



TỜ HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG THUỐC

Rx

CLOPIDO-LTF

THUỐC NÀY CHỈ DÙNG THEO ĐƠN THUỐC

ĐỀ XA TÂM TAY TRẺ EM

ĐỌC KỸ HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG TRƯỚC KHI DÙNG

1. THÀNH PHẦN CÔNG THỨC THUỐC

Thành phần hoạt chất:

Clopidogrel.....75 mg

(Dưới dạng clopidogrel bisulfate.....97,857 mg)

Thành phần tá dược:

Microcrystalline cellulose, mannitol, low-substituted hydroxypropyl cellulose, polyethylene glycol, colloidal silicon dioxide, hydrogenated castor oil, hypromellose, talc, titanium dioxide, erythrosine lake, iron oxide red, iron oxide black.

2. DẠNG BÀO CHẾ

Viên nén bao phim.

Mô tả: Viên nén tròn, bao phim màu hồng, hai mặt khum tròn, thành và cạnh viên lành lặn.

3. CHỈ ĐỊNH

Phòng ngừa thứ phát các biến cố huyết khối do xơ vữa động mạch

Clopidogrel được chỉ định dùng cho:

- Các bệnh nhân là người lớn 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 bệnh lý động mạch ngoại biên đã thành lập.
- Các bệnh nhân là người lớn 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), bao gồm các bệnh nhân có đặt giá đỡ mạch vành (stent) trong quá trình can thiệp động mạch qua da, dùng kết hợp với acetylsalicylic acid (ASA).
 - Nhồi máu cơ tim cấp tính có đoạn ST chênh lên dùng kết hợp với acetylsalicylic acid ở bệnh nhân được điều trị nội khoa và điều trị bằng thuốc tiêu sợi huyết.

Ở những bệnh nhân bị cơn thiếu máu não thoáng qua (TIA) nguy cơ trung bình đến cao hoặc đột quỵ thiếu máu não cục bộ nhẹ

Clopidogrel kết hợp với acetylsalicylic acid được chỉ định trong:

- Bệnh nhân trưởng thành bị cơn thiếu máu não thoáng qua (TIA) nguy cơ trung bình đến cao (điểm ABCD2 ≥ 4) hoặc đột quỵ thiếu máu não cục bộ nhẹ (NIHSS ≤ 3) trong vòng 24 giờ kể từ khi có biến cố cơn thiếu máu não thoáng qua hoặc đột quỵ thiếu máu não cục bộ.

ĐỀ THI

4. CÁCH DÙNG, LIỀU DÙNG

Thuốc dùng đường uống.

Dùng trong hoặc ngoài bữa ăn.

Người trưởng thành và người già

Clopidogrel được khuyến dùng với liều duy nhất 75 mg/ngày.

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 300 mg hoặc 600 mg dùng một lần duy nhất. Có thể cân nhắc liều nạp 600 mg cho bệnh nhân dưới 75 tuổi khi có chỉ định can thiệp mạch vành qua da. Nên tiếp tục điều trị với liều 75 mg một lần/ngày (kết hợp với acetylsalicylic acid (ASA) 75 mg – 325 mg hàng ngày). Do liều acetylsalicylic acid càng cao thì nguy cơ xuất huyết càng cao, do vậy không nên dùng acetylsalicylic acid với liều vượt quá 100 mg. Thời gian điều trị tối ưu chưa được xác định chính thức. Dữ liệu từ các nghiên cứu lâm sàng hỗ trợ việc dùng đến 12 tháng, và lợi ích tối đa được ghi nhận từ tháng thứ 3.

- Nhồi máu cơ tim cấp có đoạn ST chênh lên: dùng clopidogrel một liều mỗi ngày 75 mg, khởi trị với liều nạp 300 mg kết hợp với acetylsalicylic acid và với có hoặc không làm tiêu sợi huyết. 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 acetylsalicylic acid dùng sau 4 tuần chưa được nghiên cứu.

- Khi dư định can thiệp mạch vành qua da (PCI):

- Clopidogrel nên được khởi đầu với liều nạp 600 mg ở những bệnh nhân được can thiệp mạch vành qua da (PCI) tiên phát và bệnh nhân được can thiệp mạch vành qua da sau hơn 24 giờ điều trị tiêu fibrin. Ở bệnh nhân ≥ 75 tuổi, liều nạp 600 mg nên được sử dụng một cách thận trọng.
- Liều nạp clopidogrel 300 mg nên được dùng cho bệnh nhân thực hiện PCI trong vòng 24 giờ sau khi điều trị tiêu fibrin.

Điều trị bằng clopidogrel nên được tiếp tục với liều 75 mg mỗi ngày, kết hợp với acetylsalicylic acid (ASA) 75 mg – 100 mg mỗi ngày. Liệu pháp kết hợp nên được bắt đầu càng sớm càng tốt sau khi xuất hiện triệu chứng và duy trì đến 12 tháng.



Ở bệnh nhân bị cơn thiếu máu não thoáng qua (TIA) có nguy cơ trung bình đến cao hoặc đột quỵ thiếu máu cục bộ nhẹ:

Người trưởng thành bị cơn thiếu máu não thoáng qua có nguy cơ trung bình đến cao (điểm ABCD₂ ≥ 4) hoặc đột quỵ thiếu máu cục bộ nhẹ (NIHSS ≤ 3) nên dùng liều nạp clopidogrel 300 mg, sau đó là clopidogrel 75 mg một lần mỗi ngày và acetylsalicylic acid (ASA) (75 mg – 100 mg một lần hằng ngày). Điều trị bằng clopidogrel và ASA nên được bắt đầu trong vòng 24 giờ từ khi xảy ra biến cố và được tiếp tục trong 21 ngày, sau đó dùng tiếp liệu pháp kháng tiểu cầu đơn lẻ.

Ở bệnh nhân bị rung nhĩ, nên dùng clopidogrel 75 mg liều duy nhất/ngày kết hợp với acetylsalicylic acid (75 – 100 mg).

Nếu quên dùng một liều:

- Trong vòng dưới 12 giờ sau khi dùng liều theo lịch trình thông thường: bệnh nhân nên dùng ngay 1 liều và sau đó dùng liều kế tiếp theo đúng lịch trình thông thường.
- Nếu trên 12 giờ theo lịch trình thông thường: bệnh nhân nên dùng liều kế tiếp theo lịch trình thông thường và không nên dùng gấp đôi liều.

Bệnh nhân cao tuổi

Hội chứng mạch vành cấp không ST chênh lên (đau thắt ngực không ổn định hoặc nhồi máu cơ tim không sóng Q): Có thể cân nhắc liều nạp 600 mg cho bệnh nhân < 75 tuổi khi có chỉ định can thiệp mạch vành qua da.

Nhồi máu cơ tim cấp có ST chênh lên: Đối với bệnh nhân điều trị nội khoa đủ điều kiện dùng liệu pháp tiêu sợi huyết/ tiêu fibrin: ở bệnh nhân trên 75 tuổi, nên bắt đầu dùng clopidogrel mà không cần liều nạp.

Đối với bệnh nhân thực hiện PCI nguyên phát và bệnh nhân thực hiện PCI sau hơn 24 giờ điều trị tiêu fibrin: Ở bệnh nhân ≥ 75 tuổi, nên thận trọng khi dùng liều nạp 600 mg.

Bệnh nhi

Do chưa có đủ dữ liệu về hiệu quả nên không dùng clopidogrel cho trẻ em.

Bệnh nhân suy thận

Chưa có nhiều kinh nghiệm dùng clopidogrel ở những bệnh nhân suy thận.

Bệnh nhân suy gan

Chưa có nhiều kinh nghiệm dùng clopidogrel ở những bệnh nhân suy gan vừa vốn là những người có thể tạng dễ xuất huyết.

5. CHỐNG CHỈ ĐỊNH

Mẫn cảm với hoạt chất chính hoặc với bất kỳ thành phần nào của thuốc.

Đang xuất huyết bệnh lý như loét tiêu hóa hoặc xuất huyết nội sọ.

Suy gan nặng.

6. CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG KHI DÙNG THUỐC

Xuất huyết và các rối loạn về huyết học

Người bệnh nên được biết rằng khi dùng clopidogrel (đơn trị liệu hay kết hợp với acetylsalicylic acid) thì thời gian máu ngừng chảy có thể dài hơn bình thường và nên thông báo bất kỳ những xuất huyết bất thường (vị trí hoặc thời gian) của họ cho bác sĩ.

Xuất huyết giảm tiểu cầu huyết khối đã được ghi nhận nhưng rất hiếm gặp sau khi dùng clopidogrel, đôi khi chỉ sau một thời gian ngắn dùng thuốc. Hiện tượng này được biểu hiện bằng giảm số lượng tiểu cầu và thiếu máu huyết tán vi mạch đi kèm với hoặc là các biểu hiện về thần kinh, rối loạn chức năng thận hoặc sốt. Xuất huyết giảm tiểu cầu là tình trạng đe dọa tính mạng đòi hỏi phải xử trí ngay bao gồm cả phương pháp lọc huyết tương.

Máu khó đông mắc phải đã được báo cáo sau khi dùng clopidogrel. Trong trường hợp xác nhận có sự kéo dài thời gian thromboplastin hoạt hóa từng phần (aPTT) đơn độc có hoặc không có xuất huyết, tình trạng máu khó đông mắc phải nên được nghĩ tới. Bệnh nhân được chẩn đoán xác định là máu khó đông mắc phải nên được chẩn đoán và điều trị bởi các bác sĩ chuyên khoa, và clopidogrel nên được ngưng.

Đột quỵ thiếu máu cục bộ (ĐQTM) gần đây

+ Ở bệnh nhân ĐQTM nhẹ cấp tính hoặc bệnh nhân có cơn thiếu máu não thoáng qua (TIA) có nguy cơ trung bình đến cao, điều trị kháng tiểu cầu kép (clopidogrel và acetylsalicylic acid (ASA)) nên được bắt đầu không muộn hơn 24 giờ kể từ khi khởi phát bệnh.

+ Không có dữ liệu liên quan đến lợi ích – nguy cơ của liệu pháp kháng tiểu cầu kép ngắn



hạn ở bệnh nhân ĐQTM nhẹ cấp tính hoặc bệnh nhân TIA nguy cơ trung bình đến cao, có tiền sử xuất huyết nội sọ (không do chấn thương).

• Ở bệnh nhân ĐQTM không nhẹ, chỉ nên bắt đầu đơn trị liệu clopidogrel sau 7 ngày đầu tiên.

- Bệnh nhân ĐQTM không nhẹ (NIHSS > 4)

Do thiếu dữ liệu, việc sử dụng liệu pháp kháng tiểu cầu kép không được khuyến khích (xem mục *Chỉ định*).

- ĐQTM vừa – nhẹ gần đây hoặc TIA nguy cơ trung bình đến cao ở những bệnh nhân được chỉ định hoặc lên kế hoạch can thiệp

Không có dữ liệu hỗ trợ việc sử dụng liệu pháp kháng tiểu cầu kép ở những bệnh nhân được chỉ định điều trị bằng phẫu thuật cắt nội mạc động mạch cảnh hoặc lấy huyết khối nội mạch, hoặc ở những bệnh nhân được lên kế hoạch điều trị tiêu sợi huyết hoặc chống đông máu. Liệu pháp kháng tiểu cầu kép không được khuyến cáo trong những trường hợp này.

Cytochrome P450 2C19 (CYP2C19)

Dược lý di truyền học: ở bệnh nhân có chuyển hoá của men CYP2C19 kém, nếu dùng liều clopidogrel theo khuyến cáo thì chất chuyển hoá có hoạt tính được hình thành thấp hơn, do đó mà tác dụng trên chức năng tiểu cầu kém đi. Đã có các xét nghiệm để kiểm tra xem bệnh nhân mang kiểu gen quy định men CYP2C19 nào.

Do clopidogrel được chuyển hoá một phần bởi men CYP2C19 thành chất chuyển hóa hoạt động, nên việc sử dụng các thuốc ức chế hoạt tính men này có thể làm giảm nồng độ chất chuyển hoá có hoạt tính của clopidogrel. Mối liên quan giữa lâm sàng với tương tác này là không chắc chắn. Do đó, để thận trọng không nên dùng kết hợp clopidogrel với các thuốc ức chế mạnh hay vừa men CYP2C19.

Việc sử dụng các sản phẩm thuốc làm cảm ứng hoạt động của men CYP2C19 sẽ làm tăng nồng độ thuốc của chất chuyển hóa có hoạt tính của clopidogrel và có thể làm tăng nguy cơ chảy máu. Để phòng ngừa, không khuyến khích sử dụng đồng thời các chất cảm ứng CYP2C19 mạnh.

Cơ chất CYP2C8

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

Phản ứng chéo giữa các thienopyridine

Bệnh nhân cần được đánh giá về tiền sử quá mẫn với thienopyridine (như clopidogrel, ticlopidine, prasugrel) vì đã có những phản ứng chéo giữa các thienopyridine được báo cáo. Các thienopyridine có thể gây ra phản ứng dị ứng từ nhẹ đến nặng như phát ban, phù mạch hoặc phản ứng huyết học chéo như giảm tiểu cầu và giảm bạch cầu trung tính. Những bệnh nhân trước đây đã có phản ứng dị ứng và/hoặc phản ứng huyết học với một thienopyridine có thể tăng nguy cơ phát triển phản ứng như vậy hoặc khác với thienopyridine khác. Khuyến khích nên giám sát các dấu hiệu quá mẫn ở bệnh nhân dị ứng với các thienopyridine.

Suy thận

Chưa có nhiều kinh nghiệm dùng clopidogrel ở những bệnh nhân suy thận. Do đó, nên thận



trọng khi dùng clopidogrel cho những bệnh nhân này.

Chưa có nhiều kinh nghiệm dùng clopidogrel ở những bệnh nhân bệnh gan vốn là những người có thể tạng dễ bị xuất huyết. Do vậy, thận trọng khi dùng clopidogrel cho những bệnh nhân này.

Cảnh báo tá dược

Thuốc có chứa dầu thầu dầu hydrat hoá có thể là nguyên nhân gây rối loạn dạ dày và tiêu chảy.

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

Phụ nữ mang thai

Không có dữ liệu lâm sàng về việc dùng clopidogrel trong lúc mang thai, do đó như một biện pháp phòng ngừa, không thích hợp sử dụng clopidogrel trong thai kỳ. Nghiên cứu ở động vật không cho thấy tác hại trực tiếp hoặc gián tiếp liên quan đến việc mang thai, sự phát triển của phôi bào thai, quá trình sinh đẻ hoặc phát triển sau sinh.

Phụ nữ đang cho con bú

Hiện chưa biết liệu clopidogrel có được bài tiết trong sữa mẹ. Các nghiên cứu trên động vật đã cho thấy sự bài tiết của clopidogrel trong sữa mẹ. Như một biện pháp phòng ngừa, không nên được tiếp tục cho con bú trong khi điều trị với clopidogrel.

Sự sinh sản

Clopidogrel không ảnh hưởng đến khả năng sinh sản trong các nghiên cứu ở động vật.

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

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

9. TƯƠNG TÁC, TƯƠNG KỲ CỦA THUỐC

Tương tác của thuốc

Các thuốc có liên quan đến nguy cơ xuất huyết: Có khả năng tăng nguy cơ xuất huyết do tăng tác dụng phụ. Việc dùng đồng thời các thuốc có liên quan đến nguy cơ xuất huyết cần được thực hiện thận trọng.

Thuốc kháng đông dùng đường uống: Không khuyến cáo sử dụng kết hợp clopidogrel với kháng đông uống do kết hợp này có thể làm tăng cường độ xuất huyết. Mặc dù việc sử dụng clopidogrel liều 75 mg/ngày không làm biến đổi tính chất dược động học của S-warfarin hay Chỉ số bình thường hóa quốc tế (INR-International Normalized Ratio) ở bệnh nhân đang dùng dài hạn warfarin, dùng chung clopidogrel và warfarin làm tăng nguy cơ xuất huyết do các tác động độc lập trên sự cầm máu.

Thuốc ức chế thụ thể glycoprotein IIb/IIIa: thận trọng khi dùng kết hợp với clopidogrel.

Acetylsalicylic acid (ASA): Acetylsalicylic acid không làm thay đổi khả năng ức chế sự kết tập tiểu cầu do ADP qua trung gian clopidogrel, nhưng clopidogrel gia tăng hiệu quả của acetylsalicylic acid trên sự kết tập tiểu cầu qua collagen. Tuy nhiên, việc kết hợp 500 mg

Heparin: Trong một nghiên cứu lâm sàng thực hiện trên những người khỏe mạnh, việc dùng kết hợp với clopidogrel đã cho thấy không cần thay đổi liều dùng của heparin hoặc làm thay đổi tác dụng của heparin trên sự đông máu. Việc dùng kết hợp với heparin không ảnh hưởng đến sự ức chế kết tập tiểu cầu do clopidogrel. Tương tác dược lực học giữa clopidogrel và heparin là có thể xảy ra và làm tăng nguy cơ xuất huyết. Do đó, cần thận trọng khi dùng phối hợp.

Thuốc kháng viêm không steroid (NSAIDs): Trong một nghiên cứu lâm sàng thực hiện ở những người khỏe mạnh, khi dùng kết hợp clopidogrel với naproxen có hiện tượng gia tăng xuất huyết dạ dày ẩn. Tuy nhiên, hiện nay do không có nghiên cứu tương tác giữa clopidogrel với tất cả các thuốc kháng viêm không steroid khác, nên không rõ sự kết hợp này có làm tăng nguy cơ xuất huyết dạ dày ruột hay không. Do đó, nên thận trọng khi dùng phối hợp clopidogrel với các thuốc kháng viêm không steroid bao gồm các thuốc ức chế Cox-2.

Kết hợp điều trị khác

Do clopidogrel được chuyển hoá một phần thành chất chuyển hoá có hoạt tính bởi men CYP2C19, nên việc sử dụng các sản phẩm thuốc gây cảm ứng hoạt động của men này sẽ dẫn đến tăng nồng độ thuốc của chất chuyển hóa có hoạt tính của clopidogrel.

Chất ức chế CYP2C19:

Do clopidogrel được chuyển hoá một phần thành chất chuyển hoá có hoạt tính bởi men CYP2C19, nên việc sử dụng thuốc ức chế hoạt tính của men này có thể dẫn đến làm giảm nồng độ của chất chuyển hoá có hoạt tính của clopidogrel. Liên quan giữa lâm sàng với tương tác này là không chắc chắn. Tuy nhiên để thận trọng, không nên dùng kết hợp chất ức chế mạnh hay vừa men CYP2C19 với clopidogrel.



Thuốc ức chế mạnh hay vừa men CYP2C19 bao gồm omeprazole và esomeprazole, fluvoxamine, fluoxetine, moclobemide, voriconazole, fluconazole, ticlopidine, carbamazepine, và efavirenz.

Thuốc ức chế bơm proton:

Omeprazole 80 mg dùng 1 lần ngày hoặc là cùng thời gian với dùng clopidogrel hoặc 12 giờ trong khoảng giữa thời gian dùng của 2 thuốc làm giảm hình thành chất chuyển hoá hoạt động của clopidogrel 45% (liều nạp) và 40% (liều duy trì). Giảm hình thành chất chuyển hoá hoạt động này có liên quan đến giảm 39% (liều nạp) và 21% (liều duy trì) tác dụng ức chế kết tập tiểu cầu. Esomeprazole được cho là có cùng một tương tác như vậy với clopidogrel.

Chất chuyển hoá hoạt động của clopidogrel giảm ít rõ rệt hơn khi dùng kết hợp clopidogrel với pantoprazole hay lansoprazole.

Nồng độ trong huyết tương của chất chuyển hoá hoạt động giảm 20% (liều nạp) và 14% (liều duy trì) khi kết hợp với pantoprazole 80 mg một lần/ ngày. Điều này gắn liền với giảm trung bình sự kết tập tiểu cầu lần lượt là 15% (liều nạp) và 11% (liều duy trì). Các kết quả này cho thấy có thể kết hợp pantoprazole với clopidogrel.

Chưa có bằng chứng cho thấy các thuốc làm giảm acid dạ dày khác như thuốc chẹn thụ thể H₂ hay thuốc kháng acid có ảnh hưởng lên hoạt tính kháng tiểu cầu của clopidogrel.

Điều trị chống vi rút (ART) tăng cường: Bệnh nhân HIV được điều trị bằng liệu pháp chống vi rút (ART) tăng cường có nguy cơ cao bị các biến cố mạch máu.

Sự ức chế tiểu cầu giảm đáng kể đã được chứng minh ở những bệnh nhân HIV được điều trị bằng thuốc ART tăng cường gồm ritonavir hoặc cobicistat. Mặc dù mức độ liên quan lâm sàng của các phát hiện này là không chắc chắn, nhưng đã có những báo cáo tự phát về bệnh nhân nhiễm HIV được điều trị ART tăng cường có ritonavir, các bệnh nhân này đã gặp phải các biến cố tắc mạch trở lại sau khi được điều trị tái thông hoặc bị các biến cố huyết khối khi điều trị bằng clopidogrel liều nạp. Sự ức chế tiểu cầu trung bình có thể giảm khi sử dụng đồng thời clopidogrel và ritonavir. Do đó, không khuyến khích sử dụng đồng thời clopidogrel với các liệu pháp ART tăng cường.

Các thuốc khác:

Đã có một số các nghiên cứu lâm sàng khác sử dụng clopidogrel kết hợp với các thuốc khác nhằm quan sát sự tương tác về dược lực học và dược động học. Không có tương tác có ý nghĩa lâm sàng về mặt dược lực học khi dùng kết hợp clopidogrel với atenolol, nifedipine, hoặc cả hai thuốc atenolol và nifedipine. Hơn nữa, hoạt tính dược lực học của clopidogrel cũng không bị ảnh hưởng nhiều khi dùng kết hợp với phenobarbital hoặc estrogen.

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

Dữ liệu từ nghiên cứu CAPRIE cho thấy rằng phenytoin và tolbutamide là những thuốc được chuyển hóa bởi CYP2C9 có thể được kết hợp an toàn với clopidogrel.

Những thuốc tác động lên cơ chất CYP2C8: Clopidogrel đã cho thấy tăng nồng độ của repaglinide ở người khỏe mạnh. Các nghiên cứu *in vitro* đã cho thấy tăng nồng độ của repaglinide là do ức chế CYP2C8 bởi các chất chuyển hóa glucuronide của clopidogrel. Do

Ngoài những thông tin tương tác thuốc đặc hiệu mô tả trên đây, các nghiên cứu về tương tác giữa clopidogrel với một số thuốc thường dùng trên bệnh nhân bị bệnh lý huyết khối do xơ vữa động mạch chưa được thực hiện. Tuy nhiên, những bệnh nhân được đưa vào các nghiên cứu lâm sàng có dùng clopidogrel cũng đã dùng kết hợp với các thuốc khác bao gồm lợi tiểu, chẹn beta, ức chế men chuyển, thuốc hạ cholesterol, thuốc giãn mạch vành, thuốc điều trị đái tháo đường (bao gồm insulin), thuốc chống đông kinh, và thuốc đối kháng GP IIb/IIIa mà không thấy có các tương tác ngoại ý có ý nghĩa lâm sàng nào.

Tương kỵ của thuốc

10. TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN CỦA THUỐC

Độ an toàn của clopidogrel đã được đánh giá trên 44.000 bệnh nhân tham gia vào các nghiên cứu lâm sàng bao gồm trên 12.000 bệnh nhân được điều trị từ 1 năm trở lên. Nhìn chung, Clopidogrel 75 mg/ngày an toàn tương tự như acetylsalicylic acid 325 mg/ngày trong nghiên cứu CAPRIE bất kể tuổi tác, giới tính hay chủng tộc. Các tác dụng ngoại ý liên quan đến lâm sàng ghi nhận trong các nghiên cứu CAPRIE, CURE, CLARITY, COMMIT và ACTIVE-A sẽ được nêu bên dưới. Ngoài các tác dụng ngoại ý được ghi nhận từ các nghiên cứu lâm sàng, các phản ứng bất lợi không xuất phát từ các nghiên cứu lâm sàng cũng đã được ghi nhận.

Trong nghiên cứu CAPRIE, ở các bệnh nhân điều trị với clopidogrel hoặc acetylsalicylic acid, tỷ lệ xuất huyết chung cho các loại xuất huyết bất kỳ nào là 9,3%. Các trường hợp xuất huyết nặng là tương tự nhau giữa nhóm dùng clopidogrel so với nhóm dùng acetylsalicylic acid.

Trong nghiên cứu CURE, tỷ lệ biến cố xuất huyết nặng ở nhóm dùng clopidogrel + acetylsalicylic acid không tăng quá mức trong vòng 7 ngày sau phẫu thuật bắc cầu mạch vành trên bệnh nhân ngừng thuốc hơn 5 ngày trước phẫu thuật. Ở bệnh nhân vẫn dùng liều duy trì trong vòng 5 ngày trước khi phẫu thuật bắc cầu, biến cố xuất huyết xuất hiện với tỷ lệ 9,6% ở nhóm dùng clopidogrel + acetylsalicylic acid so với 6,3% ở nhóm chỉ dùng acetylsalicylic acid + giả dược.

9 / 16



là tương tự ở hai nhóm khi phân tích theo phân nhóm bệnh nhân theo đặc tính lúc ban đầu, loại thuốc tiêu sợi huyết hay liệu pháp heparin sử dụng.

Trong nghiên cứu COMMIT, tỷ lệ xuất huyết chung mà không phải xuất huyết não nặng hoặc xuất huyết não là thấp và tương đương giữa hai nhóm.

Trong nghiên cứu ACTIVE-A, tỷ lệ xuất huyết nặng là cao hơn ở nhóm dùng clopidogrel + acetylsalicylic acid so với nhóm giả dược + acetylsalicylic acid (6,7% so với 4,3%). Xuất huyết nặng chủ yếu có nguồn gốc ngoài sọ ở cả hai nhóm (5,3% ở nhóm dùng clopidogrel + acetylsalicylic acid, 3,5% ở nhóm dùng giả dược + acetylsalicylic acid), chủ yếu là xuất huyết dạ dày ruột (3,5% so với 1,8%). Xuất huyết nội sọ ở nhóm dùng clopidogrel + acetylsalicylic acid cao hơn so với nhóm dùng giả dược + acetylsalicylic acid (1,4% so với 0,8%). Tỷ lệ xuất huyết gây tử vong là không có khác biệt có ý nghĩa thống kê (1,1% ở nhóm dùng clopidogrel + acetylsalicylic acid so với 0,7% ở nhóm giả dược + acetylsalicylic acid), tỷ lệ đột quỵ xuất huyết não cũng vậy (0,8% so với 0,6%).

Bảng liệt kê các tác dụng ngoại ý

Các tác dụng ngoại ý xuất hiện trong các nghiên cứu lâm sàng hoặc tự phát được ghi nhận trong bảng dưới đây. Tần suất của chúng được định nghĩa theo quy ước như sau: hay gặp (>1/100, <1/10), không thường gặp (>1/1.000, <1/100); hiếm gặp (>1/10.000, <1/1.000), rất hiếm gặp (<1/10.000), không rõ (không thể ước lượng bằng các dữ liệu đang có). Ở mỗi nhóm phân loại tần suất, các tác dụng ngoại ý được trình bày theo thứ tự mức độ nghiêm trọng giảm dần.

Phân loại theo cơ quan	Hay gặp	Không thường gặp	Hiếm gặp	Rất hiếm gặp, không rõ*
Các rối loạn về máu và mạch bạch huyết		Giảm tiểu cầu, giảm bạch cầu, tăng bạch cầu ái toan	Giảm bạch cầu trung tính, bao gồm cả trường hợp giảm bạch cầu nặng	Xuất huyết giảm tiểu cầu huyết khối (TTP), bệnh thiếu máu bất sản, giảm toàn thể huyết cầu, mất bạch cầu hạt, giảm tiểu cầu nghiêm trọng, máu khó đông mắc phải, giảm bạch cầu hạt, thiếu máu.
Các rối loạn về tim mạch				Hội chứng Kounis (đau thắt ngực dị ứng/nhồi máu cơ tim dị ứng) do quá mẫn với clopidogrel*
Các rối loạn hệ thống miễn dịch				Bệnh huyết thanh, phản ứng dạng phản vệ, tăng phản ứng quá mẫn chéo giữa các thienopyridine (như là



Phân loại theo cơ quan	Hay gặp	Không thường gặp	Hiếm gặp	Rất hiếm gặp, không rõ*
				ticlopidine, prasugrel)*, hội chứng tự miễn insulin có thể dẫn đến hạ đường huyết nghiêm trọng, đặc biệt ở những bệnh nhân đái tháo đường có HLA DRA4 (thường gặp ở Nhật Bản)*
Các rối loạn tâm thần				Ảo giác, lú lẫn
Các rối loạn hệ thần kinh		Xuất huyết nội sọ (có vài trường hợp tử vong), nhức đầu, dị cảm, choáng váng		Rối loạn vị giác, mất vị giác
Các rối loạn về mắt			Xuất huyết mắt (kết mạc, nhãn cầu, võng mạc)	
Các rối loạn về tai và tiền đình			Chóng mặt	
Các rối loạn về mạch máu	Tụ máu			Xuất huyết nghiêm trọng, xuất huyết vết mổ, viêm mạch, hạ huyết áp
Các rối loạn về hô hấp, ngực và trung thất	Chảy máu cam			Xuất huyết đường hô hấp (ho ra máu, xuất huyết trong phổi), co thắt phế quản, viêm phổi mô kẽ, bệnh phổi do tế bào ưa bạch cầu ái toan
Các rối loạn về dạ dày ruột	Xuất huyết dạ dày ruột, tiêu chảy, đau bụng, khó tiêu	Loét dạ dày và loét tá tràng, viêm dạ dày, nôn, buồn nôn, táo bón, đầy hơi	Chảy máu sau phúc mạc	Xuất huyết dạ dày ruột và sau phúc mạc dẫn đến tử vong, viêm tụy, viêm đại tràng (kể cả loét hoặc viêm đại tràng tế bào lymphô), viêm



Phân loại theo cơ quan	Hay gặp	Không thường gặp	Hiếm gặp	Rất hiếm gặp, không rõ*
				miệng
Các rối loạn về gan-mật				Suy gan cấp tính, viêm gan, xét nghiệm chức năng gan bất thường
Các rối loạn về da và mô dưới da	Thâm tím	Phát ban, ngứa, ban xuất huyết		Viêm da bóng nước (hoại tử biểu bì nhiễm độc, hội chứng Steven Johnson, hồng ban đa dạng, hội chứng ngoại ban mụn mủ toàn thân cấp tính (AGEP)), phù mạch, hội chứng tăng mẫn cảm do thuốc, phát ban do thuốc với tăng bạch cầu ái toan và triệu chứng toàn thân (DRESS), ban đỏ dị ứng, nổi mẩn hoặc tróc da, mày đay, chàm, bệnh lichen phẳng
Hệ thống sinh sản và các rối loạn tuyến vú			Vú to nam giới	
Các rối loạn về cơ xương, mô liên kết và xương				Xuất huyết cơ - xương (chảy máu trong khớp), viêm khớp, đau khớp, đau cơ
Các rối loạn về thận và đường tiểu		Tiểu máu		Viêm cầu thận, tăng creatinine huyết
Các rối loạn toàn thân hay tại nơi tiêm chích	Chảy máu nơi tiêm			Sốt
Các xét nghiệm		Kéo dài thời gian chảy máu, giảm lượng bạch cầu trung tính, giảm lượng		



Phân loại theo cơ quan	Hay gặp	Không thường gặp	Hiếm gặp	Rất hiếm gặp, không rõ*
		tiểu cầu		

*Thông tin liên quan đến clopidogrel với tần suất “không rõ”.

Thông báo ngay cho bác sĩ hoặc dược sĩ khi gặp các tác dụng không mong muốn như trên khi sử dụng thuốc hoặc báo cáo các phản ứng có hại của thuốc về Trung tâm Thông tin thuốc và Theo dõi phản ứng có hại của thuốc (ADR) Quốc Gia. Địa chỉ: 13 – 15 Lê Thánh Tông – Hoàn Kiếm – Hà Nội. Điện thoại: 024.9335.618; Fax: 024.3.9335642; Email: di.pvcenter@gmail.com

11. QUÁ LIỀU VÀ CÁCH XỬ TRÍ

Quá liều do dùng clopidogrel có thể gây kéo dài thời gian chảy máu và các biến chứng xuất huyết sau đó. Nếu có xuất huyết, nên áp dụng các liệu pháp điều trị thích hợp.

Không có thuốc giải độc hoạt tính của clopidogrel. Nếu cần phải nhanh chóng điều chỉnh hiện tượng kéo dài thời gian chảy máu, truyền tiểu cầu có thể đảo ngược tác dụng của clopidogrel.

12. ĐẶC TÍNH DƯỢC LỰC HỌC

Nhóm dược lý: Chất ức chế kết tập tiểu cầu không bao gồm heparin

Mã ATC: B01AC04

Cơ chế tác dụng:

Clopidogrel là một tiền chất, một trong các chất chuyển hoá hoạt động của nó là chất ức chế kết tập tiểu cầu. Clopidogrel phải được chuyển hoá bởi men CYP450 để tạo thành chất chuyển hoá có hoạt tính ức chế sự kết tập tiểu cầu. Chất chuyển hoá có hoạt tính của clopidogrel ức chế chọn lọc lên vị trí gắn của adenosine diphosphate (ADP) tại thụ thể P2Y12 của tiểu cầu và sự hoạt hóa sau đó của phức hợp glycoprotein GPIIb/IIIa qua trung gian ADP, do đó ức chế kết tập tiểu cầu. Do sự gắn kết này là không hồi phục, các tiểu cầu đã gắn kết với thuốc sẽ chịu ảnh hưởng trong suốt đời sống còn lại của tiểu cầu (tuổi thọ của tiểu cầu là khoảng gần 7 – 10 ngày) và tốc độ hồi phục chức năng của tiểu cầu về bình thường xảy ra trùng với tốc độ sản sinh tiểu cầu. Sự kết tập tiểu cầu gây ra do các chất đồng vận khác không phải ADP cũng bị ức chế bằng cách chọn sự khuếch đại của hoạt hóa tiểu cầu do việc phóng thích ADP.

Do chất chuyển hoá hoạt động được thành lập từ men CYP450, một số các men này là đa hình hay là đối tượng bị ức chế của thuốc khác, nên không phải tất cả bệnh nhân đều sẽ được ức chế tiểu cầu thích đáng.

Dược lực học

Liều lặp lại 75 mg clopidogrel mỗi ngày làm ức chế đáng kể sự kết tập tiểu cầu do ADP từ ngày đầu tiên; sự ức chế này ngày càng tăng và đạt mức ổn định vào ngày 3 và ngày 7. Sau khi đạt mức ổn định, mức ức chế trung bình với liều 75 mg mỗi ngày là trong khoảng 40% và 60%. Kết tập tiểu cầu và thời gian chảy máu dần dần trở về giá trị ban đầu, thường trong khoảng 5 ngày sau khi ngưng điều trị.

13. ĐẶC TÍNH DƯỢC ĐỘNG HỌC

Hấp thu



Sau khi dùng đường uống liều đơn độc và các liều lặp lại 75 mg/ngày, clopidogrel nhanh chóng được hấp thu. Nồng độ đỉnh trong huyết tương của clopidogrel không bị biến đổi (gần 2,5 ng/ml với liều 75 mg uống duy nhất) đạt được khoảng 45 phút sau khi dùng. Hấp thu đạt ít nhất 50%, dựa trên sự bài tiết chất chuyển hoá clopidogrel qua nước tiểu.

Phân bố

Clopidogrel và chất chuyển hoá lưu hành chính (không hoạt động) gắn kết có hồi phục *in vitro* với protein huyết tương (lần lượt là 98% và 94%). Sự gắn kết *in vitro* là không bão hoà xuyên suốt dải rộng về nồng độ.

Chuyển hóa

Clopidogrel được chuyển hóa chủ yếu tại gan. *In vitro* và *in vivo*, nhận thấy clopidogrel được chuyển hoá qua 2 con đường chuyển hoá chính: một qua trung gian men esterase và tạo ra sự thủy phân thành dẫn chất acid carboxylic bất hoạt (chiếm 85% chất chuyển hoá lưu hành), và một là qua trung gian của nhiều men cytochrome P450. Đầu tiên, clopidogrel được chuyển hoá thành chất chuyển hoá trung gian là 2-oxo-clopidogrel. Sự chuyển hoá tiếp theo của chất chuyển hoá trung gian 2-oxo-clopidogrel tạo ra chất chuyển hoá hoạt động là một dẫn xuất thiol của clopidogrel. *In vitro*, con đường chuyển hoá này qua trung gian các men cytochrome CYP3A4, CYP2C19, CYP1A2, và CYP2B6. Chất chuyển hoá hoạt động thiol này được phân lập trong *in vitro*, gắn kết nhanh chóng và không hồi phục với các thụ thể tiểu cầu từ đó mà ức chế kết tập tiểu cầu.

C_{max} của chất chuyển hoá có hoạt tính khi dùng liều nạp 300 mg cao gấp 4 lần khi dùng liều duy trì ở ngày thứ 4. C_{max} xuất hiện khoảng 30 – 60 phút sau khi dùng.

Thải trừ

Khi uống một liều clopidogrel có đánh dấu ^{14}C ở người, có khoảng 50% được bài tiết trong nước tiểu và gần 46% trong phân trong khoảng 120 giờ sau khi dùng thuốc. Sau khi uống liều duy nhất 75 mg, clopidogrel có thời gian bán hủy gần 6 giờ. Thời gian bán hủy thải trừ của chất chuyển hoá lưu hành chính là 8 giờ sau khi dùng liều duy nhất và dùng liều lặp lại.

Dược lý di truyền học

Men CYP2C19 tham gia vào sự thành lập cả hai chất chuyển hoá hoạt động và chất chuyển hoá trung gian 2-oxo-clopidogrel. Khi đo lường bằng các phương pháp phân tích kết tập tiểu cầu *ex vivo*, tác động kháng tiểu cầu và dược động học của chất chuyển hoá hoạt động của clopidogrel là khác nhau tùy theo kiểu gen CYP2C19.

Kiểu hình CYP2C19*1 tương ứng với chuyển hoá chức năng đầy đủ trong khi đó các kiểu hình CYP2C19*2 và CYP2C19*3 tương ứng với chuyển hoá mất chức năng. Các kiểu hình CYP2C19*2 và CYP2C19*3 chiếm 85% các kiểu hình giảm chức năng ở người da trắng và 99% ở người Châu Á. Các kiểu hình khác có chức năng suy giảm hoặc thiếu hụt bao gồm CYP2C19*4, *5, *6, *7 và *8 nhưng chúng ít gặp hơn trong dân số chung. Một bệnh nhân ở trạng thái kém chuyển hoá thì sẽ sở hữu 2 kiểu hình mất chức năng như định nghĩa nêu trên. Tần suất đã được công bố về kiểu gen CYP2C19 kém chuyển hoá là gần 2% ở người da trắng, 4% ở người da đen và 14% ở người Châu Á. Hiện đã có các xét nghiệm dùng kiểm tra kiểu gen CYP2C19.

Một nghiên cứu bắt chéo trên 40 người khoẻ mạnh, chia làm 4 nhóm mỗi nhóm có 10 người



cùng có chất chuyển hoá CYP2C19 gồm cực nhanh, lượng lớn, trung gian và kém, được đánh giá về tính chất dược động học và đáp ứng kháng tiểu cầu bằng cách dùng liều 300 mg clopidogrel sau đó là liều 75 mg/ngày và 600 mg sau đó là 150 mg/ngày, mỗi cách dùng kéo dài trong 5 ngày (để đạt trạng thái ổn định). Không có sự khác biệt rõ rệt nào về các chất chuyển hoá hoạt động và trung bình ức chế kết tập tiểu cầu (IPA= inhibition platelet aggregation) giữa nhóm chuyển hoá cực nhanh, lượng lớn và nhóm trung gian. Ở nhóm chuyển hoá kém, chất chuyển hoá hoạt động giảm 63 – 71% so với nhóm chuyển hoá lượng lớn. Sau dùng liều 300 mg/75 mg, đáp ứng kháng tiểu cầu giảm ở nhóm chuyển hoá kém với IPA trung bình (5 μ M ADP) là 24% (24 giờ) và 37% (ngày 5) so với IPA là 39% (24 giờ) và 58% (ngày 5) ở nhóm chuyển hoá lượng lớn và 37% (24 giờ) và 60% (ngày 5) ở nhóm chuyển hoá trung gian. Khi nhóm chuyển hoá trung gian nhận được liều 600 mg/150 mg, chất chuyển hoá hoạt tính xuất hiện cao hơn khi dùng 300 mg/75 mg. Hơn nữa, IPA là 32% (24 giờ) và 61% (ngày 5), cao hơn ở nhóm chuyển hoá kém dùng liều 300 mg/75 mg và tương đương với các nhóm chuyển hoá CYP2C19 khác dùng liều 300 mg/75mg. Liều thích hợp cho nhóm bệnh nhân này chưa được xác lập trong các nghiên cứu lâm sàng có tính đến kết cục.

Đồng nhất với các kết quả nêu trên đây, một phân tích tổng hợp từ 6 nghiên cứu trên 335 bệnh nhân có dùng clopidogrel ở trạng thái ổn định cho thấy chất chuyển hoá hoạt tính giảm 28% ở nhóm chuyển hoá trung gian, 72% ở nhóm kém chuyển hoá trong khi đó ức chế kết tập tiểu cầu (5 μ M ADP) giảm với khác biệt IPA lần lượt là 5,9% và 21,4% khi so với nhóm chuyển hoá lượng lớn.

Ảnh hưởng của kiểu gen CYP2C19 trên các kết cục lâm sàng trên bệnh nhân điều trị bằng clopidogrel chưa được đánh giá trong các nghiên cứu ngẫu nhiên, tiền cứu có nhóm chứng. Tuy nhiên, có một số các phân tích hồi cứu để đánh giá tác động này trên bệnh nhân điều trị bằng clopidogrel có các kết quả phân tích kiểu gen, đó là các nghiên cứu: CURE (n=2.721), CHARISMA (n=2.428), CLARITY_TIMI 28 (n=227), TRITON-TIMI 38 (n=1.477) và ACTIVE-A (n=601), cũng như một số các nghiên cứu đoàn hệ đã được công bố.

Trong nghiên cứu TRITON-TIMI 38 và 3 trong số các nghiên cứu đoàn hệ (Collet, Sibbing, Giusti) nhóm kết hợp các bệnh nhân với trạng thái chuyển hoá kém và trung gian có tỷ lệ các biến cố tim mạch (tử vong, nhồi máu cơ tim và đột quỵ) và huyết khối trong stent cao hơn nhóm chuyển hoá lượng lớn.

Trong nghiên cứu CHARISMA và một nghiên cứu đoàn hệ (Simon), tỷ lệ gia tăng biến cố chỉ được ghi nhận ở nhóm chuyển hoá kém khi so sánh với nhóm chuyển hoá lượng lớn.

Trong các nghiên cứu CURE, CLARITY, ACTIVE-A và một nghiên cứu đoàn hệ (Trenk), không thấy có tăng tỷ lệ biến cố dựa trên tình trạng chuyển hoá.

Không có phân tích nào trong số các phân tích trên có đủ cỡ mẫu thích hợp để tìm thấy sự khác biệt về kết cục ở nhóm chuyển hoá kém.

Dân số đặc biệt

Dược động học của chất chuyển hoá hoạt động của clopidogrel không được biết rõ trên nhóm dân số đặc biệt này.

Suy thận

Ức chế sự kết tập tiểu cầu qua trung gian ADP thấp hơn 25% so với người khoẻ mạnh sau khi dùng liều lặp lại 75 mg clopidogrel mỗi ngày trên bệnh nhân suy thận nặng (độ thanh thải



creatinine từ 5 – 15 ml/phút). Tuy nhiên, thời gian chảy máu kéo dài là tương đương với người khỏe mạnh dùng 75 mg clopidogrel mỗi ngày. Hơn nữa, dung nạp lâm sàng là tốt cho tất cả bệnh nhân.

Suy gan

Ước chế sự kết tập tiểu cầu qua trung gian ADP là tương đương với người khỏe mạnh sau khi dùng liều lặp lại 75 mg clopidogrel mỗi ngày trong 10 ngày trên bệnh nhân suy gan nặng. Sự kéo dài thời gian chảy máu trung bình cũng tương đương nhau giữa 2 nhóm.

Chủng tộc

Tỷ lệ người có các kiểu hình CYP2C19 gây ra sự chuyển hoá CYP2C19 trung gian hay kém khác biệt tùy theo sắc tộc/chủng tộc (xem phần dược lý di truyền học). Theo y văn, có sự hạn chế trên dữ liệu có sẵn của dân số châu Á giúp đánh giá ảnh hưởng lâm sàng của việc xác định kiểu gen của men CYP này lên các kết cục lâm sàng.

14. QUY CÁCH ĐÓNG GÓI

Hộp 01 vi (Alu-Alu) x 10 viên nén bao phim, kèm tờ hướng dẫn sử dụng.

Hộp 03 vi (Alu-Alu) x 10 viên nén bao phim, kèm tờ hướng dẫn sử dụng.

Hộp 05 vi (Alu-Alu) x 10 viên nén bao phim, kèm tờ hướng dẫn sử dụng.

Hộp 10 vi (Alu-Alu) x 10 viên nén bao phim, kèm tờ hướng dẫn sử dụng.

Hộp 03 vi (Alu-Alu) x 14 viên nén bao phim, kèm tờ hướng dẫn sử dụng.

Hộp 07 vi (Alu-Alu) x 14 viên nén bao phim, kèm tờ hướng dẫn sử dụng.

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

Điều kiện bảo quản: Để nơi khô ráo, nhiệt độ không quá 30°C, tránh ánh sáng trực tiếp.

Hạn dùng: 24 tháng, kể từ ngày sản xuất.

Tiêu chuẩn chất lượng thuốc: TCCS.

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

CÔNG TY TNHH MTV DƯỢC PHẨM LA TERRE FRANCE

Địa chỉ: Lô B3-1, góc đường D4-N1, khu công nghiệp Hựu Thạnh, Xã Hựu Thạnh, Huyện Đức Hòa, Tỉnh Long An, Việt Nam.

Điện thoại: 0706888899

Email: laterrefrance@laterrefrance.vn