

Rx THUỐC NÀY CHỈ DÙNG THEO ĐƠN THUỐC

CLOPIDOGREL 75mg

ĐỌC KỸ HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG TRƯỚC KHI DÙNG

ĐỂ XA TÂM TAY TRẺ EM

THÔNG BÁO NGAY CHO BÁC SĨ HOẶC DƯỢC SĨ

NHỮNG TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN GẶP PHẢI KHI SỬ DỤNG THUỐC

1. Thành phần công thức thuốc:

Thành phần được chất: Clopidogrel 75,00 mg

(Dưới dạng Clopidogrel bisulfate 97,86 mg)

Thành phần tá dược: Hydroxypropyl cellulose LS-11, mannitol, microcrystalline cellulose 101, polyethylene glycol 6000, colloidal anhydrous silica, stearic acid, hydroxypropyl methylcellulose E6, titanium dioxide, talc, brown HT, yellow sunset lake, ponceau 4R, brown iron oxide, tartrazine lake.

2. Dạng bào chế: Viên nén bao phim

Mô tả: Viên hình tròn, màu nâu, hai mặt lõm, cạnh và thành viên lành lặn.

3. Chỉ định:

Phòng ngừa thứ phát các biến cố xơ vữa động mạch

Clopidogrel được chỉ định cho bệnh nhân trưởng thành:

- Bệnh nhân bị nhồi máu cơ tim (từ vài ngày đến dưới 35 ngày), đột quỵ do thiếu máu cục bộ (từ 7 ngày đến ít hơn 6 tháng) hoặc bệnh động mạch ngoại biên đã được xác định.
- Người mắc 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 cả bệnh nhân được đặt stent sau can thiệp mạch vành qua da, kết hợp với axit acetylsalicylic (ASA).
 - + Nhồi máu cơ tim cấp có đoạn ST chênh lên, kết hợp với ASA ở bệnh nhân được điều trị nội khoa đủ điều kiện điều trị tiêu huyết khối.
- Bệnh nhân bị cơn thiếu máu cục bộ thoáng qua (TIA) hoặc đột quỵ do thiếu máu cục bộ nhẹ (IS) có nguy cơ từ trung bình đến cao, Clopidogrel kết hợp với ASA được chỉ định cho:
 - + Bệnh nhân có TIA nguy cơ trung bình đến cao (điểm ABCD¹ ≥ 4) hoặc IS nhẹ (NIHSS² ≤ 3) trong vòng 24 giờ kể từ biến cố TIA hoặc IS.

Phòng ngừa biến cố xơ vữa động mạch và thuyên tắc huyết khối ở bệnh nhân rung nhĩ

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

¹ Tuổi, huyết áp, đặc điểm lâm sàng, thời gian mắc bệnh và chẩn đoán đái tháo đường

² Thang đo đột quỵ của Viện Y tế Quốc gia

4. Cách dùng, liều dùng:

Cách dùng: Dùng đường uống, có thể sử dụng thuốc cùng hoặc không cùng với thức ăn.

Liều dùng:

Người lớn và người cao tuổi:

Clopidogrel nên được dùng với liều duy nhất 75 mg mỗi ngày.

Ở những bệnh nhân mắc 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. Liều 600 mg có thể được xem xét ở những bệnh nhân < 75 tuổi khi dự định can thiệp mạch vành qua da (xem phần Cảnh báo và thận trọng). Sau đó tiếp tục điều trị bằng clopidogrel ở liều 75 mg một lần/ngày (kết hợp với axit acetylsalicylic (ASA) 75 mg-325 mg mỗi ngày). Vì liều ASA cao có thể dẫn đến nguy cơ xuất huyết cao hơn nên liều ASA không được lớn hơn 100 mg. Thời gian điều trị tối ưu chưa được xác định chính thức.
- Nhồi máu cơ tim cấp tính có đoạn ST chênh lên: clopidogrel nên dùng liều duy nhất 75 mg mỗi ngày, khởi đầu với liều tấn công 300 mg kết hợp với ASA và có hoặc không có thuốc tiêu huyết khối. Đối với những bệnh nhân trên 75 tuổi đã được điều trị nội khoa, nên bắt đầu dùng clopidogrel mà không cần liều nạp. Liều pháp kết hợp nên được bắt đầu càng sớm càng tốt sau khi các triệu chứng bắt đầu và tiếp tục trong ít nhất bốn tuần. Lợi ích của việc kết hợp clopidogrel với ASA sau 4 tuần chưa được nghiên cứu trong trường hợp này.

Bệnh nhân trưởng thành có TIA hoặc IS nhẹ có nguy cơ tử trung bình đến cao:

- Bệnh nhân trưởng thành có TIA nguy cơ trung bình đến cao (điểm ABCD2 ≥ 4) hoặc IS nhẹ (NIHSS ≤ 3) nên được dùng liều tấn công 300 mg, sau đó tiếp tục với liều 75 mg một lần mỗi ngày kết hợp với ASA (75 mg - 100 mg một lần mỗi ngày). Điều trị bằng clopidogrel và ASA nên được bắt đầu trong vòng 24 giờ sau khi xảy ra biến cố và tiếp tục trong 21 ngày sau đó sử dụng liệu pháp kháng tiểu cầu đơn trị.

Ở bệnh nhân rung nhĩ, clopidogrel nên được dùng liều duy nhất 75 mg mỗi ngày, nên bắt đầu và tiếp tục dùng ASA (75-100 mg mỗi ngày) kết hợp với clopidogrel (xem phần Dược lực học).

Nếu quên một liều:

- Nếu quên uống thuốc trong vòng chưa đầy 12 giờ sau thời gian uống thuốc quy định: bệnh nhân nên uống một liều ngay khi nhớ ra và sau đó dùng liều tiếp theo vào thời gian quy định.
- Nếu quên uống thuốc trong trường hợp quá 12 giờ: người bệnh nên uống liều tiếp theo đúng thời gian quy định và không nên gấp đôi liều.

Trẻ em: Không khuyến cáo sử dụng Clopidogrel ở trẻ em vì các vấn đề liên quan đến độ an toàn và hiệu quả của thuốc (xem phần Dược lực học).

Suy thận: Kinh nghiệm điều trị còn hạn chế ở bệnh nhân suy thận (xem phần Cảnh báo và thận trọng).

Suy gan: Kinh nghiệm điều trị còn hạn chế ở những bệnh nhân mắc bệnh gan mức độ trung bình có thể bị chảy máu nội tạng (xem phần Cảnh báo và thận trọng).

5. Chống chỉ định:

Quá mẫn với hoạt chất hoặc với bất kỳ tá dược nào của thuốc

Suy gan nặng.

Xuất huyết bệnh lý đang diễn ra như loét dạ dày tá tràng hoặc xuất huyết nội sọ.



6. Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc:

Rối loạn chảy máu và huyết học

Do nguy cơ xuất huyết và các phản ứng bất lợi về huyết học, việc xác định số lượng tế bào máu và/hoặc xét nghiệm thích hợp khác cần được xem xét kịp thời bất cứ khi nào xuất hiện các triệu chứng lâm sàng gợi ý xuất huyết trong quá trình điều trị (xem phần Tác dụng không mong muốn). Cũng như các thuốc kháng tiểu cầu khác, clopidogrel nên được sử dụng thận trọng ở những bệnh nhân có nguy cơ tăng xuất huyết do chấn thương, phẫu thuật hoặc các tình trạng bệnh lý khác và ở những bệnh nhân đang điều trị bằng ASA, heparin, thuốc ức chế glycoprotein IIb/IIIa hoặc thuốc kháng viêm không steroid (NSAID) bao gồm thuốc ức chế Cox-2, thuốc ức chế tái hấp thu serotonin có chọn lọc (SSRI), thuốc gây cảm ứng mạnh CYP2C19 hoặc các sản phẩm thuốc khác có liên quan đến nguy cơ xuất huyết như pentoxifylline (xem phần Tương tác thuốc).

Cần theo dõi bệnh nhân cẩn thận nếu có bất kỳ dấu hiệu xuất huyết nào kể cả xuất huyết tiềm ẩn, đặc biệt là trong những tuần đầu điều trị và/hoặc sau các thủ thuật hoặc phẫu thuật tim xâm lấn. Không nên sử dụng đồng thời clopidogrel với thuốc chống đông máu đường uống vì nó có thể làm tăng cường độ xuất huyết (xem phần Tương tác thuốc).

Nếu bệnh nhân chuẩn bị phẫu thuật và không cần đến hiệu quả kháng tiểu cầu, nên ngừng clopidogrel 7 ngày trước khi phẫu thuật. Bệnh nhân nên thông báo cho bác sĩ và nha sĩ rằng họ đang dùng clopidogrel trước khi lên lịch phẫu thuật và trước khi sử dụng bất kỳ sản phẩm thuốc mới nào. Clopidogrel làm kéo dài thời gian xuất huyết và nên thận trọng khi sử dụng ở những bệnh nhân có tổn thương dễ xuất huyết (đặc biệt là đường tiêu hóa và nội nhãn).

Bệnh nhân nên được thông báo rằng họ có thể mất nhiều thời gian hơn bình thường để cầm máu khi họ dùng clopidogrel (đơn trị hoặc kết hợp với ASA) và họ nên báo cáo bất kỳ trường hợp xuất huyết bất thường nào (vết trầy hoặc thời gian) cho bác sĩ.

Không nên sử dụng liều nạp clopidogrel 600 mg ở những bệnh nhân mắc hội chứng mạch vành cấp tính không có đoạn ST chênh lên và ≥ 75 tuổi do tăng nguy cơ xuất huyết ở nhóm đối tượng này.

Ban xuất huyết giảm tiểu cầu huyết khối (TTP)

Xuất huyết giảm tiểu cầu huyết khối (TTP) đã được ghi nhận và rất hiếm khi được báo cáo sau khi sử dụng clopidogrel, đôi khi chỉ sau một thời gian ngắn dùng thuốc. Nó đặc trưng bởi tình trạng giảm tiểu cầu và thiếu máu tán huyết vì mạch liên quan đến các dấu hiệu thần kinh, rối loạn chức năng thận hoặc sốt. TTP là một tình trạng có khả năng gây tử vong cần được điều trị kịp thời bao gồm cả phương pháp 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 kéo dài thời gian thromboplastin từng phần (aPTT) được xác định có hoặc không có chảy máu, nên xem xét bệnh máu khó đông mắc phải. Những bệnh nhân được chẩn đoán mắc bệnh máu khó đông mắc phải nên được các bác sĩ chuyên khoa theo dõi, điều trị và nên ngừng sử dụng clopidogrel.

Cơn đột quỵ do thiếu máu cục bộ gần đây

Bắt đầu điều trị: Ở bệnh nhân đột quỵ do thiếu máu cục bộ (IS) cấp tính hoặc bệnh nhân bị cơn thiếu máu cục bộ thoáng qua (TIA) có nguy cơ từ trung bình đến cao, liệu pháp kháng tiểu cầu kép (clopidogrel và ASA) nên được bắt đầu không trễ hơn 24 giờ sau khi khởi phát biến cố.

Không có dữ liệu về lợi ích/nguy cơ của liệu pháp kháng tiểu cầu kép sử dụng ngắn hạn ở bệnh nhân IS cấp tính hoặc bệnh nhân TIA nguy cơ trung bình đến cao có tiền sử xuất huyết nội sọ (không phải do chấn thương).

Ở những bệnh nhân IS nặng hơn, chỉ nên bắt đầu đơn trị liệu bằng clopidogrel sau 7 ngày xảy ra biến cố.

Bệnh nhân IS có NIHSS > 4: Do thiếu dữ liệu nên không khuyến cáo sử dụng liệu pháp kháng tiểu cầu kép.

Đột quỵ do thiếu máu cục bộ (IS) gần đây hoặc cơn thiếu máu cục bộ thoáng qua (TIA) nguy cơ trung bình đến cao ở những bệnh nhân được chỉ định điều trị 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 bỏ nội mạc động mạch cảnh/lấy huyết khối trong lòng mạch/ở những bệnh nhân được lên kế hoạch điều trị tiêu huyết khối/điều trị chống đông máu. Liệu pháp kháng tiểu cầu kép không được khuyến cáo trong những trường hợp này.

Cytochrome P450 2C19 (CYP2C19)

Dược động học: Ở những bệnh nhân chuyển hóa qua CYP2C19 kém, clopidogrel ở liều khuyến cáo có thể giảm chuyển hóa thành dạng có hoạt tính dẫn đến làm giảm tác dụng ức chế kết tập tiểu cầu. Khuyến cáo xét nghiệm để xác định kiểu gen CYP2C19 của bệnh nhân.

Vì clopidogrel được chuyển hóa một phần thành chất chuyển hóa có hoạt tính bởi CYP2C19 nên việc sử dụng các thuốc ức chế hoạt động của enzym này có thể làm giảm nồng độ chất chuyển hóa có hoạt tính của clopidogrel. Ý nghĩa lâm sàng của tương tác này là không chắc chắn. Để phòng ngừa, không nên sử dụng đồng thời các chất ức chế CYP2C19 mạnh hoặc trung bình (xem phần Tương tác thuốc để biết danh sách các chất ức chế CYP2C19, xem thêm phần Dược động học).

Việc sử dụng các thuốc gây cảm ứng hoạt động của CYP2C19 có thể sẽ dẫn đến tăng nồng độ của chất chuyển hóa có hoạt tính của clopidogrel và có thể làm tăng nguy cơ xuất huyết. Để phòng ngừa, không nên sử dụng đồng thời các thuốc gây cảm ứng CYP2C19 mạnh (xem phần Tương tác thuốc).

Chất nền CYP2C8

Cần thận trọng ở những bệnh nhân được điều trị đồng thời với clopidogrel và các sản phẩm thuốc là cơ chất của CYP2C8 (xem phần Tương tác thuốc).

Phản ứng chéo giữa các thienopyridin

Bệnh nhân nên được đánh giá về tiền sử quá mẫn với thienopyridin (như clopidogrel, ticlopidine, prasugrel) vì phản ứng chéo giữa các thienopyridine đã được báo cáo (xem phần Tác dụng không mong muốn). 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. Những bệnh nhân đã từng có phản ứng dị ứng và/hoặc phản ứng về huyết học trước đó với một thienopyridine có thể tăng nguy cơ xuất hiện phản ứng tương tự hoặc phản ứng khác với một thienopyridine khác. Nên theo dõi các dấu hiệu quá mẫn ở những bệnh nhân đã biết dị ứng với thienopyridin.

Suy thận

Kinh nghiệm điều trị bằng clopidogrel còn hạn chế ở bệnh nhân suy thận. Do đó nên thận trọng khi sử dụng clopidogrel ở những bệnh nhân này (xem phần Cách dùng và liều dùng).

Suy gan

Kinh nghiệm còn hạn chế ở những bệnh nhân mắc bệnh gan mức độ trung bình có thể bị chảy máu tạng. Do đó, clopidogrel nên được sử dụng thận trọng ở nhóm đối tượng này (xem phần Cách dùng và liều dùng).

564
TY
AN
HẮM
PH
HỒ C

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

Phụ nữ có thai:

Vì không có dữ liệu lâm sàng về việc sử dụng clopidogrel trong thời kỳ mang thai nên tốt nhất không nên sử dụng clopidogrel trong thời kỳ mang thai như một biện pháp phòng ngừa.

Các nghiên cứu trên động vật không cho thấy tác dụng có hại trực tiếp hoặc gián tiếp đối với quá trình mang thai, sự phát triển của phôi thai/thai nhi, quá trình sinh nở hoặc phát triển sau sinh.

Phụ nữ cho con bú:

Chưa rõ clopidogrel có bài tiết qua sữa mẹ hay không. Các nghiên cứu trên động vật cho thấy clopidogrel có bài tiết qua sữa mẹ. Để phòng ngừa, không nên tiếp tục cho con bú trong thời gian điều trị bằng Clopidogrel.

Khả năng sinh sản:

Clopidogrel được chứng minh là không làm thay đổi khả năng sinh sản trong các nghiên cứu trên động vật.

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

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

9. Tương tác, tương kỵ của thuốc:

Các thuốc có liên quan đến nguy cơ xuất huyết: Nguy cơ xuất huyết tăng lên do tác dụng không mong muốn tiềm ẩn. Nên thận trọng khi sử dụng đồng thời các sản phẩm thuốc có nguy cơ xuất huyết (xem phần Cảnh báo và thận trọng).

Thuốc chống đông đường uống: không nên dùng đồng thời clopidogrel với thuốc chống đông đường uống vì nó có thể làm tăng cường độ xuất huyết (xem phần Cảnh báo và thận trọng). Mặc dù sử dụng clopidogrel 75 mg/ngày không làm thay đổi được động học của S-warfarin hoặc tỷ số chuẩn hóa quốc tế (INR) ở những bệnh nhân được điều trị bằng warfarin dài hạn, việc sử dụng đồng thời clopidogrel với warfarin làm tăng nguy cơ chảy máu do các tác động độc lập lên quá trình cầm máu.

Thuốc ức chế glycoprotein IIb/IIIa: clopidogrel nên được sử dụng thận trọng ở những bệnh nhân dùng đồng thời thuốc ức chế glycoprotein IIb/IIIa (xem phần Cảnh báo và thận trọng).

Acetylsalicylic acid (ASA): ASA không làm thay đổi khả năng ức chế kết tập tiểu cầu do ADP qua trung gian clopidogrel, nhưng clopidogrel làm tăng tác dụng của ASA lên sự kết tập tiểu cầu do collagen. Tuy nhiên, dùng đồng thời 500 mg ASA hai lần/ngày với clopidogrel 1 lần/ngày không làm tăng đáng kể thời gian chảy máu do dùng clopidogrel. Có thể xảy ra tương tác dược lực học giữa clopidogrel và acid acetylsalicylic, dẫn đến tăng nguy cơ chảy máu. Do đó, nên thận trọng khi sử dụng đồng thời (xem phần Cảnh báo và thận trọng).

Heparin: trong một nghiên cứu lâm sàng được tiến hành ở những đối tượng khỏe mạnh, việc dùng kết hợp với clopidogrel đã cho thấy không cần phải điều chỉnh liều heparin hoặc thay đổi tác dụng của heparin trên quá trình đông máu. Dùng đồng thời heparin không ảnh hưởng đến tác dụng ức chế kết tập tiểu cầu của clopidogrel. Có thể xảy ra tương tác dược lực học giữa clopidogrel và heparin, dẫn đến tăng nguy cơ chảy máu. Do đó, nên thận trọng khi sử dụng đồng thời (xem phần Cảnh báo và thận trọng).

Thuốc tiêu sợi huyết: sự an toàn của việc sử dụng đồng thời clopidogrel với thuốc tiêu sợi huyết đặc hiệu hoặc không đặc hiệu fibrin đã được đánh giá ở những bệnh nhân nhồi máu cơ tim cấp tính. Tỷ lệ chảy máu có ý nghĩa trên lâm sàng tương tự như khi chỉ dùng thuốc tiêu sợi huyết và khi dùng heparin cùng với ASA (xem phần Tác dụng không mong muốn)

NSAID – thuốc kháng viêm không steroid: trong một nghiên cứu lâm sàng được tiến hành trên những người tình nguyện khỏe mạnh, việc sử dụng đồng thời clopidogrel và naproxen làm tăng tình trạng mất máu tiềm ẩn qua đường tiêu hóa. Tuy nhiên, do thiếu các nghiên cứu về tương tác thuốc với các NSAID khác nên hiện tại vẫn chưa rõ liệu tất cả các NSAID có tăng nguy cơ xuất huyết tiêu hóa hay không. Do đó, nên thận trọng khi sử dụng đồng thời các NSAID bao gồm thuốc ức chế Cox-2 và clopidogrel (xem phần Cảnh báo và thận trọng).

SSRI: vì SSRI ảnh hưởng đến hoạt hóa tiểu cầu và làm tăng nguy cơ chảy máu, nên thận trọng khi sử dụng đồng thời SSRI với clopidogrel.

Điều trị đồng thời khác:

Chất cảm ứng CYP2C19

Vì clopidogrel được chuyển hóa một phần thành chất chuyển hóa có hoạt tính bởi CYP2C19, nên việc sử dụng các thuốc cảm ứng hoạt động của enzym này có thể làm tăng nồng độ chất chuyển hóa có hoạt tính của clopidogrel.

Rifampicin gây cảm ứng mạnh CYP2C19, dẫn đến tăng mức độ chất chuyển hóa có hoạt tính clopidogrel và ức chế tiểu cầu, đặc biệt có thể làm tăng nguy cơ chảy máu. Để phòng ngừa, không nên sử dụng đồng thời các chất gây cảm ứng CYP2C19 mạnh (xem phần Cảnh báo và thận trọng).

Chất ức chế CYP2C19

Vì clopidogrel được chuyển hóa một phần thành chất chuyển hóa có hoạt tính bởi CYP2C19 nên việc sử dụng các thuốc ức chế hoạt động của enzym này có thể làm giảm nồng độ chất chuyển hóa có hoạt tính của clopidogrel. Ý nghĩa lâm sàng của tương tác này là không chắc chắn. Để phòng ngừa, không nên sử dụng đồng thời các chất ức chế CYP2C19 mạnh hoặc trung bình (xem phần Cảnh báo và thận trọng).

Các sản phẩm thuốc có tác dụng ức chế CYP2C19 mạnh hoặc trung bình bao gồm: omeprazole và esomeprazole, fluvoxamine, fluoxetine, moclobemide, voriconazole, fluconazole, ticlopidine, carbamazepine và efavirenz.

Thuốc ức chế bơm proton (PPI):

Omeprazole 80 mg một lần/ngày dùng cùng lúc với clopidogrel hoặc cách nhau 12 giờ giữa hai lần dùng thuốc làm giảm tiếp xúc của chất chuyển hóa có hoạt tính 45% (liều nạp) và 40% (liều duy trì). Sự giảm này có liên quan đến việc giảm 39% (liều nạp) và 21% (liều duy trì) trong khả năng ức chế kết tập tiểu cầu. Esomeprazole được cho là có tương tác với clopidogrel tương tự omeprazole.

Dữ liệu không nhất quán về ý nghĩa lâm sàng của tương tác dược động học (PK)/dược lực học (PD) đối với các biến cố tim mạch chính đã được báo cáo từ cả nghiên cứu quan sát và nghiên cứu lâm sàng. Để phòng ngừa, không nên sử dụng đồng thời với omeprazole hoặc esomeprazole (xem phần Cảnh báo và thận trọng).

Tỷ lệ tiếp xúc của chất chuyển hóa ít hơn rõ rệt đã được quan sát thấy với pantoprazole hoặc lansoprazole. Nồng độ trong huyết tương của chất chuyển hóa có hoạt tính giảm 20% (liều nạp) và giảm 14% (liều duy trì) khi điều trị đồng thời với pantoprazole 80 mg mỗi ngày một lần. Điều này có liên quan đến việc giảm sự ức chế kết tập tiểu cầu trung bình lần lượt là 15% và 11%. Những kết quả này chỉ ra rằng clopidogrel có thể được dùng cùng với pantoprazole.

Không có bằng chứng cho thấy các thuốc khác làm giảm axit dạ dày như thuốc chẹn H2 hoặc thuốc kháng axit ảnh hưởng đến hoạt động kháng tiểu cầu của clopidogrel.

Liệu pháp kháng retrovirus tăng cường (ART):

Bệnh nhân HIV được điều trị bằng liệu pháp kháng retrovirus tăng cường (ART) có nguy cơ cao mắc 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 ART tăng cường (ritonavir hoặc cobicistat). Mặc dù mối liên quan về mặt lâm sàng của những phát hiện này là không chắc chắn, đã có những báo cáo tự phát về những bệnh nhân nhiễm HIV được điều trị bằng ART tăng cường ritonavir, những người đã trải qua các biến cố về sự tái tắc nghẽn sau khi điều trị thông tắc nghẽn hoặc đã bị biến cố huyết khối khi điều trị bằng clopidogrel. 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 điều trị tăng cường ART.

Các thuốc khác:

Một số nghiên cứu lâm sàng khác đã được tiến hành với clopidogrel và các thuốc dùng đồng thời khác để khảo sát khả năng tương tác dược lực học và dược động học. Không quan sát thấy tương tác dược lực học có ý nghĩa lâm sàng khi dùng clopidogrel đồng thời với atenolol, nifedipine hoặc cả atenolol và nifedipine. Hơn nữa, hoạt tính dược lực học của clopidogrel không bị ảnh hưởng đáng kể khi dùng đồng thời với phenobarbital hoặc estrogen.

Dược động học của digoxin hoặc theophylline không bị thay đổi khi dùng đồng thời với clopidogrel. Thuốc kháng axit không làm thay đổi mức độ hấp thu clopidogrel.

Dữ liệu từ nghiên cứu CAPRIE chỉ ra rằng phenytoin và tolbutamide được chuyển hóa bởi CYP2C9 có thể được sử dụng đồng thời một cách an toàn với clopidogrel.

Thuốc là cơ chất của CYP2C8:

Clopidogrel đã được chứng minh là làm tăng nồng độ repaglinide ở người tình nguyện khỏe mạnh. Các nghiên cứu in vitro cho thấy sự gia tăng phơi nhiễm với Repaglinide là do chất chuyển hóa glucuronide của clopidogrel ức chế CYP2C8. Do nguy cơ tăng nồng độ trong huyết tương, nên thận trọng khi sử dụng đồng thời clopidogrel và các thuốc được thải trừ chủ yếu qua chuyển hóa CYP2C8 (ví dụ, repaglinide, paclitaxel) (xem phần Cảnh báo và thận trọng).

Ngoài thông tin tương tác thuốc cụ thể được mô tả ở trên, các nghiên cứu về tương tác giữa clopidogrel và một số thuốc thường dùng ở bệnh nhân mắc bệnh xơ vữa động mạch chưa được thực hiện. Tuy nhiên, những bệnh nhân tham gia thử nghiệm lâm sàng với clopidogrel đã dùng đồng thời nhiều loại thuốc bao gồm thuốc lợi tiểu, thuốc chẹn beta, ACEI, thuốc đối kháng canxi, thuốc hạ cholesterol, thuốc giãn mạch vành, thuốc trị đái tháo đường (kể cả insulin), thuốc chống đông kinh và thuốc đối kháng GPIIb/IIIa mà không thấy có các tương tác bất lợi có ý nghĩa lâm sàng nào.

Giống như các thuốc ức chế P2Y₁₂ đường uống khác, việc sử dụng đồng thời các chất chủ vận opioid có khả năng làm trì hoãn và giảm hấp thu clopidogrel do làm chậm quá trình làm rỗng dạ dày. Xem xét việc sử dụng thuốc kháng tiểu cầu đường tiêm ở những bệnh nhân mắc hội chứng mạch vành cấp tính cần dùng đồng thời với morphin hoặc các chất chủ vận opioid khác.

Rosuvastatin:

Clopidogrel đã được chứng minh là làm tăng nồng độ rosuvastatin ở bệnh nhân lên gấp 2 lần (AUC) và 1,3 lần (C_{max}) sau khi dùng liều clopidogrel 300 mg và gấp 1,4 lần (AUC) mà không ảnh hưởng đến C_{max} sau khi dùng liều clopidogrel 75 mg.

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 quá trình nghiên cứu lâm sàng hoặc được báo cáo tự phát được trình bày trong bảng dưới đây. Tần số của chúng được xác định bằng 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 ($< 1/10.000$), chưa rõ (không thể ước tính từ dữ liệu có sẵn).

Lớp cơ quan hệ thống	Tần suất (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 ($< 1/10.000$), chưa rõ (không thể ước tính từ dữ liệu có sẵn))
Rối loạn máu và hệ bạch huyết	Ít gặp: Giảm tiểu cầu, giảm bạch cầu, tăng bạch cầu ái toan. Hiếm gặp: Giảm bạch cầu trung tính, bao gồm giảm bạch cầu trung tính nghiêm trọng. Rất hiếm: Ban xuất huyết giảm tiểu cầu huyết khối (TTP) (xem phần Cảnh báo và thận trọng), thiếu máu bất sản, giảm ba dòng tế bào máu, mất bạch cầu hạt, giảm tiểu cầu nặng, bệnh tan máu bẩm sinh A, giảm bạch cầu hạt, thiếu máu.
Rối loạn hệ thống miễn dịch	Rất hiếm: Bệnh huyết thanh, phản ứng phản vệ. Chưa rõ: Quá mẫn với thuốc phản ứng chéo giữa các thienopyridine (như ticlopidine, prasugrel) (xem phần Cảnh báo và thận trọng), hội chứng tự miễn insulin, có thể dẫn đến hạ đường huyết nặng, đặc biệt ở những bệnh nhân có phân nhóm HLA DRA4 (thường gặp hơn ở người Nhật Bản).
Rối loạn tâm thần	Rất hiếm: Ảo giác, lú lẫn.
Rối loạn hệ thần kinh	Ít gặp: Chảy máu nội sọ (một số trường hợp được báo cáo dẫn đến tử vong), nhức đầu, dị cảm, chóng mặt. Rất hiếm: Rối loạn vị giác, mất vị giác.
Rối loạn mắt	Ít gặp: Chảy máu mắt (kết mạc, mắt, võng mạc).
Rối loạn tai và ốc tai	Hiếm gặp: Chóng mặt.
Rối loạn tim	Chưa rõ: Hội chứng Kounis (đau thắt ngực dị ứng co thắt mạch/nhồi máu cơ tim dị ứng) trong bối cảnh phản ứng quá mẫn do clopidogrel.
Rối loạn mạch máu	Thường gặp: Tụ máu. Rất hiếm: Xuất huyết nặng, xuất huyết vết mổ, viêm mạch, hạ huyết áp.
Rối loạn hô hấp, ngực và trung thất	Thường gặp: Chảy máu cam. Rất hiếm: Chảy máu đường hô hấp (ho ra máu, xuất huyết phổi), co thắt phế quản, viêm phổi kẽ, viêm phổi tăng bạch cầu ái toan.
Rối loạn tiêu hóa	Thường gặp: Xuất huyết tiêu hóa, tiêu chảy, đau bụng, khó tiêu. Ít gặp: Loét dạ dày và loét tá tràng, viêm dạ dày, nôn mửa, buồn nôn, táo bón, đầy hơi. Hiếm gặp: Xuất huyết sau phúc mạc. Rất hiếm: Xuất huyết tiêu hóa và sau phúc mạc gây tử vong, viêm tụy, viêm đại tràng (bao gồm viêm loét đại tràng hoặc viêm đại tràng tế bào)

2756
GTY
HÂN
PHÂN
GPH
PHOC

	Tần suất
Lớp cơ quan hệ thống	(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 ($< 1/10.000$), chưa rõ (không thể ước tính từ dữ liệu có sẵn))
	lympho), viêm miệng.
Rối loạn gan mật	Rất hiếm: Suy gan cấp, viêm gan, xét nghiệm chức năng gan bất thường.
Rối loạn da và mô dưới da	Thường gặp: Bầm tím Ít gặp: Phát ban, ngứa, chảy máu da (ban xuất huyết) Rất hiếm: Viêm da bóng nước (hoại tử biểu bì nhiễm độc, Hội chứng Stevens Johnson, hồng ban đa dạng, mụn mủ ngoại ban toàn thân cấp tính (AGEP)), phù mạch, hội chứng quá mẫn do thuốc, phát ban do thuốc với tăng bạch cầu ái toan và các triệu chứng toàn thân (DRESS), ban đỏ hoặc bong tróc da, mày đay, chàm, lichen phẳng.
Rối loạn cơ xương, mô liên kết và xương	Rất hiếm: Chảy máu cơ xương (xuất huyết), viêm khớp, đau khớp, đau cơ.
Rối loạn thận và tiết niệu	Ít gặp: Tiểu máu. Rất hiếm: Viêm cầu thận, tăng creatinin máu.
Hệ thống sinh sản và tuyến vú	Hiếm gặp: Bệnh gynaecomastia.
Rối loạn chung và tình trạng dùng thuốc tại chỗ	Thường gặp: Chảy máu tại chỗ tiêm. Rất hiếm: Sốt.
Xét nghiệm	Ít gặp: Thời gian chảy máu kéo dài, số lượng bạch cầu trung tính giảm, số lượng tiểu cầu giảm.

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: 024.3.9335.618;
- Fax: 024.3.9335642;
- Email: di.pvcenter@gmail.com

11. Quá liều và cách xử trí:

Quá liều:

Quá liều sau khi dùng clopidogrel có thể dẫn đến kéo dài thời gian xuất huyết và các biến chứng xuất huyết sau đó. Nên xem xét việc điều trị thích hợp nếu quan sát thấy xuất huyết.

Cách xử trí:

Không tìm thấy thuốc giải độc cho tác dụng dược lý của clopidogrel. Nếu cần điều chỉnh kịp thời hiện tượng kéo dài thời gian chảy máu, truyền tiểu cầu có thể làm đảo ngược tác dụng của clopidogrel.

12. Đặc tính dược lực học:

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

Mã ATC: B01AC04

Cơ chế hoạt động:

Clopidogrel là một tiền chất, một trong những chất chuyển hóa của nó là chất ức chế kết tập tiểu cầu. Clopidogrel phải được chuyển hóa bởi enzyme CYP450 để tạo ra chất chuyển hóa có hoạt tính ức chế kết tập tiểu cầu. Chất chuyển hóa có hoạt tính của clopidogrel ức chế chọn lọc sự gắn kết của adenosine diphosphate (ADP) với thụ thể P2Y₁₂ của nó trên tiểu cầu và sau đó là hoạt hóa qua trung gian ADP của phức hợp glycoprotein GPIIb/IIIa, do đó ức chế kết tập tiểu cầu. Do sự liên kết không thể đảo ngược, tiểu cầu tiếp xúc sẽ bị ảnh hưởng trong vòng đời còn lại của chúng (khoảng 7-10 ngày) và sự phục hồi chức năng tiểu cầu bình thường xảy ra với tốc độ phù hợp với sự luân chuyển tiểu cầu. Sự kết tập tiểu cầu gây ra bởi các chất chủ vận không phải ADP cũng bị ức chế bằng cách ngăn chặn sự khuếch đại hoạt hóa tiểu cầu bằng ADP được giải phóng. Bởi vì chất chuyển hóa có hoạt tính được hình thành bởi các enzyme CYP450, một số trong số đó là đa hình hoặc bị ức chế bởi các thuốc khác vì vậy không phải tất cả bệnh nhân đều có đủ khả năng ức chế tiểu cầu.

Tác dụng dược lực học

Liều lặp lại 75 mg mỗi ngày tạo ra khả năng ức chế đáng kể sự kết tập tiểu cầu do ADP gây ra ngay từ ngày đầu tiên; điều này tăng dần và đạt đến trạng thái ổn định trong khoảng thời gian từ ngày thứ 3 đến ngày thứ 7. Ở trạng thái ổn định, mức ức chế trung bình quan sát được với liều 75 mg mỗi ngày là từ 40% đến 60%. Sự kết tập tiểu cầu và thời gian chảy máu dần dần trở về giá trị ban đầu, thường là trong vòng 5 ngày sau khi ngừng điều trị.

13. Đặc tính dược động học:

Hấp thu:

Sau khi uống liều đơn và lặp lại 75 mg/ngày, clopidogrel được hấp thu nhanh chóng. Nồng độ đỉnh trung bình trong huyết tương của clopidogrel không biến đổi (khoảng 2,2-2,5 ng/ml sau khi uống liều duy nhất 75 mg) đạt được khoảng 45 phút sau khi dùng thuốc. Tỷ lệ hấp thu ít nhất là 50%, dựa trên sự bài tiết qua nước tiểu của các chất chuyển hóa của clopidogrel.

Phân bố:

Clopidogrel và chất chuyển hóa chính trong tuần hoàn (không có hoạt tính) gắn kết thuận nghịch với protein huyết tương người *in vitro* (theo thứ tự 98% và 94%). Sự gắn kết không bão hòa *in vitro* xảy ra trong khoảng nồng độ rộng.

Chuyển hóa:

Clopidogrel được chuyển hóa nhiều ở gan. *In vitro* và *in vivo*, clopidogrel được chuyển hóa theo hai con đường chuyển hóa chính: một qua trung gian esterase và dẫn đến sự thủy phân thành dẫn xuất axit carboxylic không có hoạt tính (85% chất chuyển hóa trong tuần hoàn) và một qua trung gian nhiều cytochrome P450. Clopidogrel được chuyển hóa lần đầu thành chất chuyển hóa trung gian 2-oxo-clopidogrel. Sự chuyển hóa sau đó của chất chuyển hóa trung gian 2-oxo-clopidogrel tạo thành chất chuyển hóa có hoạt tính, một dẫn xuất thiol của clopidogrel. Chất chuyển hóa có hoạt tính được hình thành chủ yếu bởi CYP2C19 với sự góp phần của một số enzyme CYP khác, bao gồm CYP1A2, CYP2B6 và CYP3A4. Chất chuyển hóa thiol có hoạt tính đã được phân lập *in vitro*, liên kết nhanh chóng và không thuận nghịch với các thụ thể tiểu cầu, do đó ức chế kết tập tiểu cầu.

C_{max} của chất chuyển hóa có hoạt tính cao gấp đôi sau khi dùng liều nạp duy nhất clopidogrel 300 mg cũng như sau 4 ngày dùng liều duy trì 75 mg. C_{max} đạt được sau khi dùng thuốc khoảng 30 đến 60 phút.



Thải trừ:

Sau khi uống một liều clopidogrel đánh dấu ^{14}C ở người, khoảng 50% được bài tiết qua nước tiểu và khoảng 46% qua phân trong khoảng thời gian 120 giờ sau khi dùng thuốc. Sau khi uống một liều duy nhất 75 mg, clopidogrel có thời gian bán hủy khoảng 6 giờ. Thời gian bán hủy của chất chuyển hóa chính trong tuần hoàn (không có hoạt tính) là 8 giờ sau khi dùng liều đơn và liều lặp lại.

Dược động học

CYP2C19 tham gia vào quá trình hình thành cả chất chuyển hóa có hoạt tính và chất chuyển hóa trung gian 2-oxo-clopidogrel. Dược động học của chất chuyển hóa có hoạt tính clopidogrel và tác dụng kháng tiểu cầu, được đo bằng xét nghiệm kết tập tiểu cầu *ex vivo*, khác nhau tùy theo kiểu gen CYP2C19.

Các alen CYP2C19*1 tương ứng với quá trình chuyển hóa chức năng đầy đủ trong khi các alen CYP2C19*2 và CYP2C19*3 không có chức năng. Các alen CYP2C19*2 và CYP2C19*3 chiếm phần lớn các alen giảm chức năng ở những người da trắng chuyển hóa kém (85%) và người châu Á (99%). Các alen khác liên quan đến sự vắng mặt hoặc giảm chuyển hóa ít gặp hơn và bao gồm CYP2C19*4, *5, *6, *7 và *8. Một bệnh nhân có tình trạng chuyển hóa kém sẽ có hai alen mất chức năng như được định nghĩa ở trên. Tần suất được công bố đối với các kiểu gen chuyển hóa kém CYP2C19 là khoảng 2% đối với người da trắng, 4% đối với người da đen và 14% đối với người Trung Quốc.

Đối tượng đặc biệt

Dược động học của chất chuyển hóa có hoạt tính của clopidogrel chưa được biết rõ ở những nhóm bệnh nhân đặc biệt này.

Suy thận

Tuy nhiên, sau khi dùng liều lặp lại clopidogrel 75 mg mỗi ngày ở những người mắc bệnh thận nặng (độ thanh thải creatinine từ 5 đến 15 ml/phút), sự ức chế kết tập tiểu cầu do ADP gây ra thấp hơn (25%) so với ở những người khỏe mạnh, kéo dài thời gian chảy máu tương tự như ở người khỏe mạnh dùng clopidogrel 75 mg mỗi ngày. Ngoài ra, khả năng dung nạp lâm sàng tốt ở tất cả các bệnh nhân.

Suy gan

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

Chủng tộc

Tỷ lệ các alen CYP2C19 dẫn đến chuyển hóa CYP2C19 ở mức trung bình và kém khác nhau tùy theo chủng tộc/dân tộc (xem Dược động học). Từ tài liệu, các dữ liệu hạn chế có sẵn về dân số châu Á để đánh giá ý nghĩa lâm sàng của kiểu gen của CYP này đối với các kết quả lâm sàng.

Dữ liệu an toàn tiền lâm sàng

Trong các nghiên cứu phi lâm sàng ở chuột và khỉ đầu chó, tác dụng thường gặp nhất là thay đổi ở gan. Những điều này xảy ra ở liều gấp ít nhất 25 lần mức phơi nhiễm gấp ở người dùng liều lâm sàng 75 mg/ngày và hậu quả là tác động lên các enzym chuyển hóa ở gan. Không quan sát thấy ảnh hưởng lên các enzym chuyển hóa ở gan ở người dùng clopidogrel ở liều điều trị.

Ở liều rất cao, khả năng dung nạp kém ở dạ dày (viêm dạ dày, loét dạ dày và/hoặc nôn mửa) của clopidogrel cũng đã được báo cáo ở chuột và khỉ đầu chó.

Không có bằng chứng về tác dụng gây ung thư khi dùng clopidogrel trong 78 tuần đối với chuột nhắt và 104 tuần đối với chuột cống khi dùng liều lên tới 77 mg/kg mỗi ngày (gấp ít nhất 25 lần mức phơi nhiễm gặp ở người dùng liều lâm sàng 75 mg/ngày).

Clopidogrel đã được thử nghiệm trong một loạt các nghiên cứu về độc tính gen *in vitro* và *in vivo*, cho thấy không có hoạt tính gây độc tính gen.

Clopidogrel được phát hiện là không có tác dụng lên khả năng sinh sản của chuột đực và chuột cái và không gây quái thai ở chuột cống hoặc thỏ. Khi dùng cho chuột đang cho con bú, clopidogrel gây ra sự chậm nhẹ trong sự phát triển của chuột con. Các nghiên cứu được động học cụ thể được thực hiện với clopidogrel được đánh dấu phóng xạ đã chỉ ra rằng hợp chất gốc hoặc chất chuyển hóa của nó được bài tiết qua sữa. Do đó, không thể loại trừ ảnh hưởng trực tiếp (độc tính nhẹ) hoặc ảnh hưởng gián tiếp (độ ngon miệng kém).

14. Quy cách đóng gói:

- Hộp 03 vi (Al-PVC) x 10 viên nén bao phim kèm tờ hướng dẫn sử dụng thuốc.
- Hộp 05 vi (Al-PVC) x 10 viên nén bao phim kèm tờ hướng dẫn sử dụng thuốc.
- Hộp 05 vi (Al-Al) x 10 viên nén bao phim kèm tờ hướng dẫn sử dụng thuốc.

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

Điều kiện bảo quản: Nơi khô thoáng, tránh ánh sáng, nhiệt độ dưới 30°C.

Hạn dùng: 36 tháng kể từ ngày sản xuất.

Tiêu chuẩn chất lượng: TCCS.

16. Tên, địa chỉ của cơ sở sản xuất thuốc:

Tên cơ sở sản xuất: CÔNG TY CỔ PHẦN DƯỢC PHẨM PHONG PHÚ – CHI NHÁNH NHÀ MÁY USARICHPHARM

Địa chỉ: Lô số 12, Đường số 8, Khu công nghiệp Tân Tạo, Phường Tân Tạo A, Quận Bình Tân, Thành phố Hồ Chí Minh.

Ngày 24 tháng 12 năm 2024

Tổng Giám Đốc

Thái Nhã Ngôn