bệnh nhân có thể bị tăng nguy cơ chảy máu do chẩn đoán, phẫu thuật hoặc các tình trạng bệnh lý khác và ở những bệnh nhân được điều trị bằng NSAID khác, bao gồm thuốc ức chế COX-2, heparin, các chất ức chế glycoprotein IIb/IIIa, thuốc ức chế tái hấp thu serotonin có chọn lọc (SSRIs), thuốc tiêu sợi huyết hoặc các thuốc khác có liên quan đến nguy cơ xuất huyết nội (SSRIs), thuốc tiêu sợi huyết hoặc các thuốc khác có liên quan đến nguy cơ xuất huyết nội (SSRIs). Bệnh nhân cần được theo dõi cẩn thận bất kỳ dấu hiệu xuất huyết nào kể cả chảy máu ẩn, đặc biệt là trong những tuần đầu điều trị và/hoặc sau các thủ thuật hoặc phẫu thuật tim xâm lấn. Việc sử dụng đồng thời clopidogrel và acetylsalicylic acid với thuốc chống đông đường uống không được khuyến cáo vì có thể làm tăng cường độ chảy máu.

Bệnh nhân nên thông báo cho bác sĩ và nhà sĩ về việc mình đang dùng phối hợp clopidogrel/acetylsalicylic acid trước khi lên lịch phẫu thuật và trước khi sử dụng bất kỳ một thuốc mới nào. Khi cần nhắc phẫu thuật lựa chọn, cần phải đánh giá lại nhu cầu điều trị kháng tiểu cầu kép và xem xét sử dụng một thuốc chống kết tập tiểu cầu đơn độc. Nếu bệnh nhân phải tạm thời ngừng điều trị với thuốc kháng tiểu cầu, nên ngừng thuốc 7 ngày trước khi phẫu thuật.

Sử dụng phối hợp clopidogrel/acetylsalicylic acid 75mg/100mg gây kéo dài thời gian chảy máu và nên được thận trọng ở những bệnh nhân với tổn thương dễ chảy máu (đặc biệt là tổn thương đường tiêu hóa và nội nhãn cầu).

Bệnh nhân cũng nên được thông báo về việc có thể mất nhiều thời gian để cầm máu hơn bình thường khi họ dùng clopidogrel/acetylsalicylic acid 75mg/100mg và cần phải báo cáo bất kỳ sự chảy máu bất thường nào (ví dụ hoặc thời gian) cho bác sĩ.

Xuất huyết giảm tiểu cầu huyết khối (Thrombotic Thrombocytopenic Purpura - TTP)

Xuất huyết giảm tiểu cầu huyết khối (TTP) đã được báo cáo trong một số rất hiếm trường hợp sau khi sử dụng clopidogrel, đôi khi sau khi sử dụng trong thời gian ngắn. Đặc điểm của tình trạng bệnh lý này là giảm tiểu cầu và thiếu máu tan máu do bệnh lý vi mạch kết hợp với các dấu hiệu thần kinh, rối loạn chức năng thận hoặc sốt. TTP có thể gây tử vong và cần phải điều trị kịp thời bao gồm cả lọc huyết tương.

Bệnh máu khó đông mắc phải

Bệnh máu khó đông mắc phải đã được báo cáo sau khi sử dụng clopidogrel. Trong trường hợp bệnh nhân bị kéo dài thời gian thromboplastin hoạt hóa từng phần (aPTT) được phân lập xác định có hoặc không kèm chảy máu, cần cần nhắc đến bệnh máu khó đông mắc phải. Bệnh nhân được chẩn đoán xác định bệnh máu khó đông mắc phải cần được xử lý và điều trị bởi các chuyên gia, và nên ngừng sử dụng clopidogrel.

Cơn thiếu máu não thoáng qua hoặc đột quỵ gần đây

Ở những bệnh nhân gần đây bị cơn thiếu máu cục bộ não thoáng qua hoặc đột quỵ có nguy cơ cao bị thiếu máu cục bộ tái phát, sử dụng kết hợp clopidogrel và acetylsalicylic acid đã được chứng minh là làm tăng xuất huyết nặng. Do đó, việc phối hợp thuốc như thế cần được thực hiện thận trọng ngoài những tình huống lâm sàng mà phối hợp thuốc đã được chứng minh là có lợi.

Cytochrom P450 2C19 (CYP2C19)

Được lý do truyền: Ở những bệnh nhân có chuyển hóa CYP2C19 kém, sử dụng clopidogrel ở liều khuyến cáo ít tạo thành các chất chuyển hóa có hoạt tính của clopidogrel và có đáp ứng chức năng tiểu cầu nhỏ hơn. Đã có các xét nghiệm để xác định kiểu gen CYP2C19 của bệnh nhân. Do clopidogrel được chuyển hóa thành chất chuyển hóa có hoạt tính một phần nhờ CYP2C19, vì vậy sử dụng các thuốc ức chế enzyme này sẽ làm giảm nồng độ của các chất chuyển hóa hoạt tính của clopidogrel. Thông tin về tương tác này trên lâm sàng còn chưa chắc chắn. Để phòng ngừa, không nên sử dụng đồng thời thuốc này và chất ức chế CYP2C19 mạnh hoặc trung bình. Sử dụng các thuốc cảm ứng CYP2C19 có thể dẫn tới tăng nồng độ của các chất chuyển hóa có hoạt tính của clopidogrel và có thể làm tăng nguy cơ chảy máu. Để phòng ngừa, không nên sử dụng phối hợp với các chất cảm ứng mạnh CYP2C19.

Cơ chất của CYP2C8

Cần thận trọng ở những bệnh nhân được điều trị đồng thời clopidogrel và các thuốc là cơ chất của CYP2C8.

Phản ứng chéo giữa các thienopyridin

Bệnh nhân cần được đánh giá tiền sử quá mẫn với thienopyridin (như clopidogrel, ticlopidin, prasugrel) do phản ứng chéo giữa các thienopyridin đã được báo cáo. Thienopyridin có thể gây phản ứng dị ứng từ nhẹ đến nặng như phát ban, phù mạch hoặc phản ứng chéo về huyết học như giảm tiểu cầu và giảm bạch cầu trung tính. Bệnh nhân đã có phản ứng dị ứng trước đó và/hoặc phản ứng huyết học với một thienopyridin có thể tăng nguy cơ tiến triển một phản ứng dị ứng tương tự hoặc phản ứng khác với thienopyridin khác. Khuyến cáo theo dõi các dấu hiệu quá mẫn ở bệnh nhân đã biết là bị dị ứng với thienopyridin.

Thận trọng cần thiết vì có ASA

- Ở bệnh nhân có tiền sử hen hoặc rối loạn dị ứng dị tăng nguy cơ bị các phản ứng quá mẫn.
- Ở bệnh nhân bị gút do ASA liều thấp làm tăng nồng độ urat.
- Ở trẻ em dưới 18 tuổi, có thể có mối liên quan giữa ASA và hội chứng Reye. Hội chứng Reye là một bệnh rất hiếm gặp nhưng có thể gây tử vong.
- Thuốc phải được sử dụng dưới sự giám sát chặt chẽ ở những bệnh nhân bị thiếu hụt glucose-6-phosphat dehydrogenase (G6PD) do nguy cơ tan máu.
- Rượu có thể làm tăng nguy cơ tổn thương đường tiêu hóa khi dùng kèm với ASA. Bệnh nhân nên được tư vấn về nguy cơ tổn thương và chảy máu đường tiêu hóa trong khi dùng clopidogrel kết hợp ASA với rượu, đặc biệt ở người dùng rượu dài ngày hoặc nghiện rượu.

Tiểu hóa

Clopidogrel/acetylsalicylic acid 75mg/100mg nên được sử dụng thận trọng ở những bệnh nhân có tiền sử loét dạ dày hoặc xuất huyết dạ dày-tá tràng hoặc các triệu chứng tiêu hóa trên mức độ nhẹ vì thuốc có thể gây loét đến đến xuất huyết dạ dày. Tác dụng không mong muốn trên tiêu hóa bao gồm đau dạ dày, ợ nóng, buồn nôn, nôn và có thể xảy ra xuất huyết tiêu hóa. Các triệu chứng đường tiêu hóa mức độ nhẹ, như khó tiêu, khả phôi biến và có thể xảy ra bất cứ lúc nào trong quá trình điều trị. Các bác sĩ nên cảnh giác với các dấu hiệu loét và xuất huyết tiêu hóa, ngay cả khi trước đó không có các triệu chứng ở đường tiêu hóa. Bệnh nhân cần được thông báo về các dấu hiệu và triệu chứng của tác dụng không mong muốn trên đường tiêu hóa và những bước cần thực hiện nếu xảy ra.

Bệnh nhân sử dụng đồng thời nicorandil và NSAID bao gồm ASA và LAS, có nguy cơ cao biến chứng nặng như loét, thủng và xuất huyết tiêu hóa.

Cảnh báo tá dược

Sản phẩm có chứa tá dược lactose. Bệnh nhân bị rối loạn di truyền hiếm gặp như không dung nạp galactose, thiếu hụt lactase hoàn toàn hoặc kém hấp thu glucose-galactose không nên dùng thuốc này.

Sản phẩm này cũng chứa castor oil hydrogenated có thể gây khó chịu ở dạ dày và tiêu chảy.

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

Phụ nữ có thai

Không có dữ liệu lâm sàng về sử dụng clopidogrel/acetylsalicylic acid 75mg/100mg trong khi mang thai. Không nên sử dụng sản phẩm trong 3 tháng đầu và 3 tháng giữa thai kỳ trừ khi tình trạng lâm sàng của bệnh nhân bắt buộc phải dùng clopidogrel/ASA.

Do có mặt ASA, chống chỉ định dùng clopidogrel/ASA trong ba tháng cuối thai kỳ.

Clopidogrel:

Không có dữ liệu lâm sàng về việc sử dụng clopidogrel khi mang thai, vì vậy không nên sử dụng clopidogrel khi mang thai như một biện pháp phòng tránh.

Các nghiên cứu trên động vật không chỉ ra tác động có hại trực tiếp hay gián tiếp liên quan đến việc mang thai, sự phát triển của phôi thai/thai nhi, sự sinh sản hay phát triển sau sinh.

ASA:

Liều thấp (lên đến 100 mg/ngày):

Các nghiên cứu lâm sàng chỉ ra rằng liều lên đến 100 mg/ngày khi sử dụng hạn chế trong sản khoa, có theo dõi chuyên khoa, tỏ ra an toàn khi sử dụng.

Liều 100-500 mg/ngày:

Không có đủ kinh nghiệm lâm sàng về việc sử dụng liều 100-500 mg/ngày. Do đó, các khuyến cáo dưới đây cho liều 500 mg/ngày cũng được áp dụng cho khoảng liều này.

Liều trên 500 mg/ngày:

Sự ức chế tổng hợp prostaglandin có thể ảnh hưởng đến thai kỳ và/hoặc sự phát triển của phôi thai/thai nhi. Do dữ liệu từ các nghiên cứu dịch tễ học cho thấy nguy cơ sảy thai và dị tật tim và tật hở thành bụng sau khi sử dụng một chất ức chế tổng hợp prostaglandin trong giai đoạn đầu thai kỳ.

Nguy cơ tuyệt đối cho dị tật tim đã tăng từ dưới 1%, lên tới khoảng 1,5%. Nguy cơ được cho là tăng theo liều dùng và thời gian điều trị. Ở động vật, sử dụng chất ức chế tổng hợp prostaglandin đã được chứng minh là dẫn đến độc tính sinh sản. Cho đến khi thai được 24 tuần tuổi (tháng thứ 5 của thai kỳ), không nên dùng acetylsalicylic acid trừ khi việc sử dụng là cần thiết. Nếu bệnh nhân của thai kỳ, thai phải sử dụng acetylsalicylic acid hoặc sử dụng cho đến khi thai được 24 tuần tuổi (tháng thứ 5 của thai kỳ), nên sử dụng liều càng thấp và thời gian điều trị càng ngắn càng tốt. Từ đầu tháng thứ 6 của thai kỳ, tất cả các chất ức chế tổng hợp prostaglandin có thể ảnh hưởng đến:

+ **Thai nhi:**

- Độc tính trên tim phổi (với sự đóng sớm của ống động mạch và tăng huyết áp động mạch phổi);

- Rối loạn chức năng thận, có thể tiến triển thành suy thận với chứng ít dịch ối;

+ **Me và trẻ sơ sinh, vào cuối thai kỳ:**

- Có thể kéo dài thời gian chảy máu, tác dụng chống kết tập tiểu cầu có thể xảy ra ngay cả khi dùng liều rất thấp;

- Ức chế co bóp tử cung dẫn đến chuyển dạ chậm hoặc kéo dài.

Phụ nữ cho con bú

Không rõ clopidogrel có được bài tiết qua sữa mẹ hay không. Các nghiên cứu trên động vật đã cho thấy sự bài tiết clopidogrel vào trong sữa mẹ.

ASA được biết là bài tiết với số lượng hạn chế qua sữa mẹ. Nên ngừng cho con bú trong khi điều trị bằng clopidogrel/ASA 75mg/100mg.

Khả năng sinh sản

Không có dữ liệu ảnh hưởng lên khả năng sinh sản của clopidogrel/ASA 75mg/100mg. Clopidogrel không được chứng minh là ảnh hưởng khả năng sinh sản trong các nghiên cứu trên động vật. Chưa rõ về việc liệu ASA trong clopidogrel/ASA 75mg/100mg có ảnh hưởng khả năng sinh sản hay không.

8. ẢNH HƯỞNG CỦA THUỐC LÊN KHẢ NĂNG LÁI XE, VĂN HÀNH MÁY MÓC

Sản phẩm không có hoặc ảnh hưởng không đáng kể lên khả năng lái xe và vận hành máy móc.

9. TƯƠNG TÁC, TƯƠNG Kỵ CỦA THUỐC

Thuốc liên quan đến nguy cơ xuất huyết
Tăng nguy cơ xuất huyết do hiệp đồng tác dụng. Việc dùng đồng thời các thuốc liên quan đến nguy cơ xuất huyết nên được thực hiện một cách thận trọng.

Thuốc chống đông đường uống

Việc sử dụng đồng thời clopidogrel/ASA 75mg/100mg với thuốc chống đông đường uống không được khuyến cáo vì có thể làm tăng mức độ chảy máu. Mặc dù việc sử dụng clopidogrel 75 mg/ ngày không làm thay đổi được động học của S-warfarin hoặc chỉ số bình thường hóa quốc tế (INR) ở những bệnh nhân sử dụng warfarin dài hạn, việc sử dụng clopidogrel cùng với warfarin làm tăng nguy cơ chảy máu do tác dụng độc lập với warfarin.

Thuốc ức chế glycoprotein IIb/IIIa

Clopidogrel/ASA 75mg/100mg nên được sử dụng thận trọng ở những bệnh nhân dùng đồng thời thuốc ức chế glycoprotein IIb/IIIa.

Heparin

Trong một nghiên cứu lâm sàng được thực hiện ở những đối tượng khỏe mạnh, sử dụng đồng thời với clopidogrel không dẫn đến phải điều chỉnh liều heparin hoặc làm thay đổi tác dụng của heparin trên đông máu. Sử dụng đồng thời với heparin không ảnh hưởng đến tác dụng ức chế kết tập tiểu cầu của clopidogrel. Clopidogrel/ASA 75mg/100mg và heparin có thể có tương tác được lực học làm tăng nguy cơ chảy máu. Do đó, việc sử dụng đồng thời 2 thuốc nên được thực hiện một cách thận trọng.

Thuốc tan huyết khối

Sự an toàn của việc sử dụng đồng thời clopidogrel, các thuốc tan huyết khối đặc hiệu fibrin và heparin đặc hiệu với fibrin và heparin được đánh giá ở bệnh nhân nhồi máu cơ tim cấp. Tỷ lệ xuất huyết có ý nghĩa lâm sàng cho thấy kết quả tương đương khi các thuốc tan huyết khối và heparin được dùng cùng với ASA. Cần thận trọng khi sử dụng đồng thời clopidogrel/ASA 75mg/100mg với các thuốc tan huyết khối khác vì dữ liệu an toàn của sự kết hợp này chưa được thiết lập.

NSAIDs

Trong một nghiên cứu lâm sàng được thực hiện ở những người tình nguyện khỏe mạnh, việc sử dụng đồng thời clopidogrel và naproxen làm tăng xuất huyết ẩn ở đường tiêu hóa. Do đó, không nên sử dụng đồng thời NSAID bao gồm cả các thuốc ức chế COX-2.

Dữ liệu nghiên cứu cho thấy ibuprofen có thể ức chế tác dụng của ASA liều thấp trên tác dụng ức chế kết tập tiểu cầu khi sử dụng đồng thời. Tuy nhiên, các dữ liệu còn hạn chế và ngoại sử dữ liệu ex vivo chưa chắc chắn cho thấy không thể đưa ra kết luận chắc chắn nào cho việc sử dụng ibuprofen thường xuyên và không có tác dụng lâm sàng nào cho thấy là do việc sử dụng ibuprofen thường xuyên xuyên.

Metamizol

Metamizol có thể làm giảm tác dụng ức chế kết tập tiểu cầu của ASA khi kết hợp 2 thuốc. Do đó, sự kết hợp này cần được thận trọng ở những bệnh nhân dùng ASA liều thấp để bảo vệ tim mạch.

Các thuốc SSRI

Vì các thuốc SSRI ảnh hưởng đến sự hoạt hóa tiểu cầu và làm tăng nguy cơ chảy máu, cần thận trọng khi sử dụng đồng thời các SSRI với clopidogrel.

Các thuốc khác khi sử dụng cùng với clopidogrel

Các chất cảm ứng CYP2C19

Do clopidogrel được chuyển hóa thành chất có hoạt tính một phần bởi CYP2C19, nên việc sử dụng các thuốc cảm ứng enzyme này sẽ làm tăng nồng độ thuốc chuyển hóa hoạt tính

của clopidogrel.

Rifampicin cảm ứng mạnh CYP2C19 dẫn đến tăng cả nồng độ chất chuyển hóa có hoạt tính của clopidogrel và tăng hoạt tính ức chế kết tập tiểu cầu, điều này có thể làm tăng nguy cơ chảy máu.

Để phòng ngừa, không nên kết hợp với các thuốc cảm ứng CYP2C19 mạnh.

Các chất ức chế CYP2C19

Do clopidogrel được chuyển hóa thành chất có hoạt tính một phần bởi CYP2C19, nên việc sử dụng các thuốc ức chế enzyme này sẽ làm giảm nồng độ thuốc chuyển hóa hoạt tính của clopidogrel. Y nghĩa lâm sàng của tương tác này hiện chưa rõ ràng. Để phòng ngừa, không nên kết hợp với các thuốc ức chế CYP2C19 mạnh và trung bình.

Các chất ức chế CYP2C19 mạnh hoặc trung bình bao gồm omeprazol và esomeprazol, fluvoxamin, fluoxetine, moclobemid, voriconazol, fluconazol, ticlopidin, carbamazepin và efavirenz.

Thuốc ức chế bơm proton (PPI)

Omeprazol 80mg x 1 lần/ngày dùng cùng lúc với clopidogrel hoặc trong 12 giờ giữa hai lần dùng 2 thuốc, thuốc làm giảm nồng độ chất chuyển hóa có hoạt tính là 45% (liều nạp) và 40% (liều duy trì). Sự giảm này liên quan đến giảm 39% (liều nạp) và 21% (liều duy trì) tác dụng ức chế kết tập tiểu cầu. Esomeprazol được dự đoán có tương tác tương tự với clopidogrel.

Các dữ liệu không nhất quán về di chứng lâm sàng của tương tác được tìm thấy với pantoprazol. Không có bằng chứng cho thấy các thuốc khác làm giảm acid dạ dày như thuốc ức chế H₂ hoặc kháng acid gây cản trở hoạt tính kháng tiểu cầu của clopidogrel.

Tăng cường hoạt tính thuốc kháng vi rút (ART)

Những bệnh nhân được điều trị với các thuốc kháng vi rút (ART) tăng cường có nguy cơ cao mắc các biến cố trên mạch máu.

Sự ức chế hoạt tính kết tập tiểu cầu giảm đáng kể đã được chứng minh ở những bệnh nhân HIV được điều trị bằng ritonavir hoặc liệu pháp ART tăng cường có cobicistat. Mặc dù mức độ liên quan lâm sàng của những phát hiện này là không chắc chắn, nhưng đã có các báo cáo tử phát về bệnh nhân nhiễm HIV được điều trị tăng cường ART bằng ritonavir, những người đã bị tắc mạch từ lại sau khi thông tắc hoặc đã bị các biến cố huyết khối trong một lịch trình điều trị liều nạp clopidogrel. Sự ức chế hoạt tính kết tập tiểu cầu trung bình có thể giảm khi dùng đồng thời sử dụng clopidogrel và ritonavir. Do đó, không nên sử dụng đồng thời clopidogrel với liệu pháp ART tăng cường.

Các thuốc khác

Một số nghiên cứu lâm sàng khác đã được thực hiện với sự kết hợp clopidogrel và các thuốc khác để nghiên cứu tương tác được đồng học và được lực học. Không có tương tác được lực có ý nghĩa lâm sàng nào được quan sát khi dùng đồng thời clopidogrel với atenolol, nifedipin hoặc cả atenolol và nifedipin. Hơn nữa, tác dụng được lực học của clopidogrel không bị ảnh hưởng đáng

kể khi phối hợp với phenobarbital hoặc estrogen.

Được động học của digoxin hoặc theophyllin không thay đổi khi phối hợp với clopidogrel. Thuốc kháng acid không làm thay đổi mức độ hấp thu của clopidogrel.

Dữ liệu từ nghiên cứu CAPRIE chỉ ra rằng phenytoin và tolbutamid là các thuốc bị chuyển hóa bởi CYP2C9 có thể an toàn khi dùng chung với clopidogrel.

Các cơ chất CYP2C8: clopidogrel đã được chứng minh là làm tăng nồng độ repaglinid ở những tình nguyện viên khỏe mạnh. Các nghiên cứu *in vitro* đã chỉ ra nồng độ repaglinid tăng là do chuyển hóa glucuronid của clopidogrel bị ức chế qua CYP2C8. Do nguy cơ tăng nồng độ trong huyết tương, cần thận trọng khi sử dụng đồng thời clopidogrel và thuốc được loại bỏ chủ yếu bởi sự chuyển hóa qua CYP2C8 (ví dụ repaglinid, paclitaxel).

Thuốc dùng đồng thời với ASA

Các thuốc sau đây đã được báo cáo là có tương tác với ASA:

Thuốc lợi niệu urát (benzbromaron, probenecid, sulfipyrazon)

Cần sử dụng thận trọng vì ASA có thể ức chế tác dụng của các thuốc lợi niệu urát thông qua sự thải trừ cạnh tranh acid uric.

Methotrexat

Do sự có mặt của ASA, nên thận trọng khi dùng methotrexat ở liều cao hơn 20 mg/tuần với clopidogrel/ASA 75mg/100mg vì có thể ức chế sự thanh thải methotrexat ở thận, điều này có thể dẫn đến độc tính ở tủy xương.

Tenofovir

Sử dụng đồng thời tenofovir disoproxil fumarat và NSAID có thể làm tăng nguy cơ suy thận.

Acid valproic

Việc sử dụng đồng thời salicylat và acid valproic có thể dẫn đến giảm protein liên kết với thụ thể chuyển hóa acid valproic và ức chế chuyển hóa acid valproic dẫn đến tăng nồng độ trong acid valproic huyết thanh và axit valproic tự do.

Vắc-xin thủy đậu

Khuyến cáo bệnh nhân không được sử dụng salicylat trong khoảng thời gian sáu tuần sau khi tiêm vắc-xin thủy đậu. Một số trường hợp mắc hội chứng Reye đã xảy ra sau khi sử dụng salicylat khi nhiễm thủy đậu.

Acetazolamid

Thận trọng khi dùng đồng thời salicylat với acetazolamid vì gia tăng nguy cơ nhiễm toan chuyển hóa.

Nicorandil

Bệnh nhân sử dụng đồng thời nicorandil và NSAID bao gồm ASA và LAS, có sự gia tăng nguy cơ cao bị biến chứng nặng như loét đường tiêu hóa, thủng dạ dày và xuất huyết tiêu hóa.

Các tương tác khác với ASA

Tương tác giữa ASA liều cao (kháng viêm) với các thuốc sau cũng đã được báo cáo: thuốc ức chế enzyme chuyển angiotensin (ACE), phenytoin, thuốc chẹn beta, thuốc lợi tiểu và thuốc hạ đường huyết đường uống.

Rượu

Rượu có thể làm tăng nguy cơ tổn thương đường tiêu hóa khi dùng cùng với ASA. Bệnh nhân nên được tư vấn về nguy cơ tổn thương và xuất huyết đường tiêu hóa trong khi dùng clopidogrel/ASA với rượu, đặc biệt ở người dùng rượu kéo dài hoặc nghiện rượu.

Các tương tác khác với clopidogrel và ASA

Hơn 30.000 bệnh nhân tham gia vào các thử nghiệm lâm sàng với clopidogrel kết hợp với ASA với liều duy trì ≤ 325 mg và dùng cùng với các thuốc khác bao gồm thuốc lợi tiểu, thuốc chẹn beta, thuốc ức chế enzyme chuyển, thuốc chẹn kênh calci, thuốc hạ cholesterol, thuốc giảm mạch vành, thuốc trị đau thảo đường (bao gồm insulin), thuốc chống đông kinh và thuốc đối kháng GPIIb/IIIa mà không có bằng chứng về tương tác bất lợi có ý nghĩa lâm sàng.

Ngoài các thông tin tương tác thuốc cụ thể được mô tả ở trên, các nghiên cứu tương tác giữa clopidogrel/ASA 75mg/100mg và một số thuốc thường được sử dụng ở bệnh nhân xơ vữa huyết khối chưa được tiến hành.

Cùng như với các chất ức chế P2Y₁₂ đường uống khác, việc sử dụng đồng thời các chất chủ vận opioid có khả năng trì hoãn và giảm hấp thu clopidogrel do có thể làm chậm quá trình làm rỗng dạ dày. Mức độ liên quan trên lâm sàng là chưa rõ ràng. Cần nhắc việc sử dụng thuốc chống kết tập tiểu cầu đường tiêm trên bệnh nhân mắc hội chứng mạch vành cấp tính cần dùng đồng thời morphin hoặc các chất chủ vận opioid khác.

10. TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN CỦA THUỐC

Tóm tắt thông tin an toàn

Clopidogrel đã được đánh giá an toàn ở trên 42.000 bệnh nhân đã tham gia vào nghiên cứu lâm sàng, trong đó có hơn 30.000 bệnh nhân được điều trị bằng clopidogrel kết hợp với ASA và hơn 9.000 bệnh nhân điều trị từ 1 năm trở lên. Các phản ứng bất lợi có liên quan đến lâm sàng được quan sát trong bốn nghiên cứu lớn, nghiên cứu CAPRIE (nghiên cứu so sánh clopidogrel đơn độc với ASA) và các nghiên cứu CURE, CLARITY và COMMIT (nghiên cứu so sánh clopidogrel kết hợp ASA với ASA). Nhìn chung nhóm clopidogrel 75 mg/ngày tương tự như nhóm ASA 325 mg/ngày trong nghiên cứu CAPRIE về tuổi, giới tính và chủng tộc. Hơn nữa, các phản ứng bất lợi đã được báo cáo từ nghiên cứu.

Xuất huyết là phản ứng phổ biến nhất được báo cáo cả trong các nghiên cứu lâm sàng cũng như trong dữ liệu hậu mai, chủ yếu được báo cáo trong tháng đầu tiên sử dụng.

Trong nghiên cứu CAPRIE, ở những bệnh nhân được điều trị bằng clopidogrel hoặc ASA, tỷ lệ xuất huyết bất kỳ là 9,3%. Tỷ lệ mới mắc của các trường hợp nặng là tương tự giữa clopidogrel và ASA.

Trong nghiên cứu CURE, không có xuất huyết nặng quá mức khi dùng clopidogrel kết hợp với ASA trong vòng 7 ngày sau phẫu thuật bắc cầu động mạch vành ở những bệnh nhân ngừng điều trị hơn 5 ngày trước khi phẫu thuật. Ở những bệnh nhân vẫn điều trị trong vòng năm ngày sau phẫu

thuật bắc cầu động mạch vành, tỷ lệ xảy ra biến cố là 9,6% ở nhóm dùng clopidogrel kết hợp ASA và là 6,3% ở nhóm dùng giả được kết hợp ASA. Trong nghiên cứu CLARITY, nhìn chung tỷ lệ xuất huyết ở nhóm clopidogrel kết hợp ASA tăng so với nhóm dùng ASA đơn độc. Tỷ lệ xuất huyết nặng là tương tự giữa các nhóm. Kết quả này là nhất quán giữa các nhóm bệnh nhân phân loại theo đặc điểm cơ bản và liều pháp điều trị tiêu sợi huyết hoặc heparin. Trong nghiên cứu COMMIT, tỷ lệ chung về xuất huyết nặng ngoài não hoặc xuất huyết não là thấp và tương tự ở cả hai xảy ra khi sử dụng clopidogrel đơn độc, ASA đơn độc hoặc clopidogrel kết hợp ASA trong các nghiên cứu lâm sàng hoặc được báo cáo từ nguyên và được trình bày trong bảng dưới đây. Bảng tóm tắt các phản ứng có hại được phân nhóm theo tần suất: *rất thường gặp* (ADR ≥ 1/10), *thường gặp* (1/100 ≤ ADR < 1/10), *ít gặp* (1/1000 ≤ ADR < 1/100), *hiếm gặp* (1/10000 ≤ ADR < 1/1000), *rất hiếm gặp* (ADR < 1/10000), chưa rõ (chưa có ước tính được từ dữ liệu sản phẩm). Trong mỗi nhóm giải phẫu, các phản ứng bất lợi được trình bày theo mức độ nghiêm trọng giảm dần.

Hệ cơ quan	Thường gặp	Ít gặp	Hiếm gặp	Rất hiếm gặp, chưa rõ
Rối loạn máu và hệ bạch huyết		Giảm tiểu cầu, giảm bạch cầu, tăng bạch cầu ái toan	Giảm bạch cầu trung tính, bao gồm giảm bạch cầu trung tính nặng	Xuất huyết giảm tiểu cầu huyết khối (TTP), suy tủy xương*, thiếu máu bất sản, thiếu máu toàn dòng, thiếu máu 2 dòng (bicytopenia)*, mất bạch cầu hạt, giảm tiểu cầu nặng, bệnh Haemophilia A mắc phải, giảm bạch cầu hạt, thiếu máu, thiếu máu tan máu do thiếu hụt enzym glucose-6-phosphat dehydrogenase (G6PD)*
Rối loạn tim				Hội chứng Kounis (đau thắt ngực do có thể kết hợp của clopidogrel và aspirin) trong khi bị phản ứng quá mẫn do acid acetylsalicylic* hoặc clopidogrel**
Rối loạn hệ miễn dịch				Sốc phản vệ*, bệnh huyết thanh, phản ứng phản vệ, phản ứng quá mẫn chéo giữa các thienopyridin (như ticlopidin, prasugrel)**, hội chứng tự miễn insulin, có thể dẫn đến hạ đường huyết nặng, đặc biệt ở bệnh nhân có kiểu gen HLA DRA4 (thường gặp hơn ở bệnh nhân người Nhật Bản)**, làm nặng thêm các triệu chứng dị ứng của dị ứng thức ăn*
Rối loạn chuyển hóa và dinh dưỡng				Hạ đường huyết*, gút*
Rối loạn tâm thần				Ảo giác, lú lẫn
Rối loạn hệ thần kinh		Xuất huyết nội sọ ca tử vong đã được báo cáo, đặc biệt là ở người cao tuổi), đau đầu, dị cảm, chóng mặt		Rối loạn vị giác, mất vị giác
Rối loạn mắt		Chảy máu mắt (kết mạc, nhãn cầu, võng mạc)		
Rối loạn tai và mê đạo			Chóng mặt	Mất thính lực*, ù tai*
Rối loạn mạch máu	Tụ máu			Xuất huyết nặng, xuất huyết tại vết thương phẫu thuật, viêm mạch (bao gồm ban xuất huyết Henoch Schonlein*), tụt huyết áp
Rối loạn hô hấp, lồng ngực và trung thất	Chảy máu cam			Xuất huyết đường hô hấp (ho ra máu, xuất huyết phổi), co thắt phế quản, viêm phổi kẽ, phù phổi không do tim do sử dụng thuốc dài ngày và có phản ứng quá mẫn do acid acetylsalicylic*, viêm phổi tăng bạch cầu ái toan
Rối loạn tiêu hóa	Xuất huyết tiêu hóa, tiêu chảy, đau bụng, khó tiêu	Loét dạ dày và tá tràng, viêm dạ dày, nôn mửa, buồn nôn, táo bón, đầy hơi	Xuất huyết sau phúc mạc	Xuất huyết tiêu hóa và xuất huyết sau phúc mạc dẫn đến tử vong, viêm tụy. Rối loạn đường tiêu hóa trên (viêm thực quản, loét thực quản, thủng dạ dày, viêm dạ dày ăn mòn, viêm tá tràng ăn mòn; loét hoặc thủng dạ dày-tá tràng)*; rối loạn đường tiêu hóa dưới (ung loét ruột non (hồng tràng và hồi tràng) và ruột già (đại tràng và trực tràng), viêm đại tràng và thủng ruột)*; triệu chứng đường tiêu hóa trên* như đau dạ dày; các phản ứng đường tiêu hóa liên quan đến ASA có thể có hoặc không liên quan đến xuất huyết và có thể xảy ra ở bất kỳ liều acid acetylsalicylic không và ở những bệnh nhân có hoặc không có triệu chứng cảnh báo hoặc có tiền sử trước đây của các biến cố tiêu hóa nghiêm trọng*. Viêm đại tràng (bao gồm viêm loét đại tràng hoặc viêm đại tràng tế bào lympho), viêm miệng, viêm tụy cấp liên quan phản ứng quá mẫn do acid acetylsalicylic*
Rối loạn gan mật				Suy gan cấp, tổn thương gan, chủ yếu là tổn thương tế bào gan*, viêm gan, tăng enzym gan*, xét nghiệm chức năng gan bất thường, viêm gan mạn tính*
Rối loạn da và tổ chức dưới da	Bầm tím	Phát ban, ngứa, xuất huyết dưới da (ban xuất huyết)		Viêm da bong nước (hội chứng tiêu thượng bì nhiễm độc, hội chứng Stevens Johnson, hồng ban đa dạng, hội chứng ngoại ban mụn mủ toàn thân cấp tính (AGEP)), phù mạch, hội chứng quá mẫn do thuốc, hội chứng tăng bạch cầu ái toan và các triệu chứng toàn thân (DRESS), phát ban hoặc tróc da, mề đay, eczema, lichen phẳng, hồng ban nhiễm sắc tố định*
Rối loạn hệ sinh sản và tuyến vú			Chứng vú to ở nam giới	
Rối loạn hệ cơ xương khớp và mô liên kết				Xuất huyết cơ xương khớp (tràn máu khớp), viêm khớp, đau khớp, đau cơ
Rối loạn hệ thận-tiết niệu		Tiểu ra máu		Suy thận*, suy thận cấp (đặc biệt ở bệnh nhân đang suy thận, suy tim mất bù, hội chứng thận hư hoặc đang sử dụng đồng thời với thuốc lợi tiểu)*, viêm cầu thận, creatinin máu tăng
Rối loạn chung và tổn thương tại vị trí sử dụng thuốc	Chảy máu tại nơi tiêm			Sốt, phù*
Xét nghiệm		Kéo dài thời gian chảy máu, giảm số lượng bạch cầu trung tính, giảm số lượng tiểu cầu		

*Thông tin đối với ASA, tần suất "chưa rõ"

**Thông tin đối với clopidogrel, tần suất "chưa rõ"

Thông báo nguy cho bác sĩ hoặc được sĩ những phản ứng có hại gặp phải khi sử dụng thuốc.

11. QUÁ LIỀU VÀ CÁCH XỬ TRÍ

Clopidogrel
Quá liều sau khi uống clopidogrel có thể dẫn đến kéo dài thời gian chảy máu và các biến chứng xuất huyết sau đó. Điều trị thích hợp nên được xem xét nếu thấy có chảy máu. Không có thuốc giải độc đặc hiệu cho hoạt tính dược lý của clopidogrel. Nếu cần điều chỉnh ngay tình trạng kéo dài thời gian chảy máu, truyền tiểu cầu có thể đảo ngược tác dụng của clopidogrel. **ASA**
Các triệu chứng sau đây có liên quan đến mức độ trung bình: chóng mặt, nhức đầu, ù tai, nhảm lẩn và các triệu chứng tiêu hóa (buồn nôn, nôn và đau dạ dày). Khi ngộ độc nặng, có thể xảy ra rối loạn cân bằng acid-base nghiêm trọng. Tăng thông khí ban đầu dẫn đến nhiễm kiềm hô hấp. Sau đó, nhiễm loạn hô hấp xảy ra do trung tâm hô hấp bị ức chế. Nhiễm toan chuyển hóa cũng phát sinh do sự đoạn diện của salicylat. Vì ngộ độc ở trẻ em, trẻ còn bú mẹ và trẻ mới biết đi gặp ở giai đoạn muộn, nên chúng thường đã bước vào giai đoạn nhiễm toan. Các triệu chứng sau đây cũng có thể xảy ra: tăng thân nhiệt và ra mồ hôi, dẫn đến mất nước, bồn chồn, co giật, ảo giác và hạ đường huyết. Suy nhược thần kinh có thể dẫn đến hôn mê, truy tìm mạch và ngưng hô hấp. Liều gây tử vong của acid acetylsalicylic là 25-30 g. Nồng độ salicylat trong huyết tương trên 300 mg/l (1,67 mmol/l) được cho là có thể gây ngộ độc.

Quá liều khi sử dụng dạng phối hợp liều cố định clopidogrel/ASA có thể dẫn đến tăng xuất huyết và các biến chứng chảy máu tiếp theo do tác dụng dược lý của clopidogrel và ASA. Phù phổi không do tim có thể xảy ra khi dùng quá liều acid acetylsalicylic cấp tính và mạn tính. Nếu bệnh nhân đã uống một liều độc, cần phải đưa bệnh nhân nhập viện. Khi điều chế mức độ trung bình, có thể gây nôn; nếu không hiệu quả thì chỉ định rửa dạ dày. Sau đó cho dùng than hoạt tính (chất hấp phụ) và natri sulfat (thuốc nhuận tràng). Nên chỉ định kiểm hóa nước tiểu (250 mmol natri bicarbonat trong 3 giờ) đồng thời theo dõi pH nước tiểu. Thăm khám máu là phương pháp được ưu tiên trong điều trị nhiễm độc nặng. Nên điều trị triệu chứng đối với các dấu hiệu nhiễm độc khác.

12. ĐẶC TÍNH ĐƯỢC LỰC HỌC

Nhóm được lý: Thuốc chống huyết khối, chống kết tập tiểu cầu không bao gồm heparin
Mã ATC: B01AC30
Cơ chế tác dụng
Clopidogrel là một tiền chất, một trong những chất chuyển hóa của nó là chất ức chế kết tập tiểu cầu. Clopidogrel phải được các enzym CYP450 chuyển hóa để tạo thành chất chuyển hóa có hoạt tính ức sự kết tập tiểu cầu. Chất chuyển hóa có hoạt tính của clopidogrel ức chế chọn lọc sự kết gắn của adenosin diphosphat (ADP) với thụ thể P2Y₁ của nó trên tiểu cầu và qua đó ức chế sự hoạt hóa phức hợp glycoprotein GPIIb/IIIa qua trung gian ADP, nhờ vậy ức chế sự kết tập tiểu cầu. Vì sự kết gắn không thể đảo ngược được, nên những tiểu cầu này bị ảnh hưởng trong cả vòng đời còn lại của chúng (khoảng 7-10 ngày) và sự hội kết thúc năng tiểu cầu bình thường xảy ra ở một tốc độ phù hợp với sự chu chuyển tiểu cầu. Sự kết tập tiểu cầu do các chất chủ vận không phải ADP gây ra cũng bị ức chế bởi tác dụng chen sự khuếch đại hoạt tính tiểu cầu do ADP được phóng thích gây ra. Vì chất chuyển hóa có hoạt tính được hình thành bởi các enzym CYP450, mà một số trong đó có tính đa hình hoặc là đối tượng bị ức chế bởi các thuốc khác, nên không phải bệnh nhân nào cũng có sự ức chế tiểu cầu thỏa đáng.

Tác dụng dược lý

Liều clopidogrel 75 mg/ngày lặp lại nhiều lần tạo ra sự ức chế rõ rệt đối với sự kết tập tiểu cầu do ADP gây ra từ ngày đầu tiên; tác dụng này tăng dần và đạt trạng thái ổn định trong khoảng từ ngày 3 đến ngày 7. Ở trạng thái ổn định, mức độ ức chế trung bình với liều 75mg/ngày nằm trong khoảng 40-60%. Tác dụng kết tập tiểu cầu và thời gian chảy máu dần dần trở về trị số ban đầu trong vòng 5 ngày sau khi ngưng điều trị. Acetylsalicylic acid ức chế kết tập tiểu cầu bằng sự ức chế không đảo ngược được của prostaglandin cyclo-oxygenase và vì vậy ức chế sự sinh sản thromboxan A2, một chất cảm ứng gây kết tập tiểu cầu và co mạch. Tác dụng này kéo dài trong suốt vòng đời của tiểu cầu. Dữ liệu thực nghiệm gợi ý rằng ibuprofen có thể ức chế tác dụng của aspirin liều thấp trên sự kết tập tiểu cầu khi chúng được dùng cùng lúc với nhau. Trong một nghiên cứu, khi dùng một liều duy nhất ibuprofen 400mg được uống trong vòng 8 giờ trước hoặc trong vòng 30 phút sau khi uống 81 mg aspirin phòng thích nhanh, thì ASA giảm tác dụng trên sự hình thành thromboxan hoặc kết tập tiểu cầu. Tuy nhiên, điểm hạn chế của những số liệu này và sự thiếu chắc chắn khi ngoại suy số liệu ex vivo sang tình huống lâm sàng, hàm ý rằng không thể rút ra kết luận dứt khoát về việc sử dụng ibuprofen thường xuyên, và không có tác dụng có ý nghĩa lâm sàng nào được xem là có khả năng do tình trạng thoải sử dụng ibuprofen.

13. ĐẶC TÍNH ĐƯỢC ĐỘNG HỌC

Clopidogrel
Hấp thu
Sau khi uống liều đơn và lặp lại 75 mg/ngày, clopidogrel được hấp thu 2,2- 2,5 ng/ml sau khi uống một liều 75 mg) đạt được khoảng 45 phút sau khi dùng thuốc. Tỷ lệ hấp thu ít nhất là 50%, dựa trên sự bài tiết các chất chuyển hóa của clopidogrel trong nước tiểu.

Phân bố
Clopidogrel và chất chuyển hóa chính trong máu (đang không có hoạt tính) liên kết thuận nghịch *in vitro* với protein huyết tương người (tương ứng 98% và 94%). Sự liên kết không bão hòa *in vitro* xảy ra trong khoảng nồng độ rộng.

Chuyển hóa
Clopidogrel được chuyển hóa rộng rãi ở gan. Trong điều kiện *in vitro* và *in vivo*, clopidogrel được chuyển hóa theo hai con đường chuyển hóa chính: một đường qua trung gian các esterase và dẫn đến thủy phân thành dẫn xuất acid carboxylic không có hoạt tính (85% của chất chuyển hóa trong máu) và một đường qua trung gian bởi các cytochrom P450. Clopidogrel được chuyển hóa lần đầu thành chất chuyển hóa trung gian 2-oxo-clopidogrel. Sự chuyển hóa tiếp theo của chất chuyển hóa trung gian 2-oxo-clopidogrel dẫn đến sự hình thành chất chuyển hóa có hoạt tính, một dẫn xuất thiol của clopidogrel. Chất chuyển hóa có hoạt tính này được hình thành chủ yếu bởi CYP2C19 cũng với sự đóng góp của một số enzym CYP khác, bao gồm CYP1A2, CYP2B6 và CYP3A4. Các chất chuyển hóa thiol có hoạt tính đã được phân lập trong điều kiện *in vitro*, liên kết nhanh chóng và không thể đảo ngược với các thụ thể tiểu cầu, do đó ức chế sự kết tập tiểu cầu. Nồng độ C_{max} của chất chuyển hóa có hoạt tính cao gấp 2 lần sau một liều nạp clopidogrel 300 mg duy nhất so với sau bốn ngày dùng liều duy trị 75 mg. Nồng độ C_{max} đạt được khoảng 30 đến 60 phút sau khi dùng thuốc.

Thải trừ

Sau khi uống 1 liều clopidogrel có gắn ¹⁴C ở người, khoảng 50% được bài tiết qua nước tiểu và khoảng 46% bài tiết qua phân trong khoảng thời gian 120 giờ sau khi dùng thuốc. Sau khi uống 1 liều đơn 75 mg, clopidogrel có thời gian bán thải khoảng 6 giờ. Thời gian bán thải của chất chuyển hóa chính trong máu (không có hoạt tính) là 8 giờ sau khi dùng liều đơn và liều lặp lại.

Dược lý di truyền

CYP2C19 tham gia vào sự hình thành của cả chất chuyển hóa có hoạt tính và chất chuyển hóa trung gian 2-oxo-clopidogrel. Được động học chất chuyển hóa có hoạt tính của clopidogrel và tác dụng kháng tiểu cầu, được đo bằng các xét nghiệm kết tập tiểu cầu *ex vivo*, khác nhau theo các kiểu gen CYP2C19. Allen CYP2C19*1 tương ứng với chuyển hóa chức năng trọn vẹn trong khi các allen CYP2C19*2 và CYP2C19*3 tương ứng với một sự giảm sút chuyển hóa. Các allen CYP2C19*2 và CYP2C19*3 chiếm 85% số allen giảm chức năng ở người da trắng và 99% ở người châu Á. Các allen khác kết hợp với thiếu giảm chuyển hóa gồm có CYP2C19*4, *5, *6, *7 và *8, nhưng những allen này ít phổ biến trong dân số chung. Tần suất đa công bố đối với kiểu gen CYP2C19 chuyển hóa kém khoảng 2% trong người da trắng, 4% ở người da đen và 14% người Trung Quốc. Các xét nghiệm sản có để xác định kiểu gen CYP2C19 của bệnh nhân.

Một nghiên cứu bắt chéo trên 40 đối tượng khỏe mạnh, mỗi 10 người được chia vào bốn nhóm chuyển hóa CYP2C19 (cực nhanh, nhanh, trung bình và kém), đánh giá đáp ứng được đồng học và đáp ứng kháng tiểu cầu sử dụng liều 300 mg sau đó dùng liều 75 mg/ngày và sử dụng 600 mg sau đó là liều 150 mg/ngày, mỗi trường hợp đánh giá trong tổng cộng 5 ngày (đạt trạng thái ổn định). Không có sự khác biệt đáng kể về nồng độ chất chuyển hóa có hoạt tính và sự kết tập tiểu cầu (IPA) trung bình quan sát được giữa các nhóm chuyển hóa cực nhanh, nhanh và trung bình. Trong nhóm chuyển hóa chậm, nồng độ chất chuyển hóa có hoạt tính giảm 63-71% so với nhóm chuyển hóa nhanh. Sau chế độ liều 300 mg/75 mg, đáp ứng kháng kết tập tiểu cầu đã giảm 24% (24 giờ) ở những người chuyển hóa kém với IPA trung bình (5 μM ADP) và 37% (Ngày 5) so với IPA là 39% (24 giờ) và 58% (Ngày 5) trong nhóm chuyển hóa nhanh và 37% (24 giờ) và 60% (Ngày 5) trong nhóm chuyển hóa trung bình. Khi nhóm chuyển hóa chậm sử dụng chế độ liều 600 mg/150 mg, nồng độ chất chuyển hóa trung bình lớn hơn so với chế độ liều 300 mg/75 mg. Ngoài ra, mức độ ức chế kết tập tiểu cầu là 32% (24 giờ) và 61% (Ngày 5), cao hơn so với những người chuyển hóa kém dùng chế độ liều 300 mg/75 mg, và tương tự như các nhóm chuyển hóa CYP2C19 khác dùng liều 300 mg/75 mg. Chế độ liều thích hợp cho quần thể bệnh nhân này chưa được thiết lập trong kết quả các thử nghiệm lâm sàng.

Phù hợp với các kết quả trên, trong một phân tích gộp bao gồm 6 nghiên cứu trên 335 đối tượng được điều trị bằng clopidogrel ở trạng thái ổn định, cho thấy nồng độ chất chuyển hóa hoạt động đã giảm 28% đối với nhóm chuyển hóa trung bình và 72% đối với nhóm chuyển hóa kém trong khi sự ức chế kết tập tiểu cầu (5 μM ADP) đã giảm với sự thay đổi IPA lần lượt là 5,9% và 21,4%, khi so sánh với nhóm chuyển hóa nhanh.

Ảnh hưởng của kiểu gen CYP2C19 đến kết quả lâm sàng ở bệnh nhân điều trị bằng clopidogrel chưa được đánh giá trong các thử nghiệm tiền cứu, ngẫu nhiên, có kiểm soát. Tuy nhiên, đã có một số phân tích hồi cứu để đánh giá hiệu quả này ở những bệnh nhân được điều trị bằng clopidogrel có kết quả liên quan đến kiểu gen: nghiên cứu CURE (n = 2721), CHARISMA (n = 2428), CLARITY-TIMI 28 (n = 227), TRITON-TIMI 38 (n = 1477) và ACTIVE-A (n = 601), cũng như một số nghiên cứu thuần tập đã được công bố.

Trong nghiên cứu TRITON-TIMI 38 và 3 nghiên cứu thuần tập (Collet, Tiberius, Giusti), kết hợp 2 nhóm bệnh nhân chuyển hóa kém và chuyển hóa trung bình có tỷ lệ biến cố tim mạch (tử vong, nhồi máu cơ tim và đột quỵ) hoặc huyết khối do đặt stent cao hơn so với nhóm chuyển hóa nhanh.

Trong nghiên cứu CHARISMA và một nghiên cứu thuần tập (Simon), tỷ lệ biến tăng lên chỉ được quan sát thấy ở nhóm chuyển hóa kém khi so với nhóm chuyển hóa nhanh.

Trong nghiên cứu CURE, CLARITY, ACTIVE-A và một trong các nghiên cứu thuần tập (Trenk), không thấy tăng tỷ lệ gặp biến quan sát được dựa trên tình trạng chuyển hóa của bệnh nhân. Không có phân tích nào trong số các phân tích này có có mẫu đủ lớn để phát hiện sự khác biệt về kết quả giữa những người chuyển hóa kém.

Đối tượng đặc biệt

Được động học của chất chuyển hóa hoạt động của clopidogrel chưa được biết đến trên các đối tượng đặc biệt này.

Suy thận

Liều 75 mg clopidogrel lặp lại mỗi ngày ở những bệnh nhân suy thận nặng (độ thanh thải creatinin từ 5 đến 15 ml/phút), sự ức chế kết tập tiểu cầu do ADP thấp hơn (25%) so với người khỏe mạnh, tuy nhiên, thời gian chảy máu kéo dài tương tự với những người khỏe mạnh sử dụng 75 mg clopidogrel mỗi ngày. Ngoài ra, sự dụng nạp lâm sàng trên tất cả các bệnh nhân đều tốt.

Suy gan

Liều 75 mg clopidogrel lặp lại mỗi ngày trong 10 ngày ở bệnh nhân suy gan nặng, mức độ ức chế kết tập tiểu cầu do ADP đạt được tương tự như ở những người khỏe mạnh. Thời gian chảy máu kéo dài trung bình cũng tương tự ở hai nhóm.

Chứng tăng

Sự tồn tại của các allen CYP2C19 ảnh hưởng đến chuyển hóa clopidogrel trong bệnh và các khác nhau tùy theo chủng tộc. Trong y văn, dữ liệu hạn chế trên quần thể người châu Á đã có sẵn để đánh giá ý nghĩa lâm sàng của kiểu gen của CYP2C19 trên các biến cố kết cục lâm sàng.

Acetylsalicylic acid (ASA)

Hấp thu

Sau khi hấp thu, ASA được chuyển thành kết hợp clopidogrel/ASA 75mg/100mg bị thủy phân thành acid salicylic và đạt đến nồng độ đỉnh trong huyết tương trong vòng 1 giờ sau khi uống, do đó nồng độ ASA trong huyết tương không thể phát hiện được 1,5-3 giờ sau khi dùng thuốc.

Phân bố

ASA liên kết kém với protein huyết tương và thể tích phân bố thấp (10 lit). Chất chuyển hóa của ASA, acid salicylic, liên kết cao với protein huyết tương, nhưng phụ thuộc vào nồng độ (không tuyến tính). Ở nồng độ thấp (<100 μg/ml), khoảng 90% acid salicylic liên kết với albumin. Acid salicylic được phân bố rộng rãi cho tất cả các mô và dịch cơ thể, bao gồm hệ thống thần kinh trung ương, sữa mẹ và các mô của thai nhi.

Chuyển hóa và thải trừ

ASA trong clopidogrel/ASA 75mg/100mg bị thủy phân nhanh chóng trong huyết tương thành acid salicylic, với thời gian bán thải từ 0,3 đến 0,4 giờ đối với liều ASA từ 75 đến 100 mg. Acid salicylic chủ yếu được liên hợp ở gan để tạo thành acid salicyluric, glucuronid phenolic, acyl glucuronid và một số chất chuyển hóa nhỏ. ASA trong clopidogrel/ASA 75mg/100mg có thời gian bán thải trong huyết tương khoảng 2 giờ. Chuyển hóa salicylat là bão hòa và độ thanh thải toàn bộ giảm khi nồng độ huyết tương cao do hạn chế khả năng tạo ra cả acid salicylic và phenolic glucuronid của gan. Sau liều độc (10-20 g), thời gian bán thải trong huyết tương có thể tăng lên hơn 20 giờ. Ở liều ASA cao, việc thải trừ acid salicylic tuần trong động học bậc 0 (nghĩa là tốc độ thải trừ không đổi so với nồng độ huyết tương), với thời gian bán thải là 6 giờ hoặc cao hơn. Sự bài tiết qua thận của hoạt chất không chuyển hóa phụ thuộc vào pH nước tiểu. Khi pH nước tiểu tăng trên 6,5, độ thanh thải của salicylate tự do tăng từ < 5% đến > 80%. Sau liều điều trị, khoảng 10% thuốc bài tiết qua nước tiểu dưới dạng acid salicylic, 75% dưới dạng acid salicyluric, 10% dạng phenolic và 5% dạng acylglucuronid của acid salicylic. Dựa trên đặc tính dược động học và chuyển hóa của cả hai hợp chất, ít có khả năng xảy ra các tương tác dược động học có ý nghĩa lâm sàng.

14. QUY CÁCH ĐÓNG GÓI

Hộp 3 vỉ x 10 viên nén/vỉ.

15. ĐIỀU KIỆN BẢO QUẢN, HẠN DÙNG, TIÊU CHUẨN CHẤT LƯỢNG

15.1. Điều kiện bảo quản

Bảo quản ở nhiệt độ không quá 30°C trong bao bì gốc, tránh ẩm và tránh ánh sáng.

15.2. Hạn dùng

36 tháng kể từ ngày sản xuất.

15.3. Tiêu chuẩn chất lượng

Tiêu chuẩn nhà sản xuất

16. TÊN, ĐỊA CHỈ CỦA CƠ SỞ SẢN XUẤT THUỐC

ACTAVIS LTD

BLB015-016, Bulebel Industrial Estate, Zejtun ZTN3000, Malta.