

Rx Thuốc kê đơn

HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG THUỐC

Viên nén bao phim PLAINIC

Thuốc này chỉ dùng theo đơn của bác sĩ

Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng.

Nếu cần thêm thông tin, xin hỏi ý kiến bác sĩ hoặc dược sĩ.

Thông báo cho bác sĩ những tác dụng không mong muốn gặp phải khi sử dụng thuốc,

Để thuốc xa tầm tay trẻ em.

Không dùng thuốc quá hạn in trên bao bì.

1. Tên thuốc: Viên nén bao phim PLAINIC

2. Thành phần cấu tạo của thuốc:

Công thức (cho một viên):

Clopidogrel hydrogen sulfat..... 97,85 mg

Tương đương clopidogrel..... 75 mg

Tá dược.....vừa đủ.....1 viên

(Lactose monohydrat 33 mg, tinh bột ngô 17,8 mg, PVP K30 3,4 mg, primellose (Natri croscarmellose) 3,4 mg, bột talc 4,7 mg, magnesi stearat 1,05 mg, HPMC 615 1,5 mg, bột talc 1,2 mg, titan dioxyd 0,46 mg, PEG 6000 0,14 mg).

3. Dạng bào chế: Viên nén bao phim

Mô tả: Viên nén tròn, bao phim màu trắng, một mặt nhẵn, một mặt có chữ N, cạnh và thành viên lành lặn.

4. Chỉ định

Phòng ngừa các biến cố huyết khối do xơ vữa:

- Người lớn có cơn nhồi máu cơ tim gần (từ một vài ngày đến không quá 35 ngày), đột quy do thiếu máu cục bộ (từ 7 ngày đến không quá 6 tháng) hoặc có các bệnh lý động mạch ngoại vi.

- Người lớn bị hội chứng mạch vành cấp:

+ Hội chứng mạch vành cấp với đoạn ST không chênh (đau thắt ngực không ổn định hoặc nhồi máu cơ tim không có sóng Q), bao gồm các bệnh nhân đang đặt stent sau khi can thiệp mạch vành dưới da, dùng kết hợp với acid acetylsalicylic (ASA).

+ Nhồi máu cơ tim cấp tính với đoạn ST chênh lên, dùng kết hợp với ASA trên bệnh nhân đã được điều trị thích hợp với liệu pháp điều trị huyết khối.

Phòng ngừa các biến cố huyết khối do xơ vữa và huyết khối trong rung nhĩ:

- Người lớn bị rung tâm nhĩ có ít nhất một yếu tố nguy cơ về mạch máu, không thể điều trị với thuốc chống đông kháng Vitamin K (VKA) và có nguy cơ chảy máu thấp, clopidogrel được chỉ định dùng kết hợp với ASA trong việc phòng ngừa các biến cố huyết khối do xơ vữa và huyết khối trong rung nhĩ, kể cả đột quy.

5. Cách dùng và Liều dùng

Liều dùng

Người lớn và người cao tuổi

Khuyến cáo uống một liều Clopidogrel 75 mg/ngày.

Trên bệnh nhân bị hội chứng mạch vành cấp:

- Hội chứng mạch vành cấp với đoạn ST không chênh (đau thắt ngực không ổn định hoặc nhồi máu cơ tim không có sóng Q): khuyến cáo bắt đầu với một liều nạp 300 mg và sau đó tiếp tục với liều 75mg × 1 lần/ngày (dùng đồng thời với acid acetylsalicylic (ASA) 75 mg-325 mg/ngày). ASA

liều cao có liên quan tới làm tăng nguy cơ chảy máu, vì thế không nên dùng ASA liều cao hơn 100 mg. Khoảng thời gian điều trị tối ưu chưa được thiết lập. Các dữ liệu lâm sàng ủng hộ sử dụng clopidogrel lên tới 12 tháng và hiệu quả tối đa quan sát được ở tháng thứ 3.

- Nhồi máu cơ tim cấp tính với đoạn ST chênh lên: liều khuyến cáo 75mg × 1 lần/ngày sau khi uống một liều nạp 300 mg, dùng kết hợp với ASA, kèm hoặc không kèm thuốc làm tan huyết khối. Với bệnh nhân trên 75 tuổi, clopidogrel nên bắt đầu mà không cần liều nạp. Liều pháp phối hợp nên được sử dụng ngay khi có thể sau khi khởi phát triệu chứng và tiếp tục ít nhất trong 4 tuần. Lợi ích khi phối hợp với ASA sau 4 tuần chưa được nghiên cứu.

Trên bệnh nhân rung nhĩ, liều khuyến cáo 75 mg × 1 lần/ngày, kết hợp ASA (75-100 mg/ngày).

Nếu một liều bị bỏ lỡ:

- Trong vòng 12 giờ sau thời gian dự kiến uống: bệnh nhân nên dùng liều ngay lập tức và sau đó dùng liều tiếp theo vào thời gian đã định.

- Trong hơn 12 giờ: bệnh nhân nên dùng liều tiếp theo vào thời gian đã định và không nên tăng gấp đôi liều.

Trẻ em

Khuyến cáo không nên dùng cho trẻ em vì các mối lo ngại về hiệu quả điều trị.

Suy thận

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

Suy gan

Kinh nghiệm điều trị còn hạn chế trên bệnh nhân suy gan mức độ trung bình có chảy máu nội tạng.

Cách dùng

Dùng đường uống, cùng hoặc không cùng thức ăn.

6. Chống chỉ định

Thuốc chống chỉ định với các trường hợp:

- Mẫn cảm với bất kì thành phần nào của thuốc.
- Suy gan mức độ nặng.
- Chảy máu bệnh lý cấp tính như loét dạ dày hoặc xuất huyết nội sọ.

7. Các cảnh báo và thận trọng

Rối loạn máu và huyết học

Do nguy cơ chảy máu và xuất huyết, đánh giá số lượng hồng cầu và/hoặc các xét nghiệm thích hợp khác nên được tiến hành ngay khi có các triệu chứng lâm sàng cho thấy tăng nguy cơ chảy máu trong suốt quá trình điều trị. Cũng như các thuốc kháng tiểu cầu khác, clopidogrel nên được dùng thận trọng trên bệnh nhân tăng nguy cơ chảy máu do chấn thương, phẫu thuật hoặc các điều kiện bệnh lý khác và trên bệnh nhân đang được điều trị với ASA, heparin, thuốc ức chế glycoprotein IIb/IIIa hoặc chống viêm non-steroid (NSAIDs) kể cả ức chế chọn lọc Cox-2 hoặc ức chế tái hấp thu chọn lọc serotonin hoặc các thuốc có liên quan đến nguy cơ chảy máu như pentoxifyllin. Bệnh nhân cần được theo dõi thận trọng bất kì dấu hiệu chảy máu nào kể cả dấu hiệu chảy máu bị che dấu, đặc biệt trong tuần đầu điều trị và/hoặc sau các thủ thuật xâm lấn tim mạch hoặc phẫu thuật. Sự phối hợp clopidogrel với thuốc chống đông đường uống không được khuyến cáo vì làm tăng cường độ chảy máu.

Nếu bệnh nhân được chỉ định phẫu thuật và hiệu quả kháng tiểu cầu tạm thời chưa như mong đợi, nên ngừng điều trị clopidogrel 7 ngày trước khi phẫu thuật. Bệnh nhân cần thông báo với bác sĩ nếu đang sử dụng clopidogrel khi được chỉ định bất kì phẫu thuật nào và trước khi sử dụng bất kì thuốc nào. Clopidogrel kéo dài thời gian chảy máu và nên được dùng thận trọng trên bệnh nhân bị các tổn thương có thể gây chảy máu (đặc biệt dạ dày-ruột và mắt).

Bệnh nhân nên được cảnh báo về việc sử dụng clopidogrel có thể làm thời gian chảy máu kéo dài hơn (kể cả dùng đơn độc hoặc kết hợp với ASA), và khuyến cáo bệnh nhân cần báo cáo ngay với bác sĩ khi xảy ra chảy máu bất thường.

Ban xuất huyết giảm tiểu cầu huyết khối (TTP)

Ban xuất huyết giảm tiểu cầu huyết khối (TTP) được ghi nhận hiếm gặp sau khi sử dụng clopidogrel, đặc trưng bởi giảm số lượng tiểu cầu và thiếu máu tan máu vi mạch liên quan tới tổn thương thần kinh, rối loạn chức năng thận hoặc sốt. TTP là một nguyên nhân gây tử vong tiềm tàng, yêu cầu điều trị nhanh chóng bao gồm phương pháp tách hồng cầu.

Xuất huyết mắc phải

Xuất huyết mắc phải được ghi nhận sau khi dùng clopidogrel. Trong các trường hợp xác định thời gian đông máu từng phần hoạt hóa (aPTT) kéo dài kèm hoặc không kèm chảy máu, xuất huyết mắc phải nên được cân nhắc. Bệnh nhân được chẩn đoán xác định xuất huyết mắc phải nên được giám sát và điều trị bởi các bác sĩ chuyên khoa, và nên ngừng sử dụng clopidogrel.

Đột quỵ do thiếu máu cục bộ gần đây

Do thiếu dữ liệu, clopidogrel không được khuyến cáo trong 7 ngày đầu sau cơn đột quỵ cấp do thiếu máu cục bộ.

Cytochrom P450 2C19 (CYP2C19)

Dược lý di truyền: trên bệnh nhân có chuyển hóa CYP2C19 chậm, clopidogrel ở liều khuyến cáo ít tạo thành các chất chuyển hóa có hoạt tính hơn và có tác dụng nhỏ hơn đến chức năng của tiểu cầu. Có sẵn các xét nghiệm để xác định kiểu gen CYP2C19 trên người.

Vì clopidogrel được chuyển hóa một phần thành chất chuyển hóa có hoạt tính qua CYP2C19, sử dụng các thuốc có tác dụng ức chế hoạt động của enzym này dẫn tới làm giảm nồng độ chất chuyển hóa có hoạt tính. Mọi liên quan trên lâm sàng với tương tác này là chưa chắc chắn. Không nên phối hợp clopidogrel với các thuốc ức chế CYP2C19 mạnh hoặc trung bình.

Cơ chất CYP2C8

Cần thận trọng trên bệnh nhân được điều trị đồng thời clopidogrel với các thuốc là cơ chất của CYP2C8

Phản ứng chéo với các thienopyridin

Bệnh nhân cần được đánh giá tiền sử tăng mẫn cảm với các thienopyridin (như clopidogrel, ticlopidin, prasugrel) vì đã ghi nhận phản ứng dị ứng chéo giữa các thienopyridin. Các thienopyridin có thể gây phản ứng dị ứng trung bình đến nặng như phát ban, phù mạch hoặc phản ứng chéo huyết học như giảm tiểu cầu và giảm bạch cầu. Với bệnh nhân đã từng có phản ứng dị ứng và/hoặc phản ứng huyết học với một thienopyridin có thể tăng nguy cơ các phản ứng bất lợi tương tự với một thienopyridin khác. Khuyến cáo theo dõi các dấu hiệu tăng mẫn cảm trên bệnh nhân có dị ứng đã biết với các thienopyridin.

Suy thận

Kinh nghiệm điều trị với clopidogrel bị hạn chế trên bệnh nhân suy thận. Vì thế cần thận trọng khi sử dụng clopidogrel trên những bệnh nhân này.

Suy gan

Kinh nghiệm còn hạn chế trên bệnh nhân suy gan trung bình kèm chảy máu nội tạng. Vì thế, clopidogrel nên dùng thận trọng trên nhóm đối tượng này.

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

Phụ nữ có thai

Không có dữ liệu về việc sử dụng clopidogrel cho phụ nữ có thai, do đó tốt hơn là không nên sử dụng clopidogrel trong thời kỳ mang thai để phòng ngừa các rủi ro.

Các nghiên cứu trên động vật cho thấy không có ảnh hưởng có hại trực tiếp hay gián tiếp đến động vật mang thai, sự phát triển của phôi thai/thai, sự sinh nở hoặc sự phát triển sau sinh.

03
RẮ
D
1
H.T.

Phụ nữ cho con bú

Chưa rõ về việc clopidogrel có đi vào sữa mẹ hay không. Các nghiên cứu trên động vật cho thấy clopidogrel được bài tiết vào sữa. Vì thế, không nên cho con bú khi đang điều trị với clopidogrel.

9. Ảnh hưởng của thuốc lên khả năng lái xe và vận hành máy móc

Do thuốc có thể gây ra một số tác dụng không mong muốn vì thế cần thận trọng khi lái xe và vận hành máy móc.

10. Tương tác, tương kỵ của thuốc

Các thuốc liên quan với nguy cơ chảy máu: tăng nguy cơ chảy máu do tác động hiệp đồng. Cần thận trọng khi sử dụng đồng thời với các thuốc liên quan với nguy cơ chảy máu.

Thuốc chống đông đường uống: không khuyến cáo sử dụng đồng thời clopidogrel với các thuốc chống đông đường uống vì có thể làm tăng cường độ chảy máu. Mặc dù clopidogrel 75 mg/ngày không làm thay đổi được động học của S-wafarin hoặc chỉ số bình thường hóa quốc tế (INR) trên bệnh nhân dùng wafarin kéo dài, nhưng dùng đồng thời clopidogrel với wafarin làm tăng nguy cơ chảy máu do các thuốc đều có tác động độc lập lên sự cầm máu.

Thuốc ức chế glycoprotein IIb/IIIa: clopidogrel nên được dùng thận trọng trên bệnh nhân đang sử dụng thuốc ức chế glycoprotein IIb/IIIa.

Acid acetylsalicylic (ASA): ASA không làm thay đổi tác dụng ức chế kết tập tiểu cầu do ADP của clopidogrel, nhưng clopidogrel làm tăng tác dụng của ASA lên sự kết tập tiểu cầu do collagen. Tuy nhiên, dùng đồng thời với 500 mg ASA 2 lần/ngày cho một ngày duy nhất không làm tăng đáng kể thời gian chảy máu gây ra bởi clopidogrel. Tương tác dược lực học giữa clopidogrel và acid acetylsalicylic có thể làm tăng nguy cơ chảy máu, vì vậy cần thận trọng khi sử dụng đồng thời. Tuy nhiên, clopidogrel và ASA được kết hợp lên đến 1 năm.

Heparin: trong một nghiên cứu lâm sàng tiến hành trên đối tượng khỏe mạnh, clopidogrel không yêu cầu thay đổi liều dùng của heparin hoặc không làm thay đổi tác dụng của heparin lên sự đông máu. Dùng đồng thời với heparin không làm ảnh hưởng đến sự ức chế kết tập tiểu cầu của clopidogrel. Tương tác dược lực học giữa clopidogrel và heparin có thể làm tăng nguy cơ chảy máu, vì vậy cần thận trọng khi sử dụng đồng thời.

Thuốc làm tan huyết khối: sự an toàn khi dùng clopidogrel với các thuốc tiêu fibrin hoặc thuốc làm tan huyết non-fibrin và heparin đã được đánh giá trên bệnh nhân nhồi máu cơ tim cấp tính. Tỷ lệ chảy máu trên lâm sàng tương tự như khi kết hợp các thuốc tan huyết và heparin với ASA.

NSAIDs: trong một nghiên cứu lâm sàng tiến hành trên người tình nguyện khỏe mạnh, phối hợp clopidogrel và naproxen làm tăng mất máu tiêu hóa. Tuy nhiên, do thiếu các dữ liệu nghiên cứu tương tác với NSAIDs, chưa có kết luận rõ ràng sự tăng nguy cơ chảy máu tiêu hóa có xảy ra với tất cả NSAIDs hay không. Nhìn chung, cần thận trọng khi phối hợp clopidogrel với NSAIDs kể cả thuốc ức chế Cox-2.

SSRIs: vì SSRIs ảnh hưởng đến sự hoạt hóa tiểu cầu và làm tăng nguy cơ chảy máu, vì thế cần thận trọng khi dùng đồng thời SSRIs với clopidogrel.

Liệu pháp phối hợp khác: clopidogrel được chuyển hóa một phần qua CYP2C19 thành chất chuyển hóa có hoạt tính, vì thế khi sử dụng các thuốc có hoạt tính ức chế enzyme này có thể dẫn tới làm giảm nồng độ chất chuyển hóa có hoạt tính. Mọi liên quan trên lâm sàng với tương tác này là chưa chắc chắn. Không nên phối hợp clopidogrel với các thuốc ức chế CYP2C19 mạnh hoặc trung bình.

Các thuốc ức chế mạnh hoặc trung bình CYP2C19 như omeprazol, esomeprazol, fluvoxamin, fluoxetin, moclobemid, voriconazol, fluconazol, ticlopidin, carbamazepin và efavirenz.

Thuốc ức chế bơm proton (PPI):

Sử dụng omeprazol 80 mg/lần/ngày cùng thời điểm với clopidogrel hoặc 12 tiếng trước hoặc sau khi dùng clopidogrel làm giảm nồng độ chất chuyển hóa có hoạt tính khoảng 45% (liều nạp) và 40% (liều duy trì). Tác động này liên quan đến sự giảm 39% (liều nạp) và 21% (liều duy trì) khả năng ức chế kết tập tiểu cầu. Esomeprazol cũng có tương tác tương tự.

Các dữ liệu không đồng nhất trên lâm sàng của chỉ số PK/PD (được động học/được lực học) đối với

các biến cố tim mạch chính được ghi nhận từ cả các nghiên cứu quan sát và nghiên cứu lâm sàng. Không nên dùng đồng thời clopidogrel với omeprazol hoặc esomeprazol.

Nồng độ chất chuyển hóa giảm ít hơn được ghi nhận khi dùng pantoprazol hoặc lansoprazol. Nồng độ trong huyết tương của chất chuyển hóa có hoạt tính giảm 20% (liều nạp) và 14% (liều duy trì) khi dùng kết hợp với pantoprazol 80 mg/lần/ngày. Tác động này liên quan đến sự giảm khả năng ức chế kết tập tiểu cầu 15% và 11% tương ứng. Các kết quả này cho thấy clopidogrel có thể dùng cùng với pantoprazol.

Không có bằng chứng đánh giá ảnh hưởng lên hoạt tính kháng tiểu cầu của clopidogrel khi dùng với các thuốc làm giảm acid dạ dày như ức chế H2 hoặc các antacid.

Các thuốc khác: một số nghiên cứu lâm sàng được tiến hành để đánh giá tiềm năng tương tác dược động học và dược lực học khi kết hợp clopidogrel và các thuốc khác. Không có tương tác dược lực học có ý nghĩa trên lâm sàng khi dùng đồng thời clopidogrel và atenolol, nifedipin hoặc cả atenolol và nifedipin. Ngoài ra, đặc tính dược lực của clopidogrel cũng không bị ảnh hưởng khi phối hợp với phenobarbital hoặc oestrogen.

Dược động học của digoxin hoặc theophyllin không bị thay đổi khi kết hợp với clopidogrel. Các antacid không làm thay đổi sự hấp thu của clopidogrel.

Dữ liệu từ nghiên cứu CAPRIE cho thấy rằng phenytoin và tolbutamid (chuyển hóa qua CYP2C19) có thể phối hợp an toàn với clopidogrel.

Các thuốc là cơ chất của CYP2C8: clopidogrel làm tăng hấp thu của repaglinid trên người tình nguyện khỏe mạnh. Các nghiên cứu *in vitro* cho thấy sự hấp thu repaglinid tăng lên do CYP2C8 bị ức chế bởi chất chuyển hóa glucuronid của clopidogrel. Do nguy cơ tăng nồng độ huyết tương, cần thận trọng khi dùng đồng thời clopidogrel và các thuốc chuyển hóa chủ yếu qua CYP2C8.

Tương tác của clopidogrel và một số thuốc thường được sử dụng trên bệnh nhân huyết khối do xơ vữa chưa được nghiên cứu. Tuy nhiên, bệnh nhân tham gia các thử nghiệm lâm sàng với clopidogrel được dùng đồng thời với các thuốc như lợi tiểu, chẹn thụ thể beta, ACEI (thuốc ức chế men chuyển), chẹn kênh canxi, thuốc hạ cholesterol, thuốc giãn mạch vành, thuốc điều trị đái tháo đường (bao gồm insulin), thuốc điều trị động kinh và tác nhân đối kháng với GPIIb/IIIa mà không có dấu hiệu bất lợi trên lâm sàng.

11. Tác dụng không mong muốn của thuốc

Các tác dụng không mong muốn được phát hiện trong các thử nghiệm lâm sàng hoặc qua các báo cáo được trình bày trong bảng dưới đây. Tần suất xuất hiện được quy định như sau: thường gặp ($\geq 1/100$ đến $< 1/10$), ít gặp ($\geq 1/1,000$ đến $< 1/100$), hiếm gặp ($\geq 1/10,000$ đến $< 1/1,000$), rất hiếm gặp ($< 1/10,000$), chưa rõ (không thể ước tính từ dữ liệu có sẵn).

Phân loại hệ thống cơ quan	Thường gặp	Ít gặp	Hiếm gặp	Rất hiếm gặp	Chưa rõ
Rối loạn máu và bạch huyết		Giảm tiểu cầu, giảm bạch cầu, tăng bạch cầu ái toan	Giảm bạch cầu trung tính, kể cả giảm bạch cầu trung tính nghiêm trọng	Ban xuất huyết giảm tiểu cầu huyết khối (TTP), thiếu máu bất sản, suy tủy, giảm bạch cầu hạt, giảm tiểu cầu nghiêm trọng, chảy máu mất phải, thiếu máu	
Rối loạn hệ miễn dịch				Bệnh huyết thanh, phản ứng phản vệ	Tăng mẫn cảm chéo với các thuốc thienopyridin (như ticlopidin, prasugrel)

Rối loạn tâm thần				Ảo giác, lú lẫn	
Rối loạn hệ thần kinh		Chảy máu nội sọ (đã ghi nhận một số trường hợp tử vong), đau đầu, rối loạn cảm giác, chóng mặt.		Rối loạn vị giác	
Rối loạn mắt		Chảy máu mắt (màng kết, con ngươi, võng mạc)			
Rối loạn tai và tai trong			Chóng mặt (vertigo)		
Rối loạn mạch	Tụ máu			Xuất huyết nghiêm trọng, xuất huyết do vết thương phẫu thuật, viêm mạch, hạ huyết áp	
Rối loạn hô hấp, ngực và trung thất	Chảy máu cam			Chảy máu đường hô hấp (ho ra máu, xuất huyết phổi), co thắt phế quản, viêm phổi kẽ, viêm phổi tăng eosin	
Rối loạn tiêu hóa	Xuất huyết tiêu hóa, tiêu chảy, đau bụng, khó tiêu	Loét dạ dày-tá tràng, viêm dạ dày, nôn, buồn nôn, đầy hơi, táo bón	Xuất huyết sau màng bụng	Tử vong do xuất huyết tiêu hóa và xuất huyết sau màng bụng, viêm tụy, viêm đại tràng (bao gồm viêm loét đại tràng, viêm đại tràng vi thể), viêm miệng.	
Viêm gan mật				Suy gan cấp, viêm gan, chức năng gan bất thường	
Rối loạn da và mô dưới da	Thâm tím	Phát ban, ngứa, xuất huyết da		Viêm da bong rộp (hoại tử thượng bì do nhiễm độc, hội chứng Steven-Johnson, hồng ban đa dạng, mụn mủ ngoại ban toàn thân cấp tính (AGEP)), phù mạch, hội chứng quá mẫn do thuốc, hội chứng phát ban do thuốc kèm tăng eosin và triệu chứng toàn thân (DRESS), ban đỏ hoặc tróc vảy, mày đay, chàm hóa, bệnh liken phẳng	

Rối loạn hệ sinh sản và tuyến vú			Chứng vú to ở nam giới		
Rối loạn cơ xương và mô liên kết				Tụ máu khớp, viêm khớp, đau cơ, đau khớp	
Rối loạn thận và tiết niệu		Tiểu ra máu		Viêm thận tiểu cầu, tăng creatin máu	
Rối loạn tổng thể và điều kiện tại vị trí sử dụng	Chảy máu ở chỗ tiêm				
Khác		Chảy máu kéo dài, giảm số lượng bạch cầu trung tính, giảm số lượng tiểu cầu			

12. Quá liều và cách xử trí

Triệu chứng: Quá liều clopidogrel có thể làm chảy máu kéo dài và dẫn tới các biến chứng mất máu.

Cách xử trí: Không có thuốc giải độc đặc hiệu, trong trường hợp cần thiết, có thể xem xét truyền tiểu cầu.

13. Đặc tính dược lực học

Phân loại dược lý: Chất ức chế kết tập tiểu cầu. Mã ATC: B01AC -04.

Clopidogrel là một tiền thuốc, một trong các chất chuyển hóa của nó là chất ức chế kết tập tiểu cầu. Clopidogrel được chuyển hóa qua CYP450 để tạo thành chất chuyển hóa có hoạt tính có tác dụng ức chế kết tập tiểu cầu. Chất chuyển hóa có hoạt tính của Clopidogrel ức chế chọn lọc việc gắn adenosin diphosphat (ADP) lên thụ thể P2Y₁₂ của nó trên tiểu cầu và dẫn tới hoạt hóa trung gian ADP của phức hợp glycoprotein GPIIb/IIIa, do đó ức chế kết tập tiểu cầu. Do liên kết không hồi phục, các tiểu cầu gắn clopidogrel sẽ bị tác động lên giai đoạn sau của đời sống tiểu cầu (khoảng 7-10 ngày) và chức năng tiểu cầu hồi phục bình thường với tỷ lệ không đổi. Sự kết tập tiểu cầu gây ra bởi các chất chủ vận khác ngoài ADP cũng bị ức chế bằng cách ngăn chặn sự khuếch đại hoạt hóa tiểu cầu bằng cách giải phóng ADP.

Vì chất chuyển hóa có hoạt tính được tạo thành bởi enzyme CYP450, một số trong đó có cấu trúc đa hình hoặc bị ức chế bởi các thuốc khác, không phải tất cả bệnh nhân đều có sự ức chế tiểu cầu đầy đủ.

Liều lặp lại 75 mg hàng ngày làm ức chế đáng kể ngưng tập tiểu cầu do ADP từ ngày đầu tiên; khả năng ức chế tăng từ từ và ổn định vào ngày 3 và ngày 7. Ở trạng thái ổn định, mức độ ức chế trung bình quan sát được với mức liều 75 mg/ngày là 40-60%. Kết tập tiểu cầu và thời gian chảy máu từ từ trở về giá trị bình thường, thường thường trong vòng 5 ngày sau khi ngừng điều trị.

14. Đặc tính dược động học

Hấp thu

Sau khi uống một liều và liều lặp lại 75 mg/ngày, clopidogrel được hấp thu nhanh chóng. Nồng độ clopidogrel trong huyết tương trung bình ở dạng không đổi (khoảng 2,2-2,5 ng/ml sau khi uống một liều 75 mg) đạt đỉnh 45 phút sau khi uống. Hấp thu tối thiểu 50%, dựa trên sự bài tiết các chất chuyển hóa của clopidogrel trong nước tiểu.

10/10/2019
C
CH

Phân bố

Clopidogrel và chất chuyển hóa chính (không có hoạt tính) liên kết có hồi phục với protein người (98% và 94% tương ứng) trong nghiên cứu *in vitro*. Liên kết không bão hòa trong một khoảng nồng độ rộng.

Chuyển hóa

Clopidogrel phần lớn chuyển hóa qua gan. Trong nghiên cứu *in vitro* và *in vivo* cho thấy clopidogrel chuyển hóa theo hai con đường chính: con đường thứ nhất được trung hòa bởi các esterase và dẫn tới sự thủy phân thành dẫn xuất acid carboxylic không có hoạt tính, con đường còn lại được trung hòa bởi các cytochrom P450. Clopidogrel đầu tiên được chuyển hóa thành chất chuyển hóa trung gian 2-oxo-clopidogrel. Sau đó, 2-oxo-clopidogrel chuyển hóa thành chất có hoạt tính, một dẫn xuất thiol của clopidogrel. Trong nghiên cứu *in vitro*, con đường chuyển hóa này qua trung gian CYP3A4, CYP2C19, CYP1A2 và CYP2B6. Chất chuyển hóa thiol hoạt tính được phân lập trong *in vitro*, liên kết nhanh và không hồi phục với các thụ thể trên tiểu cầu, do đó ức chế kết tập tiểu cầu.

Nồng độ đỉnh Cmax của chất chuyển hóa có hoạt tính cao gấp 2 lần sau khi dùng một liều nạp clopidogrel 300 mg và 4 ngày sau khi dùng liều duy trì 75 mg. Cmax đạt được từ 30-60 phút sau khi uống.

Thải trừ

Sau khi uống một liều clopidogrel có gắn huỳnh quang ^{14}C trên người, gần 50% thuốc được thải trừ trong nước tiểu và gần 46% thải trừ trong phân mỗi khoảng 120 giờ sau khi uống. Sau khi uống một liều 75 mg, clopidogrel có thời gian bán thải gần 6 giờ. Thời gian bán thải của chất chuyển hóa lưu thông chính (không có hoạt tính) khoảng 8 giờ sau khi dùng một liều và liều lặp lại.

Đối tượng đặc biệt

Dược động học của chất chuyển hóa có hoạt tính của clopidogrel chưa được nghiên cứu trên đối tượng đặc biệt.

Suy thận

Sau khi uống liều lặp lại 75 mg clopidogrel/ngày trên bệnh nhân suy thận nặng (độ thanh thải creatinin 5-15 ml/phút), sự ức chế kết tập tiểu cầu do ADP thấp hơn (25%) khi quan sát trên người khỏe mạnh, tuy nhiên, thời gian chảy máu tương tự như trên người khỏe mạnh uống 75 mg/ngày. Ngoài ra, clopidogrel dung nạp tốt ở tất cả đối tượng bệnh nhân.

Suy gan

Sau khi uống liều lặp lại 75 mg/ngày trong 10 ngày trên bệnh nhân suy gan nặng, sự ức chế kết tập tiểu cầu do ADP tương tự trên người khỏe mạnh. Thời gian chảy máu trung bình cũng tương tự giữa hai nhóm.

Chủng tộc

Sự phổ biến của allele CYP2C19 dẫn tới việc chuyển hóa qua CYP2C19 ở mức trung bình và thấp khác nhau tùy theo chủng tộc/dân tộc. Từ các tài liệu khoa học, dữ liệu hạn chế ở người châu Á có sẵn để đánh giá ý nghĩa lâm sàng của kiểu gen của CYP này đối với kết quả đầu ra trên lâm sàng.

15. Quy cách đóng gói

Hộp 2 vỉ x 10 viên.

Hộp 3 vỉ x 10 viên.

Hộp 5 vỉ x 10 viên.

Hộp 10 vỉ x 10 viên.

Chai 50 viên.

Chai 100 viên.

Chai 200 viên.

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

Hạn dùng: 36 tháng kể từ ngày sản xuất

Bảo quản: Bảo quản ở nhiệt độ dưới 30°C, tránh ánh sáng và độ ẩm.

Tiêu chuẩn: Tiêu chuẩn cơ sở

17. Tên, địa chỉ cơ sở sản xuất

CÔNG TY TNHH DƯỢC PHẨM USA - NIC (USA - NIC PHARMA)

Lô 11D đường C – KCN Tân Tạo – Q.Bình Tân – TP.HCM

ĐT: (028) 37.541.999 – Fax: (028) 37.543.999

Ngày 21 tháng 07 năm 2020

Phó Tổng Giám Đốc Chất Lượng



Ds. TRẦN MINH ANH

