

Rx Thuốc này chỉ dùng theo đơn thuốc

Clopidstad plus

1. **Tên thuốc**
Clopidstad plus
2. **Các dấu hiệu lưu ý và khuyến cáo khi dùng thuốc**
Để xa tầm tay trẻ em
Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng
3. **Thành phần công thức thuốc**
Thành phần hoạt chất:
Clopidogrel75 mg
(dưới dạng clopidogrel bisulfate 97,86 mg)
Acetylsalicylic acid100 mg
(dưới dạng acetylsalicylic acid starch 2371 111,98 mg)
Thành phần tá dược:
Microcrystalline cellulose, lactose monohydrate, maize starch, povidone K30, crospovidone, hydrogenated castor oil, colloidal anhydrous silica, stearic acid, opadry II pink 32K240019 (hypromellose, lactose monohydrate, titanium dioxide, triacetin, iron oxide red, iron oxide yellow).
4. **Dạng bào chế**
Viên nén bao phim.
Viên nén hình oval, bao phim màu hồng nhạt, hai mặt khum, một mặt khắc chữ "A", một mặt khắc chữ "C".
5. **Chỉ định**
Clopidstad plus được chỉ định:
 - Dự phòng thứ phát các biến cố do huyết khối động mạch ở bệnh nhân người lớn đã được điều trị với clopidogrel và acetylsalicylic acid (ASA).
 - Là thuốc phối hợp liều cố định để tiếp tục điều trị trong:
 - Hội chứng mạch vành cấp không có đoạn ST chênh lên (đau thắt ngực không ổn định hoặc nhồi máu cơ tim không có sóng Q) kể cả bệnh nhân đang được đặt stent sau can thiệp mạch vành qua da (PCI).
 - Nhồi máu cơ tim cấp có đoạn ST chênh lên (STEMI) trên bệnh nhân sau can thiệp mạch vành qua da (PCI) (kể cả bệnh nhân đang được đặt stent) hoặc bệnh nhân được điều trị nội trú đủ điều kiện để dùng liệu pháp tiêu sợi huyết.
6. **Cách dùng, liều dùng**
Cách dùng
Clopidstad plus được dùng đường uống. Thuốc có thể được uống cùng hoặc không cùng với thức ăn.
Liều dùng
 - Người lớn và người cao tuổi:* 1 viên x 1 lần/ngày.
Phối hợp liều cố định Clopidstad plus được sử dụng để thay thế clopidogrel và ASA đã dùng điều trị riêng lẻ trước đó.
 - Bệnh nhân hội chứng mạch vành cấp không có đoạn ST chênh lên (đau thắt ngực không ổn định hoặc nhồi máu cơ tim không có sóng Q):* Thời gian điều trị tối ưu chưa được thiết lập. Dữ liệu thử nghiệm lâm sàng hỗ trợ việc sử dụng thuốc đến 12 tháng và lợi ích tối đa được ghi nhận trong 3 tháng. Trong trường hợp Clopidstad plus bị gián đoạn, sử dụng một thuốc chống kết tập tiểu cầu có thể đem lại lợi ích cho bệnh nhân.
 - Bệnh nhân nhồi máu cơ tim cấp có đoạn ST chênh lên:*
 - Với bệnh nhân điều trị nội trú, việc điều trị bằng Clopidstad plus nên được bắt đầu càng sớm càng tốt sau khi xuất hiện triệu chứng và tiếp tục ít nhất 4 tuần. Lợi ích của việc sử dụng phối hợp clopidogrel và ASA dài hơn 4 tuần chưa được nghiên cứu. Trong trường hợp Clopidstad plus bị gián đoạn, sử dụng một thuốc chống kết tập tiểu cầu có thể đem lại lợi ích cho bệnh nhân.
 - Khi dự định thực hiện can thiệp mạch vành qua da (PCI), nên bắt đầu điều trị bằng Clopidstad plus càng sớm càng tốt sau khi xuất hiện triệu chứng và tiếp tục sử dụng đến 12 tháng.

Nếu quên uống một liều:

 - Trong vòng chưa quá 12 giờ sau giờ uống thuốc bình thường: bệnh nhân nên dùng liều này ngay lập tức và sau đó dùng liều kế tiếp theo giờ bình thường.
 - Nếu đã quá 12 giờ: bệnh nhân nên dùng liều kế tiếp theo giờ bình thường và không được tăng liều gấp đôi.
 - Trẻ em:* Sự an toàn và hiệu quả của Clopidstad plus ở trẻ em và thanh thiếu niên dưới 18 tuổi chưa được thiết lập. Clopidstad plus không được khuyến cáo cho đối tượng này.
 - Suy thận:* Clopidstad plus không nên dùng cho bệnh nhân suy thận nặng. Kinh nghiệm điều trị còn hạn chế trên bệnh nhân suy thận nhẹ đến vừa. Do đó, Clopidstad plus nên được sử dụng thận trọng ở những bệnh nhân này.
 - Suy gan:* Clopidstad plus không nên dùng cho bệnh nhân suy gan nặng. Kinh nghiệm điều trị còn hạn chế trên bệnh nhân có bệnh gan mức độ trung bình, vốn là đối tượng có thể bị xuất huyết tạng. Do đó, Clopidstad plus nên được sử dụng thận trọng ở những bệnh nhân này.
7. **Chống chỉ định**
Vi sự hiện diện của hai thành phần trong sản phẩm thuốc, Clopidstad plus chống chỉ định trong các trường hợp:
 - Quá mẫn với bất kì thành phần nào của thuốc.
 - Suy gan nặng.
 - Xuất huyết bệnh lý đang hoạt động như loét dạ dày tá tràng hoặc xuất huyết nội sọ.

- Ngoài ra, do có thành phần ASA, Clopidstad plus còn chống chỉ định trong trường hợp:
- Quá mẫn với thuốc kháng viêm không steroid (NSAID) và hội chứng hen, viêm mũi và polyp mũi. Việc sử dụng ASA ở bệnh nhân bị bệnh tế bào mast từ trước có thể gây ra phản ứng quá mẫn nghiêm trọng (bao gồm sốc tuần hoàn với đỏ bừng, hạ huyết áp, nhịp tim nhanh và nôn).
 - Suy thận nặng (độ thanh thải creatinin < 30 ml/phút).
 - Quý 3 của thai kỳ.
8. **Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc**
 - Chảy máu và rối loạn huyết học:*

Do nguy cơ chảy máu và các tác dụng không mong muốn về huyết học, xét nghiệm công thức máu và/hoặc bất kỳ các xét nghiệm thích hợp khác cần được xem xét kịp thời ngay khi có dấu hiệu lâm sàng gợi ý chảy máu xảy ra trong quá trình điều trị. Clopidstad plus là phối hợp của hai chất chống kết tập tiểu cầu, nên thận trọng khi dùng cho bệnh nhân có nguy cơ chảy máu do chấn thương, phẫu thuật hoặc bệnh lý khác và ở những bệnh nhân được điều trị bằng các thuốc NSAID khác bao gồm thuốc ức chế COX-2, heparin, thuốc ức chế glycoprotein IIb/IIIa, thuốc ức chế tái hấp thu serotonin có chọn lọc (SSRI), thuốc cảm ứng mạnh CYP2C19, thuốc tiêu sợi huyết hoặc bởi các loại thuốc khác có liên quan đến nguy cơ chảy máu như pentoxifylline. Do tăng nguy cơ xuất huyết, liệu pháp kháng tiểu cầu ba thuốc (clopidogrel + ASA + dipyridamole) để phòng ngừa đột quỵ thứ phát không được khuyến cáo ở những bệnh nhân bị đột quỵ thiếu máu cục bộ cấp tính không do nguyên nhân tắc mạch từ tim hoặc thiếu máu cục bộ thoáng qua (TIA). Bệnh nhân nên được theo dõi một cách thận trọng bất kỳ dấu hiệu xuất huyết nào bao gồm xuất huyết nội, đặc biệt là trong vài tuần đầu của điều trị và/hoặc sau khi thực hiện các thủ thuật xâm lấn ở tim hay phẫu thuật. Không khuyến cáo sử dụng kết hợp Clopidstad plus với thuốc chống đông máu đường uống do kết hợp này có thể làm tăng mức độ chảy máu.

Trước khi lên chương trình phẫu thuật và trước khi dùng bất kỳ một thuốc mới nào bệnh nhân phải thông báo cho bác sĩ và nha sĩ rằng họ đang dùng Clopidstad plus. Trong trường hợp bệnh nhân được lên chương trình phẫu thuật, cần đánh giá lại sự cần thiết của liệu pháp kháng tiểu cầu kép và nên xem xét việc đơn trị bằng một thuốc kháng tiểu cầu duy nhất. Nếu tạm thời phải ngừng liệu pháp kháng tiểu cầu, nên ngưng dùng Clopidstad plus 7 ngày trước phẫu thuật.

Clopidstad plus làm kéo dài thời gian chảy máu và nên dùng thận trọng ở những bệnh nhân có tổn thương có xu hướng xuất huyết (đặc biệt là xuất huyết tiêu hóa và nội nhãn).

Bệnh nhân nên được thông báo khi dùng Clopidstad plus có thể kéo dài thời gian chảy máu và nên liên hệ bác sĩ khi có những chảy máu bất thường (về thời gian hoặc vị trí chảy máu).
 - Ban xuất huyết giảm tiểu cầu huyết khối (TTP):*

Ban xuất huyết giảm tiểu cầu huyết khối (TTP) 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 tiểu cầu và thiếu máu tán huyết vi mạch đi kèm với các dấu hiệu thần kinh, rối loạn chức năng thận hoặc sốt. TTP là tình trạng đe dọa tính mạng đòi hỏi phải xử trí ngay bao gồm cả phương pháp lọc huyết tương.
 - Bệnh máu khó đông mắc phải:*

Bệnh máu khó đông mắc phải đã được báo cáo khi sử dụng clopidogrel. Trong trường hợp kéo dài thời gian thromboplastin hoạt hóa một phần (aPTT), có hoặc không có chảy máu, nên cân nhắc đến bệnh máu khó đông mắc phải. Những bệnh nhân được chẩn đoán bệnh máu khó đông mắc phải nên được theo dõi bởi bác sĩ chuyên khoa và nên ngừng điều trị bằng clopidogrel.
 - Cơn thiếu máu não thoáng qua hoặc đột quỵ gần đây:*

Những bệnh nhân bị cơn thiếu máu não thoáng qua hoặc đột quỵ gần đây có nguy cơ cao bị tái phát thiếu máu cục bộ, phối hợp giữa acetylsalicylic acid (ASA) và clopidogrel làm tăng chảy máu nghiêm trọng.

Do đó, việc phối hợp thuốc như vậy nên được thực hiện một cách thận trọng ngoài các tình huống lâm sàng mà phối hợp thuốc đã được chứng minh là có lợi.
 - Cytochrom P450 2C19 (CYP2C19):*

Được di truyền học: Ở những bệnh nhân chuyển hóa chậm qua CYP2C19, với liều khuyến cáo, clopidogrel ít được chuyển hóa thành chất chuyển hóa có hoạt tính và giảm tác dụng chống kết tập tiểu cầu. Đã có các xét nghiệm để xác định kiểu gen CYP2C19 ở bệnh nhân.

Do clopidogrel được chuyển hóa một phần bởi CYP2C19, việc sử dụng thuốc ức chế hoạt động của enzym này có thể làm giảm nồng độ chất chuyển hóa có hoạt tính của clopidogrel. Chưa rõ sự liên quan lâm sàng của tương tác này. Để phòng ngừa, không nên sử dụng kết hợp với các thuốc ức chế mạnh hoặc trung bình CYP2C19 (xem mục 11 danh sách các thuốc ức chế CYP2C19, và xem mục 15).

Việc sử dụng các thuốc gây cảm ứng hoạt động của CYP2C19 có thể sẽ dẫn đến tăng nồng độ chất chuyển hóa có hoạt tính của clopidogrel và có thể làm tăng nguy cơ chảy máu. Để phòng ngừa, không nên sử dụng kết hợp với các thuốc cảm ứng mạnh CYP2C19 (xem mục 11).
 - Cơ chất của CYP2C8:*

Cần thận trọng ở những bệnh nhân điều trị đồng thời clopidogrel với các thuốc là cơ chất của CYP2C8 (xem mục 11).

- **Phản ứng chéo giữa các thienopyridine:**
Bệnh nhân nên được đánh giá tiền sử mẫn cảm với các thienopyridine (như clopidogrel, ticlopidine, prasugrel) do phản ứng chéo giữa các thienopyridine đã được báo cáo. Các thienopyridine có thể gây 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. Bệnh nhân có tiền sử phản ứng dị ứng và/hoặc phản ứng huyết học với một thienopyridine có thể tăng nguy cơ phản ứng tương tự hoặc khác với một thienopyridine khác. Nên theo dõi những dấu hiệu mẫn cảm ở bệnh nhân có tiền sử dị ứng với các thienopyridine.
- **Do thuốc có chứa ASA, cần thận trọng:**
 - + Ở những bệnh nhân có tiền sử hen suyễn hoặc rối loạn dị ứng, do những bệnh nhân này có nguy cơ cao phản ứng quá mẫn.
 - + Ở những bệnh nhân bị bệnh gút, do nồng độ urat tăng khi dùng liều thấp ASA.
 - + Ở trẻ em dưới 18 tuổi, do có thể có mối liên quan giữa ASA và Hội chứng Reye. Hội chứng Reye là một bệnh rất hiếm gặp có thể gây tử vong.
 - + Thuốc nên được sử dụng dưới sự giám sát y tế chặt chẽ ở những bệnh nhân bị thiếu hụt glucose-6-phosphate dehydrogenase (G6PD), do nguy cơ tan huyết.
 - + Rượu có thể làm tăng nguy cơ tổn thương đường tiêu hóa khi dùng cùng với ASA. Bệnh nhân cần được thông báo về nguy cơ tổn thương và chảy máu đường tiêu hóa nếu uống rượu trong khi điều trị bằng clopidogrel + ASA, đặc biệt nếu uống rượu dài ngày hoặc nghiện rượu nặng.
- **Phản ứng thuốc với tăng bạch cầu ái toan và các triệu chứng toàn thân (DRESS):**
Phản ứng thuốc với tăng bạch cầu ái toan và các triệu chứng toàn thân (DRESS) đã được báo cáo ở những bệnh nhân dùng NSAID như ASA. Một số phản ứng này đã gây tử vong hoặc đe dọa tính mạng. Biểu hiện thường gặp, nhưng không đặc trưng, của DRESS là sốt, phát ban, nổi hạch và/hoặc sưng mắt. Các biểu hiện lâm sàng khác có thể bao gồm viêm gan, viêm thận, bất thường về huyết học, viêm cơ tim hoặc viêm cơ. Đôi khi các triệu chứng của DRESS có thể giống với nhiễm virus cấp tính. Bạch cầu ái toan thường xuất hiện. Vì rối loạn này có biểu hiện khác nhau nên các hệ cơ quan khác không được đề cập ở đây vẫn có thể liên quan. Điều quan trọng cần lưu ý là các biểu hiện ban đầu của quá mẫn, chẳng hạn như sốt hoặc nổi hạch, có thể xuất hiện ngay cả khi phát ban không rõ ràng. Nếu có những dấu hiệu hoặc triệu chứng như vậy, phải ngừng sử dụng ASA và bệnh nhân phải được đánh giá ngay lập tức.
- **Tiêu hóa:**
Clopidast plus nên dùng thận trọng ở những bệnh nhân có tiền sử loét dạ dày tá tràng, xuất huyết dạ dày hoặc có các triệu chứng nhẹ ở đường tiêu hóa trên vì có thể do loét dạ dày mà dẫn đến xuất huyết. Tác dụng không mong muốn ở đường tiêu hóa bao gồm đau dạ dày, ợ nóng, buồn nôn, nôn và xuất huyết tiêu hóa có thể xảy ra. Các triệu chứng tiêu hóa nhẹ, ví dụ như khó tiêu, thường gặp và có thể xuất hiện bất cứ lúc nào trong khi điều trị. Bác sĩ nên cảnh giác với các dấu hiệu loét và chảy máu đường tiêu hóa, ngay cả khi không có các triệu chứng tiêu hóa trước đó. Nên báo cho bệnh nhân biết các dấu hiệu và triệu chứng của các tác dụng không mong muốn trên đường tiêu hóa và cần phải làm gì nếu chúng xảy ra.
Ở những bệnh nhân sử dụng đồng thời nicorandil và các NSAID, bao gồm ASA và LAS (lysine acetylsalicylate), tăng nguy cơ biến chứng nghiêm trọng như loét, thủng và xuất huyết đường tiêu hóa.
- **Tá được:**
 - + Clopidast plus có chứa lactose. Không nên dùng thuốc này cho bệnh nhân có các vấn đề về di truyền hiếm gặp không dung nạp galactose, thiếu hụt enzym lactase toàn phần hay kém hấp thu glucose-galactose.
 - + Clopidast plus có chứa hydrogenated castor oil, có thể gây rối loạn tiêu hóa và tiêu chảy.
- 9. **Sử dụng thuốc cho phụ nữ có thai và cho con bú**
Phụ nữ có thai
Không có dữ liệu lâm sàng về việc sử dụng clopidogrel/ASA trong khi mang thai. Không nên dùng Clopidast plus trong hai quý đầu của thai kỳ trừ khi tình trạng lâm sàng của bệnh nhân cần thiết phải điều trị bằng clopidogrel/ASA.
Do thuốc có chứa ASA, Clopidast plus chống chỉ định trong quý ba của thai kỳ.
- **Clopidogrel:**
Do không có dữ liệu lâm sàng về việc sử dụng clopidogrel trong khi mang thai, tốt hơn là không nên sử dụng clopidogrel trong suốt thai kỳ như một biện pháp phòng ngừa.
Các nghiên cứu trên động vật không cho thấy tác động có hại trực tiếp hoặc gián tiếp đối với thai kỳ, sự phát triển phôi/thai, quá trình sinh hoặc sự phát triển sau sinh.
- **ASA:**
 - + Liều thấp (không quá 100 mg/ngày):
Các nghiên cứu lâm sàng cho thấy việc sử dụng liều đến 100 mg/ngày giới hạn trong sản khoa và dưới sự giám sát chuyên môn là an toàn.
 - + Liều 100 – 500 mg/ngày:
Không có đủ kinh nghiệm lâm sàng về việc sử dụng liều trên 100 mg/ngày đến 500 mg/ngày. Do đó, những khuyến cáo dưới đây cho liều 500 mg/ngày trở lên cũng được áp dụng cho khoảng liều này.

- + Liều 500 mg/ngày trở lên:
Sự ức chế tổng hợp prostaglandin có thể ảnh hưởng bất lợi trên thai kỳ và/hoặc sự phát triển phôi/thai. Số liệu từ các nghiên cứu dịch tễ học cho thấy tăng nguy cơ sẩy thai, dị dạng tim và tật hở thành bụng sau khi dùng thuốc ức chế sự tổng hợp prostaglandin trong đầu thai kỳ. Nguy cơ tuyệt đối của dị dạng tim mạch tăng từ dưới 1% lên khoảng 1,5%. Nguy cơ được cho là tăng theo liều dùng và thời gian điều trị. Trên động vật, việc dùng thuốc ức chế tổng hợp prostaglandin được chứng minh là gây độc tính sinh sản. Cho đến khi thai được 24 tuần tuổi (tháng thứ 5 của thai kỳ), không nên dùng ASA trừ khi thật cần thiết. Nếu ASA được dùng cho một phụ nữ đang muốn mang thai, hoặc cho đến tuần thứ 24 của thai kỳ (tháng thứ 5 mang thai), phải giữ liều thấp và thời gian điều trị càng ngắn càng tốt.
Bắt đầu từ tháng thứ 6 của thai kỳ, tất cả các thuốc ức chế tổng hợp prostaglandin có thể làm cho:
 - thai nhi phơi nhiễm với:
 - độc tính tim phổi (đóng động mạch sớm và tăng áp phổi);
 - rối loạn chức năng thận, có thể tiến triển tới suy thận với thiếu ối;
 - mẹ và trẻ sơ sinh, vào cuối thai kỳ, phơi nhiễm với:
 - khả năng kéo dài thời gian chảy máu, có thể xảy ra tác dụng chống kết tập tiểu cầu ngay cả với liều rất thấp;
 - ức chế sự co thắt tử cung dẫn đến chậm chuyển dạ hoặc chuyển dạ kéo dài.
- Phụ nữ cho con bú**
Không rõ clopidogrel có được tiết vào sữa mẹ hay không. Các nghiên cứu trên động vật cho thấy có sự bài tiết clopidogrel vào trong sữa. Một lượng nhỏ ASA được bài tiết vào sữa mẹ. Do đó, nên ngừng cho con bú trong khi điều trị bằng Clopidast plus.
- Khả năng sinh sản**
Không có dữ liệu về khả năng sinh sản khi điều trị bằng Clopidast plus. Các nghiên cứu trên động vật không cho thấy khả năng sinh sản bị suy giảm với clopidogrel. Chưa biết ASA với liều trong Clopidast plus có ảnh hưởng đến khả năng sinh sản hay không.
- 10. **Ảnh hưởng của thuốc lên khả năng lái xe, vận hành máy móc**
Clopidast plus không có hoặc ảnh hưởng không đáng kể đến khả năng lái xe và vận hành máy móc.
- 11. **Tương tác, tương kỵ của thuốc**
Tương tác của thuốc
 - **Các thuốc có nguy cơ gây chảy máu:**
Nguy cơ chảy máu gia tăng do tác dụng cộng gộp. Việc sử dụng đồng thời với các thuốc có nguy cơ gây chảy máu nên được thận trọng.
 - **Thuốc chống đông đường uống:**
Không khuyến cáo sử dụng đồng thời Clopidast plus và thuốc chống đông đường uống do có thể làm tăng mức độ chảy máu. Mặc dù sử dụng clopidogrel 75 mg/ngày không làm thay đổi đường động học của S-warfarin và chỉ số INR (Chỉ số bình thường hóa quốc tế) ở những bệnh nhân điều trị dài ngày với warfarin, sự kết hợp của clopidogrel và warfarin làm tăng nguy cơ chảy máu do tác dụng độc lập của chúng đối với sự cầm máu.
 - **Thuốc ức chế glycoprotein IIb/IIIa:**
Clopidast plus nên sử dụng thận trọng ở những bệnh nhân được điều trị đồng thời bằng thuốc ức chế glycoprotein IIb/IIIa.
 - **Heparin:**
Trong một nghiên cứu lâm sàng ở những đối tượng khỏe mạnh, clopidogrel không nhất thiết làm thay đổi liều heparin hoặc ảnh hưởng đến tác dụng của heparin trên sự đông máu. Sử dụng đồng thời với heparin không ảnh hưởng đến sự ức chế kết tập tiểu cầu của clopidogrel. Có thể có tương tác dược lực học giữa Clopidast plus và heparin, dẫn đến tăng nguy cơ chảy máu. Do đó nên thận trọng khi sử dụng đồng thời hai thuốc này.
 - **Thuốc tiêu sợi huyết:**
Sự an toàn của việc sử dụng đồng thời clopidogrel, thuốc tiêu sợi huyết chọn lọc/không chọn lọc fibrin, và heparin đã được nghiên cứu ở những bệnh nhân bị nhồi máu cơ tim cấp. Tần suất gặp xuất huyết có ý nghĩa lâm sàng tương tự như khi thuốc tiêu sợi huyết và heparin được sử dụng đồng thời với ASA. Độ an toàn của việc sử dụng đồng thời Clopidast plus và các thuốc tiêu sợi huyết khác chưa được chính thức thiết lập và nên thận trọng khi sử dụng phối hợp các thuốc này.
 - **Các NSAID:**
Một nghiên cứu lâm sàng trên các tình nguyện viên khỏe mạnh đã chỉ ra rằng việc dùng chung clopidogrel và naproxen làm tăng tần suất xuất huyết nội ở đường tiêu hóa. Do đó, không nên sử dụng đồng thời với các NSAID kể cả các thuốc ức chế COX-2.
Dữ liệu thực nghiệm gợi ý rằng ibuprofen có thể ức chế tác dụng của aspirin liều thấp trên sự kết tập tiểu cầu khi chúng được dùng cùng lúc với nhau. Tuy nhiên, những hạn chế của các dữ liệu này và sự không chắc chắn liên quan đến việc ngoại suy dữ liệu ex vivo sang tình huống lâm sàng ngụ ý rằng không thể đưa ra kết luận chắc chắn nào về việc sử dụng ibuprofen thường xuyên và không có tác dụng liên quan đến lâm sàng nào được coi là có thể xảy ra khi sử dụng ibuprofen không thường xuyên.
 - **Metamizole:**
Khi dùng đồng thời, metamizole có thể làm giảm tác dụng kết tập tiểu cầu của ASA. Do đó, nên thận trọng khi dùng đồng thời metamizole ở những bệnh nhân dùng ASA liều thấp để bảo vệ tim.

- **Các thuốc ức chế tái hấp thu chọn lọc serotonin (SSRI):**
Do các SSRI có tác động lên sự hoạt hóa tiểu cầu và làm tăng nguy cơ chảy máu, nên thận trọng khi sử dụng đồng thời SSRI với clopidogrel.
- **Các thuốc khác dùng đồng thời với clopidogrel:**
- **Thuốc cảm ứng CYP2C19:**
Do 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 cả nồng độ chất chuyển hóa có hoạt tính của clopidogrel và tác dụng ức chế tiểu cầu, đặc biệt có thể làm tăng nguy cơ chảy máu. Để phòng ngừa, không nên sử dụng đồng thời với các thuốc gây cảm ứng mạnh CYP2C19.
- **Thuốc ức chế CYP2C19:**
Do clopidogrel được chuyển hóa một phần thành chất chuyển hóa có hoạt tính bởi CYP2C19, nên việc sử dụng thuốc ức chế hoạt động của enzym này có thể làm giảm nồng độ chất chuyển hóa có hoạt tính của clopidogrel. Chưa rõ sự liên quan lâm sàng của tương tác này. Để thận trọng, không nên sử dụng kết hợp với các thuốc ức chế mạnh hoặc trung bình CYP2C19.
Các thuốc ức chế mạnh hoặc trung bình CYP2C19 bao gồm, ví dụ như omeprazole và esomeprazole, fluvoxamine, fluoxetine, moclobemide, voriconazole, fluconazole, ticlopidine, carbamazepine, và efavirenz.
- **Thuốc ức chế bơm proton (PPI):**
Sử dụng omeprazole 80 mg x 1 lần/ngày với clopidogrel, cùng lúc hoặc cách nhau 12 giờ, làm giảm mức tiếp xúc của chất chuyển hóa có hoạt tính 45% (ở liều nạp) và 40% (ở liều duy trì). Tác dụng chống kết tập tiểu cầu cũng giảm 39% (ở liều nạp) và 21% (ở liều duy trì). Tương tự tương tự với clopidogrel cũng được dự đoán cho esomeprazole.
Dữ liệu không nhất quán về di chứng lâm sàng của tương tác được động học (PK)/dược lực học (PD) này 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.
Sự giảm sút ít rõ rệt hơn của việc tiếp xúc chất chuyển hóa được quan sát thấy với pantoprazole hoặc lansoprazole.
Nồng độ trong huyết tương của chất chuyển hóa có hoạt tính giảm 20% (ở liều nạp) và 14% (ở liều duy trì) khi dùng 80 mg pantoprazole 1 lần/ngày. Điều này liên quan đến việc suy giảm ức chế kết tập tiểu cầu trung bình tương ứng là 15% và 11%. Những kết quả này cho thấy clopidogrel có thể được kết hợp với pantoprazole.
Không có bằng chứng cho thấy các loại thuốc khác làm giảm acid dạ dày như thuốc kháng histamine H2 hoặc thuốc kháng acid có can thiệp vào hoạt động kháng tiểu cầu của clopidogrel.
- **Liệu pháp kháng retrovirus (ART) tăng cường:** Bệnh nhân HIV được điều trị bằng liệu pháp kháng retrovirus tăng cường 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 ART tăng cường bằng ritonavir hoặc cobicistat. Mặc dù mối liên quan 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 ART tăng cường bằng ritonavir, những người này đã trải qua các biến cố tái tắc sau khi thông tắc nghẽn hoặc đã bị biến cố huyết khối khi điều trị bằng clopidogrel. Trung bình sự ức chế tiểu cầu 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 ART tăng cường.
- **Các thuốc khác:**
 - + Một số nghiên cứu lâm sàng khác đã được thực hiện với clopidogrel và các thuốc dùng chung khác để xác định khả năng tương tác được lực học và được động học. Không có tương tác được lực có ý nghĩa lâm sàng nào được nhận thấy khi dùng chung clopidogrel với atenolol, nifedipine hoặc cả hai. Ngoài ra, không thấy bất kỳ thay đổi đáng kể nào trong được lực học của clopidogrel khi sử dụng đồng thời với phenobarbital hoặc estrogen.
 - + Dược động học của digoxin hoặc theophylline không thay đổi khi dùng chung với clopidogrel. Thuốc kháng acid không làm thay đổi mức độ hấp thu clopidogrel.
 - + Phenytoin và tolbutamide là các chất được chuyển hóa bởi CYP2C9 có thể dùng chung an toàn với clopidogrel.
 - + Các thuốc là cơ chất của CYP2C8: Clopidogrel cho thấy làm tăng phơi nhiễm repaglinide ở người tình nguyện khỏe mạnh. Các nghiên cứu *in vitro* chỉ ra rằng sự tăng phơi nhiễm repaglinide là do ức chế CYP2C8 bởi sự chuyển hóa glucuronide của clopidogrel. Do nguy cơ tăng nồng độ trong huyết tương, các thuốc được loại bỏ chủ yếu bằng chuyển hóa qua CYP2C8 (như repaglinide, pacitaxel) nên thận trọng khi sử dụng đồng thời với clopidogrel.
 - + Rosuvastatin: Clopidogrel đã được chứng minh là làm tăng phơi nhiễm (AUC) rosuvastatin ở bệnh nhân lên 1,4 lần mà không ảnh hưởng đến Cmax, sau khi dùng lặp lại liều clopidogrel 75 mg.

- **Các thuốc khác dùng đồng thời với ASA:**
Tương tác với các sản phẩm thuốc sau đã được báo cáo với ASA:
 - **Thuốc tăng acid uric niệu (benzbromarone, probenecid, sulfipyrazone):**
Cần thận trọng do ASA có khả năng ức chế tác dụng của các thuốc tăng acid uric niệu bằng cách cạnh tranh thải trừ với acid uric.
 - **Methotrexate:**
Vi sử hiện diện của ASA, nên thận trọng khi dùng methotrexate ở liều cao hơn 20 mg/tuần cùng với Clopidast plus vì nó có thể ức chế thải trừ methotrexate ở thận, dẫn đến độc tính tủy xương.
 - **Tenofovir:**
Dùng chung tenofovir disoproxil fumarate và NSAID có thể làm tăng nguy cơ suy thận.
 - **Valproic acid:**
Việc sử dụng đồng thời salicylate và valproic acid có thể làm giảm liên kết valproic acid với protein và ức chế chuyển hóa valproic acid dẫn đến tăng nồng độ huyết thanh của valproic acid tự do và toàn phần.
 - **Vaccine thủy đậu:**
Khuyến cáo bệnh nhân không dùng dùng salicylate trong vòng 6 tuần sau khi tiêm vaccine ngừa thủy đậu. Một số trường hợp xảy ra hội chứng Reye sau khi sử dụng salicylate khi nhiễm thủy đậu.
 - **Acetazolamide:**
Cần thận trọng khi kết hợp acetazolamide và salicylate do tăng nguy cơ nhiễm toan chuyển hóa.
 - **Nicorandil:**
Ở những bệnh nhân sử dụng đồng thời nicorandil và các NSAID, bao gồm ASA và LAS (lysine acetylsalicylate), tăng nguy cơ biến chứng nghiêm trọng như loét, thủng và xuất huyết đường tiêu hóa.
 - **Các tương tác khác với ASA:**
Tương tác cũng đã được báo cáo ở liều cao của ASA (liều kháng viêm) với các thuốc sau: thuốc ức chế enzym chuyển angiotensin (ACE), phenytoin, thuốc chẹn beta, thuốc lợi tiểu và thuốc đái tháo đường đường uống.
 - **Rượu:**
Rượu có thể làm tăng nguy cơ tổn thương đường tiêu hóa khi dùng cùng với ASA. Bệnh nhân cần được thông báo về nguy cơ tổn thương và chảy máu đường tiêu hóa nếu uống rượu trong khi điều trị bằng clopidogrel + ASA, đặc biệt nếu uống rượu dài ngày hoặc nghiện rượu nặng.
- **Các tương tác khác với clopidogrel và ASA:**
 - Hơn 30.000 bệnh nhân được đưa vào thử nghiệm lâm sàng với clopidogrel và ASA ở liều duy trì thấp hơn hoặc bằng 325 mg, và đồng thời được dùng nhiều loại thuốc bao gồm thuốc lợi tiểu, thuốc chẹn beta, thuốc ức chế enzym chuyển angiotensin, thuốc đối kháng calci, thuốc hạ cholesterol, thuốc giãn mạch vành, thuốc trị đái tháo đường (bao gồm insulin), thuốc chống động kinh và thuốc đối kháng glycoprotein IIb/IIIa, không thấy tương tác thuốc có ý nghĩa lâm sàng.
 - Ngoài các tương tác thuốc cụ thể được mô tả ở trên, chưa có nghiên cứu tương tác nào khác được thực hiện giữa clopidogrel/ASA và một số loại thuốc thường được sử dụng ở những bệnh nhân mắc bệnh xơ vữa động mạch.
 - Cũng như các thuốc ức chế P2Y12 đường uống khác, việc sử dụng đồng thời các chất chủ vận opioid có thể tri hoãn và làm giảm sự hấp thu clopidogrel, có thể do làm chậm quá trình làm rỗng dạ dày. Sự liên quan lâm sàng chưa được biết. Cần nhắc việc sử dụng thuốc kháng tiểu cầu đường tiêm ở bệnh nhân mắc hội chứng mạch vành cấp tính cần dùng đồng thời morphine hoặc các chất chủ vận opioid khác.
- 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.
- 12. Tác dụng không mong muốn của thuốc**
Các tác dụng không mong muốn xảy ra khi dùng clopidogrel đơn trị, ASA đơn trị hoặc clopidogrel kết hợp với ASA trong các nghiên cứu lâm sàng hoặc báo cáo tự phát được trình bày dưới đây. Tần suất của chúng được xác định bằng cách sử dụng các quy ước sau: Rất thường gặp (ADR ≥ 1/10), thường gặp (1/100 ≤ ADR < 1/10), ít gặp (1/1000 ≤ ADR < 1/100), hiếm gặp (1/10.000 ≤ ADR < 1/1000), rất hiếm gặp (ADR < 1/10.000), chưa rõ tần suất (không thể ước tính từ các dữ liệu có sẵn). Trong mỗi hệ cơ quan, các tác dụng không mong muốn được trình bày theo thứ tự mức độ nghiêm trọng giảm dần.
 - **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 nặng.
 - **Rất hiếm gặp hoặc chưa rõ tần suất:** Ban xuất huyết giảm tiểu cầu huyết khối (TTP), suy tủy xương, thiếu máu bất sản, giảm toàn thể huyết cầu, thiếu máu 2 dòng, mất bạch cầu hạt, giảm tiểu cầu nặng, bệnh máu khó đông mắc phải type A, giảm bạch cầu hạt, thiếu máu, thiếu máu tán huyết ở bệnh nhân bị thiếu hụt G6PD.
 - **Tim**
Rất hiếm gặp hoặc chưa rõ tần suất: Hội chứng Kounis (đau thắt ngực do co thắt dị ứng/nhồi máu cơ tim do dị ứng) trong bối cảnh phản ứng quá mẫn do acetylsalicylic acid hoặc clopidogrel.

Hệ miễn dịch

Rất hiếm gặp hoặc chưa rõ tần suất: Sốc phản vệ*, bệnh huyết thanh, phản ứng phản vệ, phản ứng quá mẫn chéo giữa các thienopyridine (như ticlopidine, prasugrel)** , hội chứng tự miễn dịch insulin, có thể dẫn đến hạ đường huyết nghiêm trọng, đặc biệt ở bệnh nhân có kiểu gen HLA DRA4 (thường gặp hơn ở dân số Nhật Bản)** , tăng nặng triệu chứng dị ứng trong dị ứng thực phẩm*.

Chuyển hóa và dinh dưỡng

Rất hiếm gặp hoặc chưa rõ tần suất: Hạ đường huyết*, sút*.

Tâm thần

Rất hiếm gặp hoặc chưa rõ tần suất: Ảo giác, lú lẫn.

Hệ thần kinh

- *Ít gặp:* Xuất huyết nội sọ (một số trường hợp tử vong đã được báo cáo, đặc biệt ở người cao tuổi), đau đầu, dị cảm, hoa mắt.
- *Rất hiếm gặp hoặc chưa rõ tần suất:* Rối loạn vị giác, mất vị giác.

Mắt

Ít gặp: Chảy máu mắt (kết mạc, nội nhãn, võng mạc).

Tai và tai trong

- *Hiếm gặp:* Chóng mặt.
- *Rất hiếm gặp hoặc chưa rõ tần suất:* Mất thính giác* hoặc ù tai*.

Mạch

- *Thường gặp:* Tụ máu.
- *Rất hiếm gặp hoặc chưa rõ tần suất:* Xuất huyết nặng, xuất huyết do vết thương phẫu thuật, viêm mạch máu (bao gồm ban xuất huyết Henoch-Schönlein*), hạ huyết áp.

Hô hấp, ngực và trung thất

- *Thường gặp:* Chảy máu cam.
- *Rất hiếm gặp hoặc chưa rõ tần suất:* Chảy máu đường hô hấp (ho ra máu, xuất huyết phổi), co thắt phế quản, viêm phổi kẽ, phù phổi không do tim khi sử dụng dài ngày và trong bối cảnh phản ứng quá mẫn liên quan đến acetylsalicylic acid*, viêm phổi tăng bạch cầu ái toan.

Tiêu hóa

- *Thường gặp:* Xuất huyết tiêu hóa, tiêu chảy, đau bụng, khó tiêu.
- *Ít gặp:* Loét dạ dày tá tràng, viêm dạ dày, nôn, buồn nôn, táo bón, đầy hơi.
- *Hiếm gặp:* Xuất huyết sau phúc mạc.
- *Rất hiếm gặp hoặc chưa rõ tần suất:* Xuất huyết tiêu hóa và sau phúc mạc gây tử vong, viêm tụy; rối loạn đường tiêu hóa trên (viêm thực quản, loét/thủng thực quản, viêm dạ dày ăn mòn, viêm tá tràng ăn mòn; loét/thủng dạ dày-tá tràng)*; rối loạn đường tiêu hóa dưới (loét ruột non [hỗng tràng, hồi tràng] và loét ruột già [đại tràng, trực tràng], viêm đại tràng và thủng ruột)*; các triệu chứng đường tiêu hóa trên như đau dạ dày; những phản ứng tiêu hóa liên quan đến ASA này có thể có hoặc không liên quan đến chảy máu và có thể xảy ra ở bất kỳ liều ASA nào và ở những bệnh nhân có hoặc không có triệu chứng cảnh báo hoặc tiền sử tiêu hóa nghiêm trọng*; viêm đại tràng (bao gồm viêm loét đại tràng và viêm đại tràng lymphocytic), viêm miệng, viêm tụy cấp trong bối cảnh phản ứng quá mẫn với acetylsalicylic acid*.

Gan mật

Rất hiếm gặp hoặc chưa rõ tần suất: Suy gan cấp, tổn thương gan, chủ yếu là tế bào gan*, viêm gan, tăng enzym gan*, xét nghiệm chức năng gan bất thường, viêm gan mạn tính*.

Da và mô dưới da

- *Thường gặp:* Bầm máu.
- *Ít gặp:* Phát ban, ngứa, chảy máu da (ban xuất huyết).
- *Rất hiếm gặp hoặc chưa rõ tần suất:* Viêm da bong nước (hoại tử biểu 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 DRESS (phát ban do thuốc với tăng bạch cầu ái toan và các triệu chứng toàn thân), hồng ban nổi mẩn hoặc tróc vảy, mày đay, chàm, bệnh lichen phẳng, ban đỏ nhiễm sắc cổ định*.

Hệ sinh sản và vú

Hiếm gặp: Vú to ở nam giới.

Cơ xương và mô liên kết

Rất hiếm gặp hoặc chưa rõ tần suất: Xuất huyết cơ-xương (tràn máu trong khớp), viêm khớp, đau khớp, đau cơ.

Thận và tiết niệu

- *Ít gặp:* Tiểu ra máu.
- *Rất hiếm gặp hoặc chưa rõ tần suất:* Suy thận*, suy thận cấp (đặc biệt ở những bệnh nhân đang bị suy thận, suy tim mất bù, hội chứng thận hư hoặc điều trị đồng thời với thuốc lợi tiểu)*, viêm cầu thận, tăng creatinine huyết.

Toàn thân và tại chỗ dùng thuốc

- *Thường gặp:* Chảy máu chỗ tiêm.
- *Rất hiếm gặp hoặc chưa rõ tần suất:* Sốt, phù*.

Các xét nghiệm

Ít gặp: Kéo dài thời gian chảy máu, giảm số lượng bạch cầu trung tính, giảm số lượng tiểu cầu.

- * Thông tin từ dữ liệu được công bố cho ASA với tần suất "Chưa rõ".
- ** Thông tin liên quan đến clopidogrel với tần suất "Chưa rõ".

13. Quá liều và cách xử trí

Clopidogrel

- Quá liều clopidogrel có thể dẫn đến kéo dài thời gian chảy máu và dẫn đến các biến chứng do xuất huyết. Nếu có xuất huyết nên áp dụng các liệu pháp điều trị thích hợp.

- Không có thuốc giải độc cho hoạt tính dược lý của clopidogrel. Nếu cần điều chỉnh ngay tình trạng kéo dài thời gian chảy máu, có thể truyền tiểu cầu để đảo ngược tác dụng của clopidogrel.

Acetylsalicylic acid (ASA)

- Các triệu chứng của ngộ độc vừa: chóng mặt, nhức đầu, ù tai, nhàn lãn và các triệu chứng tiêu hóa (buồn nôn, nôn và đau dạ dày).
- Khi ngộ độc nặng sẽ xảy ra rối loạn nghiêm trọng cân bằng acid-base. Tăng thông khí lúc ban đầu dẫn đến nhiễm kiềm hô hấp. Sau đó là nhiễm toan hô hấp do hệ quả của tác dụng ức chế trên trung khu hô hấp. Nhiễm toan chuyển hóa cũng xảy ra do sự hiện diện của salicylat. Ngộ độc ở trẻ em, trẻ sơ sinh và trẻ mới biết đi thường phát hiện ở giai đoạn muộn, nên thường đã bước vào giai đoạn nhiễm toan.
- Các triệu chứng sau đây cũng có thể xuất hiện: tăng thân nhiệt và đổ mồ hôi dẫn đến mất nước, kích động, co giật, ảo giác và hạ đường huyết. Suy nhược hệ thần kinh có thể dẫn đến hôn mê, trụy tim mạch và ngừng hô hấp. Liều gây chết của acetylsalicylic acid là 25 - 30 g. Nồng độ salicylate trong huyết tương trên 300 mg/l (1,67 mmol/l) gợi ý nhiễm độc.
- Quá liều với liều phối hợp cố định của ASA và clopidogrel có thể liên quan đến tăng chảy máu và các biến chứng chảy máu tiếp theo sau do tác dụng dược lý của clopidogrel và ASA.
- Phù phổi không do tim mạch có thể xảy ra khi dùng quá liều cấp tính và mạn tính acetylsalicylic acid.
- Nếu đã uống liều độc, cần phải nhập viện. Trong trường hợp ngộ độc vừa, nên cố gắng gây nôn; nếu thất bại, cần chỉ định rửa dạ dày. Sau đó dùng than hoạt tính (chất hấp phụ) và natri sulfat (thuốc nhuận tràng). Chỉ định kiểm hóa nước tiểu (250 mmol natri bicarbonat trong 3 giờ) kết hợp với theo dõi pH nước tiểu. Thẩm phân máu là lựa chọn điều trị cho ngộ độc nặng. Điều trị triệu chứng cho các dấu hiệu ngộ độc khác.

14. Đặc tính dược lực học

Nhóm dược lý: Chất chống kết tập tiểu cầu trừ heparin; Dạng phối hợp. Mã ATC: B01AC30.

Cơ chế tác dụng:

Clopidogrel là một tiền chất, một trong những chất chuyển hóa của nó là chất ức chế kết tập tiểu cầu. Clopidogrel phải được các enzym CYP450 chuyển hóa để tạo thành chất chuyển hóa có hoạt tính ức chế sự 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 qua đó ức chế sự hoạt hóa phức hợp glycoprotein GPIIb/IIIa qua trung gian ADP, nhờ vậy ức chế sự kết tập tiểu cầu. Vì sự gắn kết không thể đảo ngược, nên những tiểu cầu này bị ảnh hưởng trong suốt quãng đời còn lại của chúng (khoảng 7 - 10 ngày) và sự hồi phục chức năng tiểu cầu bình thường xảy ra ở một tốc độ phù hợp với sự chu chuyển tiểu cầu. Sự kết tập tiểu cầu do các chất chủ vận không phải ADP gây ra cũng bị ức chế bởi tác dụng chọn sự khuếch đại hoạt tính tiểu cầu do ADP được phóng thích gây ra. Vì chất chuyển hóa có hoạt tính được hình thành bởi các enzym CYP450, mà một số trong đó có tính đa hình hoặc là đối tượng bị ức chế bởi các thuốc khác, nên không phải bệnh nhân nào cũng có sự ức chế tiểu cầu thỏa đáng.

Tác dụng dược lực học:

Những liều clopidogrel 75 mg/ngày lặp lại nhiều lần gây nên sự ức chế rõ rệt đối với sự kết tập tiểu cầu do ADP gây ra từ ngày đầu tiên; tác dụng này tăng dần và đạt trạng thái ổn định trong khoảng từ ngày 3 đến ngày 7. Ở trạng thái ổn định, mức ức chế trung bình được nhận thấy với liều 75 mg/ngày vào khoảng 40% đến 60%. Sự kết tập tiểu cầu và thời gian chảy máu dần dần trở về trị số ban đầu trong vòng 5 ngày sau khi ngừng điều trị.

Acetylsalicylic acid ức chế kết tập tiểu cầu bằng sự ức chế không đảo ngược của prostaglandin cyclo-oxygenase và vì vậy ức chế sự sản sinh thromboxan A₂, một chất gây kết tập tiểu cầu và co mạch. Tác dụng này kéo dài suốt quãng đời của tiểu cầu.

Dữ liệu thực nghiệm cho thấy ibuprofen có thể ức chế tác dụng của aspirin liều thấp đối với sự kết tập tiểu cầu khi chúng được dùng đồng thời. Trong một nghiên cứu, khi uống một liều duy nhất ibuprofen 400 mg trong vòng 8 giờ trước hoặc trong vòng 30 phút sau khi dùng liều aspirin giải phóng ngay (81 mg), đã xảy ra sự giảm tác dụng của ASA trên sự hình thành thromboxan hoặc kết tập tiểu cầu. Tuy nhiên, những hạn chế của các dữ liệu này và sự không chắc chắn liên quan đến việc ngoại suy dữ liệu ex vivo sang tình huống lâm sàng ngụ ý rằng không thể đưa ra kết luận chắc chắn nào về việc sử dụng ibuprofen thường xuyên và không có tác dụng liên quan đến lâm sàng nào được coi là có thể xảy ra khi sử dụng ibuprofen không thường xuyên.

15. Đặc tính dược động học

Clopidogrel

- *Hấp thu:* Sau khi uống liều duy nhất hoặc liều lặp lại 75 mg/ngày, clopidogrel được hấp thu nhanh. Nồng độ đỉnh trung bình trong huyết tương của clopidogrel dạng không đổi (khoảng 2,2 - 2,5 ng/ml sau khi uống liều duy nhất 75 mg) xảy ra khoảng 45 phút sau khi uống. Tỷ lệ hấp thu ít nhất là 50%, dựa trên sự bài tiết các chất chuyển hóa của clopidogrel trong nước tiểu.
- *Phân bố:* Clopidogrel và chất chuyển hóa chính trong máu (không có hoạt tính) gắn kết *in vitro* có thể đảo ngược được với protein huyết tương người (theo thứ tự là 98% và 94%). Sự gắn kết không bão hòa *in vitro* xảy ra với một phổ nồng độ rộng.

- **Sinh chuyển hóa:** Clopidogrel được chuyển hóa rộng rãi ở gan. *In vitro* và *in vivo*, clopidogrel được chuyển hóa theo hai con đường chính: một đường qua trung gian các esterase và dẫn đến sự thủy phân thành dẫn chất carboxylic acid không có hoạt tính (85% lượng chất chuyển hóa trong máu), và một đường qua trung gian nhiều cytochrom P450. Clopidogrel được chuyển hóa lần đầu thành chất chuyển hóa trung gian 2-oxo-clopidogrel. Sự chuyển hóa tiếp theo của chất chuyển hóa trung gian 2-oxo-clopidogrel dẫn đến sự hình thành chất chuyển hóa có hoạt tính, một dẫn xuất thiol của clopidogrel. Chất chuyển hóa có hoạt tính được hình thành chủ yếu bởi CYP2C19 với sự đóng góp từ một số enzym CYP khác, đáng chú ý là CYP1A2, CYP2B6 và CYP3A4. Chất chuyển hóa thiol có hoạt tính, đã được phân lập *in vitro*, nhanh chóng gắn kết không đảo ngược với các thụ thể tiểu cầu, qua đó ức chế sự kết tập tiểu cầu.
Nồng độ Cmax của chất chuyển hóa có hoạt tính cao gấp đôi sau khi dùng liều nạp clopidogrel 300 mg duy nhất cũng như sau 4 ngày dùng liều duy trì 75 mg. Cmax đạt được khoảng 30 đến 60 phút sau khi dùng thuốc.
- **Thải trừ:** Ở người, sau khi uống một liều clopidogrel được đánh dấu với ¹⁴C, khoảng 50% được bài tiết trong nước tiểu và khoảng 46% trong phân trong khoảng 120 giờ sau khi uống. Sau khi uống liều duy nhất 75 mg, clopidogrel có thời gian bán thải khoảng 6 giờ. Thời gian bán thải của chất chuyển hóa chính trong máu (không có hoạt tính) là 8 giờ sau khi dùng liều duy nhất và liều lặp lại.
- **Dược di truyền học:** CYP2C19 tham gia vào sự hình thành cả chất chuyển hóa có hoạt tính lẫn chất chuyển hóa trung gian 2-oxo-clopidogrel. Dược động học của chất chuyển hóa có hoạt tính của clopidogrel và các tác dụng kháng tiểu cầu, được đo bằng thử nghiệm kết tập tiểu cầu *ex vivo*, khác nhau tùy kiểu gen CYP2C19. Allen CYP2C19*1 tương ứng với sự chuyển hóa chức năng trọn vẹn trong khi các allen CYP2C19*2 và CYP2C19*3 tương ứng với một sự giảm sút chuyển hóa. Các allen CYP2C19*2 và CYP2C19*3 chiếm phần lớn số allen giảm chức năng ở người da trắng (85%) và người châu Á (99%) chuyển hóa kém. Các allen khác liên quan đến thiếu hụt giảm chuyển hóa thì ít phổ biến hơn và gồm có CYP2C19*4, *5, *6, *7 và *8. Một bệnh nhân có tình trạng chuyển hóa kém sẽ có hai allen mất chức năng như được xác định ở trên. Tần suất được công bố của kiểu gen CYP2C19 chuyển hóa kém là khoảng 2% ở người da trắng, 4% ở người da đen và 14% ở người Hoa. Có các xét nghiệm để xác định kiểu gen CYP2C19 của bệnh nhân.
- **Các đối tượng đặc biệt:** Dược động học của chất chuyển hóa có hoạt tính của clopidogrel chưa được biết rõ trong các đối tượng đặc biệt này.
 - + **Suy thận:** Sau những liều clopidogrel lặp lại 75 mg/ngày trên các đối tượng suy thận nặng (thanh thải creatinin 5 - 15 ml/phút), tác dụng ức chế kết tập tiểu cầu do ADP gây ra thấp hơn (25%) so với các đối tượng khỏe mạnh, tuy nhiên, sự kéo dài thời gian chảy máu tương tự như đã thấy trên người khỏe mạnh dùng clopidogrel 75 mg/ngày. Ngoài ra, sự dung nạp lâm sàng trên tất cả bệnh nhân đều tốt.
 - + **Suy gan:** Sau những liều clopidogrel lặp lại 75 mg/ngày trong 10 ngày ở bệnh nhân suy gan nặng, tác dụng ức chế kết tập tiểu cầu do ADP gây ra tương tự như đã thấy trên các đối tượng khỏe mạnh. Tác dụng kéo dài thời gian chảy máu trung bình cũng tương tự nhau giữa 2 nhóm.

+ **Chủng tộc:** Tỷ lệ lưu hành của các allen CYP2C19 khác nhau tùy theo chủng tộc (xem Dược di truyền học). Trong y văn, chỉ có những số liệu hạn chế trên các quần thể người châu Á để đánh giá ý nghĩa lâm sàng của việc xác định kiểu gen của CYP này trên các kết quả lâm sàng.

Acetylsalicylic acid (ASA)

- **Hấp thu:** Sau khi hấp thu, ASA bị thủy phân thành salicylic acid và đạt đến nồng độ đỉnh trong huyết tương trong vòng 1 giờ sau khi uống, do đó nồng độ ASA trong huyết tương gần như không thể phát hiện được sau khi uống thuốc 1,5 - 3 giờ.
- **Phân bố:** ASA ít gắn với protein huyết tương và có thể tích phân bố biểu kiến thấp (10 l). Chất chuyển hóa của nó, salicylic acid, có tỷ lệ gắn kết cao với protein huyết tương, nhưng sự gắn kết lại phụ thuộc nồng độ (không tuyến tính). Ở nồng độ thấp (< 100 microgam/ml), khoảng 90% salicylic acid gắn với albumin. Salicylic acid được phân bố rộng rãi trong tất cả các mô và dịch cơ thể, bao gồm hệ thần kinh trung ương, sữa mẹ và các mô bào thai.
- **Sinh chuyển hóa và thải trừ:** ASA bị thủy phân nhanh chóng trong huyết tương thành salicylic acid, với thời gian bán hủy từ 0,3 đến 0,4 giờ đối với liều ASA từ 75 đến 100 mg. Salicylic acid được liên hợp đầu tiên ở gan để tạo thành salicyluric acid, một phenol glucuronide, một acyl glucuronide và một số chất chuyển hóa thứ yếu. ASA có thời gian bán hủy trong huyết tương khoảng 2 giờ. Sự chuyển hóa salicylat có thể bão hòa và độ thanh thải toàn thân giảm ở các nồng độ cao hơn trong huyết thanh do khả năng hạn chế của gan trong việc tạo ra salicyluric acid và phenol glucuronide. Sau khi uống những liều độc (10 - 20 g), thời gian bán hủy trong huyết tương có thể tăng lên hơn 20 giờ. Ở liều cao ASA, sự thải trừ salicylic acid tuân theo động học bậc 0 (tức là tốc độ thải trừ hằng định so với nồng độ trong huyết tương), với thời gian bán hủy biểu kiến là 6 giờ hoặc cao hơn. Sự bài tiết qua thận của chất có hoạt tính không bị biến đổi phụ thuộc vào pH nước tiểu. Khi pH nước tiểu tăng trên 6,5; sự thanh thải salicylic acid tự do ở thận tăng từ < 5% lên > 80%. Sau liều điều trị, khoảng 10% được bài tiết qua nước tiểu dưới dạng salicylic acid, 75% dưới dạng salicyluric acid, 10% phenolic glucuronide và 5% acylglucuronide của salicylic acid.
- Dựa trên các đặc điểm dược động học và chuyển hóa của cả hai hoạt chất, ít có khả năng xảy ra các tương tác dược động học có ý nghĩa lâm sàng.

- 16. **Quy cách đóng gói**
Hộp 3 vỉ x 10 viên.
- 17. **Điều kiện bảo quản, hạn dùng, tiêu chuẩn chất lượng của thuốc**
 - 17.1. **Điều kiện bảo quản**
Bảo quản trong bao bì kín, nơi khô. Nhiệt độ không quá 30°C.
 - 17.2. **Hạn dùng**
24 tháng kể từ ngày sản xuất.
 - 17.3. **Tiêu chuẩn chất lượng**
TCCS.
- 18. **Tên, địa chỉ của cơ sở sản xuất thuốc**



Công ty TNHH LD Stellapharm - Chi nhánh 1
Số 40 đại lộ Tự Do, KCN Việt Nam - Singapore,
P. An Phú, Tp. Thuận An, T. Bình Dương, Việt Nam
ĐT: (+84 274) 3767 470 Fax: (+84 274) 3767 469

P/260825

KT. TỔNG GIÁM ĐỐC
P. TỔNG GIÁM ĐỐC

Nguyễn Ngọc Liễu