

Rx

CLOPIDA

Các dấu hiệu lưu ý và khuyến cáo:

Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng.

Để xa tầm tay trẻ em.

Thông báo ngay cho bác sĩ hoặc dược sĩ những tác dụng không mong muốn gặp phải khi sử dụng thuốc.

Thuốc này chỉ dùng theo đơn thuốc

1. Thành phần công thức thuốc

Mỗi viên nén bao phim chứa:

Thành phần hoạt chất: Clopidogrel (dưới dạng clopidogrel bisulfat) 75 mg.

Thành phần tá dược: Maize starch, microcrystallin cellulose, microcrystallin cellulose (PH 102), sodium starch glycolat (Type A), PVP K 30 (Povidon), colloidal anhydrous silica, sodium lauryl sulphat, croscarmellose sodium, magnesium stearat, hypromellose 15 cps, PEG 6000 (Polyethylen Glycol 6000), titanium dioxid, purified talc, Col. Sunset yellow (Lake).

2. Dạng bào chế: Viên nén bao phim.

Mô tả đặc điểm thuốc: Viên nén bao phim màu cam nhạt, hình tròn, hai mặt lõm và trơn.

3. Chỉ định

Phòng ngừa thứ cấp các biến cố xơ vữa động mạch

Viên nén clopidogrel được chỉ định ở:

- Những bệnh nhân trưởng thành bị nhồi máu cơ tim (từ vài ngày đến ít hơn 35 ngày), đột quỵ do thiếu máu cục bộ (từ 7 ngày đến ít hơn 6 tháng) hoặc đã bị bệnh động mạch ngoại biên.
- Những bệnh nhân trưởng thành bị hội chứng mạch vành cấp:
 - Hội chứng mạch vành cấp không có ST chênh lên (đau thắt ngực không ổn định hoặc nhồi máu cơ tim không có sóng Q), bao gồm những bệnh nhân đang được đặt stent sau sự can thiệp mạch vành qua da, kết hợp với acid acetylsalicylic (ASA).
 - Nhồi máu cơ tim cấp có ST chênh lên, kết hợp với ASA ở những bệnh nhân đã được điều trị đủ điều kiện cho phát đồ tan huyết khối.

Ngăn ngừa các biến cố huyết khối và nghẽn mạch do huyết khối trong rung nhĩ

Ở bệnh nhân trưởng thành bị rung nhĩ có ít nhất 1 yếu tố nguy cơ của các biến cố mạch máu, không thích hợp điều trị với các thuốc đối kháng vitamin K (VKA) và những người có nguy cơ chảy máu thấp, clopidogrel được chỉ định kết hợp với ASA để phòng ngừa các biến cố huyết khối và nghẽn mạch do huyết khối, bao gồm đột quỵ.

4. Liều dùng – Cách dùng

Người trưởng thành và người cao tuổi

Clopidogrel nên được sử dụng 1 lần/ngày với liều 75 mg.

Ở những bệnh nhân bị hội chứng mạch vành cấp:

- *Hội chứng mạch vành cấp không có ST chênh lên (đau thắt ngực không ổn định hoặc nhồi máu cơ tim không có sóng Q):* điều trị với clopidogrel nên được bắt đầu với 1 liều tải 300 mg

và sau đó tiếp tục với liều 75 mg 1 lần/ngày (với acid acetylsalicylic (ASA) 75 mg – 325 mg mỗi ngày). Do các liều cao hơn của ASA liên quan đến nguy cơ chảy máu cao hơn, khuyến cáo liều ASA không nên cao hơn 100 mg. Thời gian điều trị tối ưu chưa được chính thức thiết lập. Các dữ liệu thử nghiệm lâm sàng hỗ trợ cho việc sử dụng lên đến 12 tháng, và lợi ích tối đa được ghi nhận ở tháng thứ 3.

- *Nhồi máu cơ tim cấp có ST chênh lên*: clopidogrel nên được sử dụng liều 75 mg 1 lần/ngày bắt đầu với 1 liều tải 300 mg kết hợp với ASA và cùng hoặc không cùng thuốc tán huyết. Ở những bệnh nhân lớn hơn 75 tuổi clopidogrel nên được bắt đầu mà không có liều tải. Điều trị kết hợp nên được bắt đầu càng sớm càng tốt sau khi các triệu chứng bắt đầu và tiếp tục cho đến ít nhất 4 tuần. Lợi ích của việc kết hợp clopidogrel với ASA sau 4 tuần chưa được nghiên cứu trong điều kiện này.

Ở những bệnh nhân rung nhĩ, clopidogrel nên được sử dụng với liều 75 mg 1 lần/ngày. ASA (75 – 100 mg mỗi ngày) nên được bắt đầu và tiếp tục sử dụng kết hợp với clopidogrel.

Nếu quên 1 liều:

- Trong vòng ít hơn 12 giờ sau thời gian sử dụng thường quy: bệnh nhân nên sử dụng thuốc ngay và sau đó sử dụng liều kế tiếp vào đúng thời gian sử dụng thường quy.

- Lâu hơn 12 giờ: bệnh nhân nên sử dụng liều kế tiếp vào đúng thời gian sử dụng thuốc thường quy và không nên sử dụng liều gấp đôi.

Trẻ em

Clopidogrel không nên được sử dụng ở trẻ em do các vấn đề về hiệu quả.

Suy thận

Kinh nghiệm điều trị còn hạn chế ở những bệnh nhân suy thận.

Suy gan

Kinh nghiệm điều trị còn hạn chế ở những bệnh nhân bệnh gan trung bình có thể bị chảy máu nội tạng.

Cách dùng

Sử dụng đường uống.

Có thể sử dụng cùng hoặc không cùng thức ăn.

5. Chống chỉ định

- Quá mẫn với hoạt chất hoặc bất kỳ thành phần tá dược được liệt kê nào trong sản phẩm.
- Suy gan nghiêm trọng.
- Bệnh lý chảy máu thực thể như loét dạ dày hoặc xuất huyết nội sọ.

6. Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc

Chảy máu và các rối loạn huyết học

Do nguy cơ chảy máu và các tác dụng không mong muốn về huyết học, xác định số lượng tế bào máu và/hoặc các xét nghiệm thích hợp khác nên được xem xét kịp thời bất kỳ khi nào các triệu chứng lâm sàng gợi ý về việc tăng chảy máu trong khi điều trị. Như các thuốc kháng tiểu cầu khác, clopidogrel nên được sử dụng thận trọng ở những bệnh nhân có thể có nguy cơ chảy máu tăng do chấn thương, phẫu thuật hoặc các bệnh lý khác và ở những bệnh nhân được điều trị với ASA, heparin, các thuốc ức chế glycoprotein IIb/IIIa hoặc các thuốc kháng viêm không steroid (NSAIDs) bao gồm các thuốc ức chế COX-2, hoặc các thuốc ức chế chọn lọc tái hấp thu serotonin (SSRIs), hoặc các thuốc khác có liên quan đến nguy cơ chảy máu như pentoxifyllin. Bệnh nhân nên được theo dõi thận trọng về bất kỳ dấu hiệu nào của chảy máu



bao gồm chảy máu kín, đặc biệt trong những tuần đầu điều trị và/hoặc sau các quy trình hoặc phẫu thuật tim xâm lấn. Sử dụng đồng thời clopidogrel với các thuốc chống đông đường uống không được khuyến cáo do có thể làm tăng mức độ nghiêm trọng của chảy máu. Nếu bệnh nhân cần được tiến hành phẫu thuật và tác dụng kháng tiểu cầu tạm thời không thích hợp, clopidogrel nên được ngừng 7 ngày trước khi phẫu thuật. Bệnh nhân nên thông báo cho bác sĩ hoặc nha sĩ rằng mình đang sử dụng clopidogrel trước khi lên kế hoạch bất kỳ ca phẫu thuật nào và trước khi sử dụng bất kỳ thuốc nào mới. Clopidogrel kéo dài thời gian chảy máu và nên được sử dụng thận trọng ở những bệnh nhân bị tổn thương có xu hướng chảy máu (đặc biệt dạ dày ruột và nội nhãn). Bệnh nhân nên được thông báo rằng thời gian chảy máu có thể kéo dài hơn bình thường khi sử dụng clopidogrel (đơn độc hoặc kết hợp với ASA), và nên báo cáo bất kỳ trường hợp chảy máu bất thường nào (vị trí hoặc thời gian) với bác sĩ.

Ban xuất huyết giảm tiểu cầu huyết khối (TTP)

Ban xuất huyết giảm tiểu cầu huyết khối (TTP) đã được báo cáo rất hiếm sau khi sử dụng clopidogrel, đôi khi sau một sự tiếp xúc ngắn. Đặc trưng bởi giảm tiểu cầu và thiếu máu tán huyết bệnh mao mạch liên quan đến các phát hiện về rối loạn thần kinh, rối loạn chức năng thận hoặc sốt. TTP là một tình trạng có thể gây tử vong cần được điều trị kịp thời bao gồm tách huyết tương.

Chứng ưa chảy máu không do di truyền

Chứng ưa chảy máu không do di truyền đã được báo cáo sau khi sử dụng clopidogrel. Trong những trường hợp đã được xác nhận kéo dài thời gian thromboplastin từng phần hoạt hoá biệt lập có hoặc không có chảy máu, chứng ưa chảy máu không do di truyền nên được xem xét. Những bệnh nhân đã được chẩn đoán xác nhận chứng ưa chảy máu nên được đánh giá và điều trị bởi bác sĩ chuyên khoa và nên ngừng clopidogrel.

Đột quy do thiếu máu cục bộ gần đây

Từ các dữ liệu còn chưa đủ, clopidogrel không nên được khuyến cáo trong 7 ngày đầu sau khi bị đột quy do thiếu máu cục bộ cấp.

Cytochrom P450 2C19 (CYP2C19)

Dược di truyền: Ở những bệnh nhân chuyển hoá kém CYP2C19, clopidogrel ở các liều khuyến cáo tạo thành chất chuyển hoá có hoạt tính ít và có hoạt tính nhỏ lên chức năng của tiểu cầu. Các xét nghiệm có sẵn để xác định loại gen CYP2C19 ở bệnh nhân.

Do clopidogrel được chuyển hoá thành chất có hoạt tính một phần bởi CYP2C19, việc sử dụng các sản phẩm ức chế hoạt động của enzyme này được cho rằng dẫn đến làm giảm nồng độ của chất chuyển hoá có hoạt tính của clopidogrel. Sự liên quan trên lâm sàng của sự tương tác này là không chắc chắn. Như một sự phòng ngừa, việc sử dụng đồng thời các thuốc ức chế mạnh hoặc trung bình CYP2C19 không được khuyến cáo.

Chất nền CYP2C8

Nên thận trọng ở những bệnh nhân được điều trị đồng thời với clopidogrel và các thuốc là chất nền CYP2C8.

Phản ứng chéo trong các thuốc nhóm thienopyridin

Bệnh nhân nên được đánh giá tiền sử quá mẫn với thienopyridin (như clopidogrel, ticlopidin, prasugrel) do phản ứng chéo trong nhóm thienopyridin đã được báo cáo. Thienopyridin có thể gây các phản ứng dị ứng nhẹ đến nặng như phát ban, phù mạch hoặc các phản ứng chéo về huyết học như giảm tiểu cầu và giảm bạch cầu. Bệnh nhân đã xuất hiện một phản ứng dị

ứng và/hoặc phản ứng về huyết học trước đây với một thienopyridin có thể tăng nguy cơ phát triển phản ứng tương tự hoặc phản ứng khác với thienopyridin khác. Khuyến cáo theo dõi các dấu hiệu của phản ứng quá mẫn ở những bệnh nhân đã biết dị ứng với thienopyridin.

Suy thận

Kinh nghiệm điều trị với clopidogrel là giới hạn ở những bệnh nhân suy thận. Do đó clopidogrel nên được sử dụng thận trọng ở những bệnh nhân này.

Suy gan

Kinh nghiệm còn giới hạn ở những bệnh nhân bệnh gan trung bình những người có thể bị xuất huyết tạng. Clopidogrel do đó nên được sử dụng thận trọng trong nhóm dân số này.

7. Sử dụng thuốc cho phụ nữ có thai và cho con bú

Sử dụng thuốc cho phụ nữ có thai

Do không có dữ liệu lâm sàng có sẵn về sự tiếp xúc của clopidogrel trong thai kỳ, như một biện pháp phòng ngừa không nên sử dụng clopidogrel trong thai kỳ.

Các nghiên cứu trên động vật không chỉ ra các ảnh hưởng có hại trực tiếp hoặc gián tiếp trong thai kỳ, sự phát triển của phôi/thai nhi, sự sinh sản hoặc sự phát triển sau sinh.

Sử dụng thuốc cho phụ nữ cho con bú

Chưa biết clopidogrel có được bài tiết vào sữa người hay không. Các nghiên cứu động vật đã chứng minh sự bài tiết clopidogrel trong sữa. Như một biện pháp phòng ngừa, nên ngừng cho con bú sau khi điều trị với clopidogrel.

8. Ảnh hưởng của thuốc lên khả năng lái xe, vận hành máy móc

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

9. Tương tác, tương kỵ của thuốc

Tương tác của thuốc

Các thuốc liên quan đến nguy cơ chảy máu: Có một sự gia tăng nguy cơ chảy máu do ảnh hưởng hưởng phụ tiềm năng. Sử dụng đồng thời các thuốc liên quan đến nguy cơ chảy máu nên được chú ý thận trọng.

Các thuốc chống đông đường uống: Sử dụng đồng thời clopidogrel với các thuốc chống đông đường uống không được khuyến cáo do có thể làm tăng mức độ nghiêm trọng của chảy máu. Mặc dù việc sử dụng clopidogrel 75 mg/ngày không làm thay đổi được động học của S-warfarin hoặc tỉ lệ bình thường hoá quốc tế (INR) ở những bệnh nhân sử dụng warfarin trong thời gian dài, việc sử dụng đồng thời clopidogrel với warfarin làm tăng nguy cơ chảy máu do các ảnh hưởng độc lập lên sự cầm máu.

Các thuốc ức chế glycoprotein IIb/IIIa: Clopidogrel nên được sử dụng thận trọng ở những bệnh nhân sử dụng đồng thời với các thuốc ức chế glycoprotein IIb/IIIa.

Acid acetylsalicylic (ASA): ASA không làm thay đổi sự ức chế qua trung gian clopidogrel của sự kết tập tiểu cầu gây ra bởi ADP, nhưng clopidogrel làm tăng ảnh hưởng của ASA lên sự kết tập tiểu cầu gây ra bởi collagen. Tuy nhiên, sử dụng đồng thời 500 mg ASA 2 lần/ngày trong 1 ngày không làm tăng đáng kể sự kéo dài thời gian chảy máu gây ra bởi clopidogrel. Một tương tác dược lực học giữa clopidogrel và acid acetylsalicylic là có khả năng, dẫn đến tăng nguy cơ chảy máu. Do đó, việc sử dụng đồng thời nên được chú ý thận trọng. Tuy nhiên clopidogrel và ASA đã được sử dụng cùng với nhau lên đến 1 năm.

Heparin: Trong một nghiên cứu lâm sàng được thực hiện ở những đối tượng khoẻ mạnh,

clopidogrel không làm thay đổi liều của heparin hoặc thay đổi ảnh hưởng của heparin lên sự đông máu. Sử dụng đồng thời heparin không ảnh hưởng đến sự ức chế kết tập tiểu cầu của heparin. Một tương tác dược lực học giữa clopidogrel và heparin là có thể xảy ra, dẫn đến tăng nguy cơ chảy máu. Do đó, việc sử dụng đồng thời nên được thực hiện thận trọng.

Các thuốc tan huyết khối: An toàn của việc sử dụng đồng thời clopidogrel, các thuốc tan huyết khối cụ thể như fibrin hoặc không fibrin và heparin đã được đánh giá ở những bệnh nhân nhồi máu cơ tim cấp tính. Tỷ lệ của chảy máu đáng chú ý trên lâm sàng là tương tự như những nghi nhận khi các thuốc tan huyết khối và heparin được sử dụng với ASA.

Các NSAID: Trong một nghiên cứu được thực hiện ở những tình nguyện viên khoẻ mạnh, sử dụng đồng thời clopidogrel và naproxen làm tăng sự mất máu đường tiêu hoá. Tuy nhiên, do thiếu các nghiên cứu tương tác với các thuốc NSAID khác không rõ nguy cơ chảy máu đường tiêu hoá có xảy ra với tất cả các NSAID hay không. Do đó, các NSAID bao gồm cả các thuốc ức chế COX-2 và clopidogrel nên được sử dụng thận trọng.

Các SSRI: Do các SSRI ảnh hưởng đến sự hoạt hoá tiểu cầu và làm tăng nguy cơ chảy máu, sử dụng đồng thời các SSRI với clopidogrel nên được thực hiện thận trọng.

Phác đồ kết hợp khác: Do clopidogrel được chuyển hoá thành chất chuyển hoá có hoạt tính một phần bởi CYP2C19, việc sử dụng các thuốc ức chế hoạt tính của enzym này được cho rằng sẽ dẫn đến làm giảm nồng độ của chất chuyển hoá có hoạt tính của clopidogrel. Sự liên quan trên lâm sàng của tương tác này là không rõ. Như một biện pháp phòng ngừa việc sử dụng đồng thời các thuốc ức chế mạnh hoặc trung bình CYP2C19 không được khuyến khích. Các thuốc ức chế mạnh hoặc trung bình CYP2C19 bao gồm như omeprazol và esomeprazol, fluvoxamin, fluoxetin, moclobemid, voriconazol, fluconazol, ticlopidin, carbamazepin và efavirenz.

Các thuốc ức chế bơm proton (PPI): Omeprazol 80 mg 1 lần/ngày được sử dụng ở cùng một thời điểm với clopidogrel hoặc trong vòng 12 giờ giữa 2 lần sử dụng thuốc làm giảm nồng độ của chất chuyển hoá có hoạt tính 45% (liều tải) và 40 % (liều duy trì). Sự giảm này liên quan đến sự giảm ức chế kết tập tiểu cầu 39% (liều tải) và 21% (liều duy trì). Esomeprazol được cho rằng có sự tương tác tương tự với clopidogrel.

Các dữ liệu không thống nhất trên ý nghĩa lâm sàng của tương tác dược động (PK)/dược lực (PD) về mặt các biến cố tim mạch đã được báo cáo từ cả các ghi nhận và các nghiên cứu lâm sàng. Như một biện pháp phòng ngừa, không khuyến cáo sử dụng đồng thời với omeprazol hoặc esomeprazol.

Pantoprazol và lansoprazol ít làm giảm nồng độ của chất chuyển hoá có hoạt tính hơn.

Nồng độ huyết tương của chất chuyển hoá có hoạt tính giảm 20% (liều tải) và 14% (liều duy trì) trong khi điều trị đồng thời với pantoprazol 80 mg 1 lần/ngày. Điều này liên quan đến việc giảm sự ức chế kết tập tiểu cầu trung bình khoảng 15% và 11%, tương ứng. Các kết quả này chỉ ra rằng clopidogrel có thể được sử dụng với pantoprazol. Không có bằng chứng rằng các thuốc khác làm giảm acid dạ dày như kháng H₂ hoặc các thuốc kháng acid ảnh hưởng đến hoạt tính kháng tiểu cầu của clopidogrel.

Các thuốc khác: Một số lượng các nghiên cứu lâm sàng khác được thực hiện với clopidogrel và các thuốc được sử dụng đồng thời khác để đánh giá khả năng các tương tác dược động học và dược lực học. Không có tương tác dược lực học có ý nghĩa lâm sàng nào được ghi nhận khi clopidogrel được sử dụng đồng thời với atenolol, nifedipin hoặc cả atenolol và nifedipin.

Ngoài ra, hoạt tính dược lực học của clopidogrel không bị ảnh hưởng đáng kể do việc sử dụng đồng thời phenobarbital hoặc oestrogen.

Dược động học của digoxin hoặc theophyllin không bị thay đổi bởi việc sử dụng đồng thời clopidogrel. Các thuốc kháng acid không làm thay đổi mức độ hấp thu clopidogrel.

Dữ liệu từ nghiên cứu CAPRIE cho thấy phenytoin và tobutamid được chuyển hoá bởi CYP2C9 có thể được sử dụng đồng thời an toàn với clopidogrel.

Các thuốc là chất nền CYP2C8: Clopidogrel đã được chứng minh làm tăng sự tiếp xúc repaglinid ở những người tình nguyện khoẻ mạnh. Các nghiên cứu *in vitro* đã chứng minh sự tăng tiếp xúc của repaglinid là do sự ức chế CYP2C8 do sự chuyển hoá glucuronid của clopidogrel. Do nguy cơ nồng độ huyết tương tăng, sử dụng đồng thời clopidogrel and các thuốc chủ yếu được đào thải bởi sự chuyển hoá CYP2C8 (như repaglinid, paclitaxel) nên được thực hiện thận trọng.

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.

10. Tác dụng không mong muốn của thuốc

Bảng liệt kê các tác dụng không mong muốn

Các tác dụng không mong muốn xảy ra trong các nghiên cứu lâm sàng hoặc được báo cáo tự phát được trình bày trong bảng bên dưới. Tần suất được xác định theo các quy ước sau: Thường gặp ($\geq 1/100$ đến $< 1/10$); ít gặp ($\geq 1/1.000$ đến $< 1/100$); hiếm gặp ($\geq 1/10.000$ đến $< 1/1.000$); rất hiếm gặp ($< 1/10.000$), chưa biết (không thể ước tính từ dữ liệu có sẵn). Trong mỗi hệ cơ quan, tác dụng không mong muốn được thể hiện theo thứ tự giảm dần mức độ nghiêm trọng.

Hệ cơ quan	Thường gặp	Ít gặp	Hiếm gặp	Rất hiếm gặp, chưa biết*
Rối loạn máu và hệ bạch huyết		Giảm tiểu cầu, giảm bạch cầu, tăng bạch cầu ưa eosin	Giảm bạch cầu trung tính, bao gồm giảm bạch cầu trung tính nghiêm trọng	Ban xuất huyết giảm tiểu cầu huyết khối (TTP), thiếu máu bất sản, giảm tế bào máu, mất bạch cầu hạt, giảm tiểu cầu nghiêm trọng, chứng ưa chảy máu không do di truyền, giảm bạch cầu hạt, thiếu máu
Rối loạn tim				Hội chứng Kounis (đau thắt ngực co mạch do dị ứng/nhồi máu cơ tim do dị ứng) trong tình trạng phản ứng quá mẫn do clopidogrel*

Rối loạn hệ miễn dịch				Bệnh huyết thanh, phản ứng phản vệ, phản ứng qua mẫn chéo giữa các thienopyridin (như ticlopidin, prasugrel)*
Rối loạn tâm thần				Ảo giác, lú lẫn
Rối loạn hệ thần kinh		Xuất huyết nội sọ (từ vong đã được báo cáo trong một số trường hợp), đau đầu, dị cảm, chóng mặt		Rối loạn vị giác
Rối loạn mắt		Xuất huyết mắt (kết mạc, mắt, võng mạc)		
Rối loạn tai và mê đạo			Chóng mặt	
Rối loạn mạch	Tụ máu			Xuất huyết nghiêm trọng, xuất huyết vết mổ, viêm mạch, hạ 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, viêm phổi bạch cầu ưa eosin
Rối loạn dạ dày ruột	Xuất huyết tiêu hóa, tiêu chảy, đau bụng, khó tiêu	Loét dạ dày và loét tá tràng, viêm dạ dày, nôn, buồn nôn, táo bón, đầy hơi	Xuất huyết sau phúc mạc	Tiêu hóa và xuất huyết sau phúc mạc gây tử vong, viêm tụy, viêm đại tràng (bao gồm viêm loét đại tràng hoặc viêm đại tràng lymphocytic), viêm miệng
Rối loạn gan mật				Suy gan cấp tính, viêm gan, bất thường xét nghiệm chức năng gan

Rối loạn da và mô dưới da	Bầm tím	Phát ban, ngứa, chảy máu da (ban xuất huyết)		Viêm da tróc vảy (hội chứng hoại tử 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 phát ban do thuốc với tăng bạch cầu ưa acid và các triệu chứng toàn thân (DRESS), phát ban hồng ban hoặc tróc vảy, nổi mào đay, eczema, lichen phẳng
Rối loạn hệ sinh sản và tuyến vú			Vú to ở nam	
Rối loạn xương, hệ cơ xương và mô liên kết				Chảy máu cơ xương (chảy máu trong khớp), viêm khớp, đau khớp, đau cơ
Rối loạn thận và tiết niệu		Tiểu ra máu		Viêm cầu thận, tăng creatinin máu
Rối loạn chung và tại chỗ	Chảy máu ở lỗ đâm			Sốt
Cận lâm sàng		Kéo dài thời gian chảy máu, số lượng bạch cầu trung tính giảm, số lượng tiểu cầu giảm		

*Thông tin liên quan đến clopidogrel với tần suất "chưa biết".

11. Quá liều và cách xử trí

Quá liều sau khi sử dụng clopidogrel có thể dẫn đến kéo dài thời gian chảy máu và các biến chứng chảy máu sau đó. Nên xem xét điều trị thích hợp nếu chảy máu được ghi nhận.

Chưa tìm thấy thấy thuốc giải độc cho hoạt tính dược lý của clopidogrel. Nếu cần điều chỉnh nhanh thời gian chảy máu kéo dài, truyền tiểu cầu có thể làm đảo ngược các ảnh hưởng của clopidogrel.

12. Đặc tính dược lực

Nhóm dược lý: Thuốc ức chế kết tập tiểu cầu, ngoại trừ heparin.

Mã ATC: B01AC04



Cơ chế tác dụng

Clopidogrel là một tiền chất, một trong các chất chuyển hoá của thuốc là chất ức chế kết tập tiểu cầu. Clopidogrel phải được chuyển hoá bởi các enzym CYP450 để tạo nên chất chuyển hoá có hoạt tính ức chế kết tập tiểu cầu. Chất chuyển hoá có hoạt tính của clopidogrel ức chế chọn lọc sự gắn kết của adenosin diphosphat (ADP) và thụ thể P2Y₁₂ của tiểu cầu và sau đó hoạt hoá phức hợp glycoprotein GPIIb/IIIa qua trung gian ADP, bằng cách đó ức chế sự kết tập tiểu cầu. Do sự gắn kết không thể đảo ngược, các tiểu cầu tiếp xúc bị ảnh hưởng đến hết phần còn lại của vòng đời (khoảng 7-10 ngày) và sự phục hồi chức năng bình thường của tiểu cầu xảy ra ở tốc độ phù hợp với sự sản sinh tiểu cầu. Ức chế kết tập tiểu cầu gây ra bởi các thuốc chủ vận khác không phải là ADP cũng bị ức chế do sự khoá sự khuếch đại hoạt hóa tiểu cầu do sự phóng thích ADP.

Do chất chuyển hoá có hoạt tính được hình thành bởi các enzym CYP450, một số trong đó là đa hình hoặc bị ức chế bởi các thuốc khác, không phải tất cả bệnh nhân sẽ có sự ức chế tiểu cầu đầy đủ.

Các ảnh hưởng dược lý

Liều lặp lại 75 mg mỗi ngày tạo nên sự ức chế đáng kể sự kết tập tiểu cầu do ADP từ ngày đầu tiên; sự ức chế này tăng dần và đạt trạng thái ổn định giữa ngày 3 và ngày 7. Ở trạng thái ổn định, nồng độ ức chế trung bình được ghi nhận với liều 75 mg mỗi ngày là giữa 40% và 60%. Sự kết tập tiểu cầu và thời gian chảy máu dần trở về giá trị cơ sở, nhìn chung trong vòng 5 ngày sau khi ngừng điều trị.

13. Đặc tính dược động học

Hấp thu

Sau các liều đơn và liều lặp lại 75 mg mỗi ngày, clopidogrel được hấp thu nhanh. Nồng độ đỉnh huyết thanh trung bình của clopidogrel dạng không đổi (khoảng 2,2-2,5 ng/ml sau một liều đơn uống 75 mg) xảy ra khoảng 45 phút sau khi sử dụng. Sự hấp thu ít nhất là 50%, dựa vào sự thải trừ qua nước tiểu của các chất chuyển hoá của clopidogrel.

Phân bố

Clopidogrel và chất chuyển hoá chính trong tuần hoàn (không hoạt tính) gần có thể đảo ngược với protein huyết tương người *in vitro* (98% và 94% tương ứng). Sự gắn kết là không bão hoà trên một khoảng nồng độ rộng *in vitro*.

Chuyển hoá

Clopidogrel được chuyển hoá mạnh bởi gan. *In vitro* và *in vivo*, clopidogrel được chuyển hoá dựa vào hai con đường chuyển hoá chính: một qua trung gian esterase và dẫn đến bị thủy phân thành dẫn xuất acid carboxylic không hoạt tính (85% các chất chuyển hoá trong tuần hoàn), và một qua trung gian nhiều cytochrom P450. Clopidogrel được chuyển hoá lần đầu thành chất chuyển hoá trung gian 2-oxo-clopidogrel. Sau đó sự chuyển hoá của chất trung gian 2-oxo-clopidogrel tạo nên sự hình thành chất chuyển hoá có hoạt tính, một dẫn xuất thiol của clopidogrel. Chất chuyển hoá có hoạt tính được hình thành chủ yếu bởi CYP2C19 với sự đóng góp từ nhiều enzym CYP khác, bao gồm CYP1A2, CYP2B6 và CYP3A4. Chất chuyển hoá thiol có hoạt tính đã được phân lập *in vitro*, gắn kết nhanh và không thể đảo ngược với các thụ thể tiểu cầu, do đó ức chế sự kết tập tiểu cầu.

C_{max} của chất chuyển hoá có hoạt tính là cao gấp hai lần sau một liều tải 300 mg clopidogrel so với liều duy trì 75 mg sau 4 ngày. C_{max} đạt được sau khoảng 30 đến 60 phút sử dụng.

Thải trừ

Sau một liều uống clopidogrel được đánh dấu ^{14}C ở nam, khoảng 50% được đào thải trong nước tiểu và khoảng 46% trong phân trong khoảng thời gian 120 giờ sau khi dùng thuốc. Sau một liều đơn đường uống 75 mg, clopidogrel có thời gian bán thải khoảng 6 giờ. Thời gian bán thải của chất chuyển hoá chính trong tuần hoàn (không hoạt tính) là 8 giờ sau một liều đơn và sử dụng lặp lại.

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

15. Điều kiện bảo quản, hạn dùng, tiêu chuẩn chất lượng của thuốc

Bảo quản: Ở nhiệt độ không quá 30°C .

Hạn dùng: 24 tháng kể từ ngày sản xuất.

Tiêu chuẩn: USP.

16. Tên, địa chỉ cơ sở sản xuất thuốc

XL LABORATORIES PRIVATE LIMITED

E-1223, Phase I Extn. (Ghatal), RIICO Industrial Area, Bhiwadi, Rajasthan, 301019, Ấn Độ

