



Để xa tầm tay trẻ em
Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng
Thuốc này chỉ dùng theo đơn thuốc

THÀNH PHẦN CÔNG THỨC THUỐC
(Cho 1 viên nén bao phim Dogrel SaVi)

Thành phần dược chất:
 Clopidogrel (dạng clopidogrel bisulfat) 75 mg

Thành phần tá dược:
 Celulose vi tinh thể 101, tinh bột ngô, silic dioxyd keo, crospovidon, povidon K30, talc, magnesi stearat, Opadry AMB red

DẠNG BÀO CHẾ: Viên nén bao phim

MÔ TẢ SẢN PHẨM: Viên nén tròn, bao phim màu nâu sáng, hai mặt khum, một mặt trơn, một mặt có số 75.

CHỈ ĐỊNH

Dự phòng bậc hai làm giảm nguy cơ tai biến tim mạch sau nhồi máu cơ tim, đột quy và bệnh lý động mạch ngoại biên.

Điều trị hội chứng mạch vành cấp (đau thắt ngực không ổn định, nhồi máu cơ tim không có ST chênh lên và nhồi máu cơ tim có ST chênh lên).

Điều trị hội chứng đau thắt ngực ổn định mạn tính: Clopidogrel được sử dụng thay thế aspirin ở người bệnh có đau thắt ngực ổn định mạn tính không thể dung nạp aspirin. Những người bệnh bị bệnh mạch vành có triệu chứng với nguy cơ cao dẫn tới biến cố tim mạch nên phối hợp aspirin với clopidogrel.

Các tình trạng xơ vữa động mạch và thiếu máu cơ tim khác:

Clopidogrel được khuyến cáo sử dụng như một thuốc chống kết tập tiểu cầu thay thế hoặc phối hợp với aspirin trong dự phòng huyết khối ở người bệnh sau phẫu thuật bắc cầu mạch vành sử dụng tĩnh mạch hiển ghép nối.

Phối hợp với aspirin để dự phòng tái hẹp mạch sau can thiệp mạch qua da và stent mạch vành.

Clopidogrel có thể được lựa chọn trong liệu pháp kháng tiểu cầu ở những người bệnh thay van tim nhân tạo mà không thể dùng aspirin hoặc dùng aspirin nhưng có biến chứng huyết khối.

LIỀU DÙNG, CÁCH DÙNG

Liều dùng

Người lớn

Sau nhồi máu cơ tim, đột quy và bệnh lý động mạch ngoại biên: 75 mg/ngày, uống 1 lần.

Hội chứng mạch vành cấp:

Đau thắt ngực không ổn định, nhồi máu cơ tim không có ST chênh lên: Nếu người bệnh được lựa chọn can thiệp mạch vành qua da, liều ban đầu 300 mg trước khi can thiệp ít nhất 2 giờ, sau đó 75 mg/ngày (phối hợp với 75 - 325 mg aspirin/ngày). Nếu người bệnh không thể dùng aspirin thì liều đầu tiên clopidogrel 300 - 600 mg trước can thiệp ít nhất 24 giờ, sau đó là 75 mg/ngày, kéo dài ít nhất 12 tháng.

Nhồi máu cơ tim có ST chênh lên: Liều duy trì 75 mg/ngày (phối hợp với 75 - 162 mg aspirin/ngày), thời gian điều trị < 28 ngày. Có thể dùng 1 liều đầu tiên 300 - 600 mg/ngày nếu người bệnh có chỉ định can thiệp mạch vành. Sau can thiệp mạch vành, người bệnh tiếp tục uống 75 mg/ngày, kéo dài ít nhất 12 tháng.

Đặt stent động mạch vành ở người bệnh không có nguy cơ cao chảy máu hoặc có vấn đề về dung nạp clopidogrel: Thời gian điều trị lý tưởng là 12 tháng sau đặt stent giải phóng thuốc chậm, liều điều trị hàng ngày. Thời gian điều trị tối thiểu 1 tháng nếu đặt stent kim loại trần, 3 tháng với đặt stent giải phóng sirolimus và 6 tháng nếu stent giải phóng paclitaxel. Nếu ngừng thuốc điều trị sớm có thể dẫn tới huyết khối trong stent và nhồi máu cơ tim (gây nhồi máu cơ tim và/hoặc tử vong).

Hiệu chỉnh liều ở những người bệnh suy thận, người già là không cần thiết.

Trẻ em

Chưa có thông tin về liều tối ưu cho trẻ em, các thông tin về liều ở trẻ em rất hạn chế, cần có các nghiên cứu tiếp tục. Nghiên cứu cho thấy trẻ < 24 tháng dùng 0,2 mg/kg/ngày, dùng 1 lần/ngày có hiệu quả tương đương như người lớn dùng liều thông thường. Đối với trẻ em > 2 tuổi, chưa có liều tối ưu được khuyến cáo, tuy nhiên không được dùng liều cao hơn của người lớn, có thể dùng liều ban đầu 1 mg/kg, sau đó hiệu chỉnh tùy theo đáp ứng.

Suy thận

Kinh nghiệm điều trị với clopidogrel ở người bệnh suy thận còn hạn chế. Vì vậy cần thận trọng khi sử dụng clopidogrel ở những người bệnh này.

Suy gan

Chưa có nhiều kinh nghiệm dùng clopidogrel ở những người có bệnh gan vừa là những người có thể có tạng bị chảy máu. Thận trọng khi dùng clopidogrel cho những người bệnh này.

Cách dùng

Dùng đường uống. Có thể uống thuốc trong hoặc ngoài bữa ăn.

Nếu quên thuốc, cần phải uống ngay khi nhớ ra, càng sớm càng tốt và tiếp tục lại lịch uống thuốc bình thường. Nếu nhớ ra liều dùng đã quên gần thời điểm liều kế tiếp thì bỏ qua liều đã quên và thực hiện theo đúng lịch uống liều kế tiếp. Không được uống hai liều tại một thời điểm.

CHỐNG CHỈ ĐỊNH

- Mẫn cảm với thuốc hoặc với bất kỳ thành phần nào của thuốc.
- Suy gan nặng.
- Đang có chảy máu bệnh lý như loét tiêu hoá, chảy máu nội sọ.

CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG KHI DÙNG THUỐC

- Ở những người bệnh bị nhồi máu cơ tim cấp tính, không nên bắt đầu điều trị với clopidogrel trong vài ngày đầu sau khi bị nhồi máu cơ tim.

- Giống như các thuốc kháng tiểu cầu khác, clopidogrel nên được dùng thận trọng với những người bệnh tăng nguy cơ chảy máu do chấn thương, phẫu thuật hoặc các tình trạng bệnh lý khác. Nếu một người bệnh chuẩn bị được phẫu thuật mà không muốn có ảnh hưởng kháng tiểu cầu, nên ngừng dùng clopidogrel 7 ngày trước khi phẫu thuật.

- Xuất huyết giảm tiểu cầu (trong vòng 2 tuần điều trị đầu tiên) đã xảy ra ở một số trường hợp dẫn tới tử vong, trong trường hợp xảy ra xuất huyết giảm tiểu cầu cần thay huyết tương cấp cứu.

- Ở những người bệnh có tiền sử cơn thiếu máu não thoáng qua hoặc đột quy, có nguy cơ tái phát cơn thiếu máu não cục bộ, nếu kết hợp điều trị dự phòng bằng aspirin phối hợp với clopidogrel tăng hiệu quả so với dùng clopidogrel đơn thuần nhưng làm tăng nguy cơ chảy máu lớn.

- Nguy cơ chảy máu đường tiêu hóa tăng khi sử dụng clopidogrel, do đó phải thận trọng khi dùng cho người bệnh có tổn thương ở đường tiêu hóa có xu hướng chảy máu như bị loét. Trong thời gian điều trị bằng clopidogrel cũng cần thận trọng nếu sử dụng các thuốc khác có nguy cơ gây loét đường tiêu hóa.

- Ở những người bệnh chuyển hóa kém qua CYP2C19 dùng clopidogrel ở liều khuyến cáo, sự chuyển hóa thành dạng có hoạt tính của clopidogrel ít hơn và tác dụng trên chức năng của tiểu cầu cũng thấp hơn. Do clopidogrel được chuyển hóa thành dạng có hoạt tính một phần bởi enzyme CYP2C19, nên khi sử dụng các loại thuốc ức chế hoạt động của enzym này sẽ dẫn đến làm giảm nồng độ của các chất chuyển hóa có hoạt tính của clopidogrel và làm giảm hiệu quả điều trị. Sử dụng đồng thời với thuốc ức chế CYP2C19 không được khuyến khích.

- Người bệnh cần được đánh giá về tiền sử dị ứng với thuốc có nhân thienopyridin (như clopidogrel, ticlopidin, prasugrel) vì đã có báo cáo về dị ứng chéo giữa các thuốc có nhân thienopyridin. Các thienopyridin có thể gây phản ứng dị ứng từ nhẹ đến nặng như phát ban, phù mạch, các phản ứng trên huyết mạch như giảm tiểu cầu và giảm bạch cầu trung tính. Người bệnh dị ứng với một thuốc chứa nhân thienopyridin từ trước có thể có nguy cơ cao phát triển phản ứng dị ứng, phản ứng trên huyết mạch tương tự hoặc phản ứng khác khi dùng thuốc chứa nhân thienopyridin khác. Vì vậy, cần theo dõi các dấu hiệu của quá mẫn trên người bệnh có tiền sử dị ứng với thienopyridin.

- Chưa có kinh nghiệm dùng clopidogrel ở những người bệnh suy thận. Do đó nên thận trọng khi dùng clopidogrel cho những người bệnh này.

- Chưa có nhiều kinh nghiệm dùng clopidogrel ở những người bệnh gan vừa là những người có thể có tạng bị chảy máu. Thận trọng khi dùng clopidogrel cho những người bệnh này.

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

Phụ nữ có thai

Các nghiên cứu quá trình sinh sản ở chuột và thỏ phát hiện không có dấu hiệu làm suy yếu khả năng sinh sản hoặc hư thai do clopidogrel. Tuy nhiên, chưa có các nghiên cứu đầy đủ và có kiểm soát trên phụ nữ mang thai. Do chưa có các dữ liệu, clopidogrel không được khuyến dùng trong thời gian mang thai.

Phụ nữ cho con bú

Các nghiên cứu ở chuột cho thấy clopidogrel và/hoặc các chất chuyển hoá của clopidogrel được bài tiết qua sữa. Chưa có thông tin cho biết clopidogrel có bài tiết qua sữa người hay không. Do đó cần cân nhắc việc ngừng cho con bú trong thời gian dùng clopidogrel hoặc ngừng clopidogrel tùy thuộc vào mức độ cần thiết phải dùng thuốc ở người mẹ đang cho con bú.

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

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

TƯƠNG TÁC, TƯƠNG Kỵ CỦA THUỐC

Tương tác của thuốc

- *Acid acetylsalicylic* (ASA, aspirin):

ASA không làm thay đổi khả năng ức chế ngưng tập tiểu cầu do ADP của clopidogrel, nhưng clopidogrel gia tăng hiệu quả của ASA trên sự ngưng tập tiểu cầu do collagen. Tuy nhiên, việc kết hợp 500 mg aspirin (ASA) 2 lần/ngày với clopidogrel 1 lần/ngày đã không làm tăng có ý nghĩa việc kéo dài thời gian chảy máu do dùng clopidogrel. Tương tác dược lực học giữa clopidogrel và ASA có thể xảy ra, làm tăng nguy cơ chảy máu. Do đó, cần thận trọng khi dùng phối hợp.

- *Warfarin*: Không nên dùng kết hợp clopidogrel với *warfarin* vì có thể làm tăng mức độ chảy máu.

- *Heparin*:

Trong một nghiên cứu lâm sàng ở những người khỏe mạnh, việc dùng kết hợp với clopidogrel đã cho thấy không cần thay đổi liều dùng của heparin hoặc thay đổi tác động của heparin trên sự đông máu. Việc dùng kết hợp với heparin không ảnh hưởng đến sự ngưng tập tiểu cầu do clopidogrel.

Tương tác dược lực học giữa clopidogrel và heparin là có thể xảy ra, làm tăng nguy cơ chảy máu. Do đó, cần thận trọng khi dùng phối hợp.

- *Thuốc tan huyết khối*:

Tính an toàn khi dùng phối hợp clopidogrel, rt-PA (activase recombinant tissue plasminogen activator) và heparin đã được đánh giá ở những người bệnh mới bị nhồi máu cơ tim. Tỷ lệ chảy máu có ý nghĩa trên lâm sàng quan sát được khi dùng rt-PA và heparin kết hợp ASA. Chưa có dữ liệu về tính an toàn của việc dùng phối hợp clopidogrel với các thuốc tan huyết khối (như *epifibatid*, *ticlopidin*, *tirofiban*), nên thận trọng khi dùng phối hợp. Ảnh hưởng của clopidogrel và các thuốc ức chế kết tập tiểu cầu khác có thể gia tăng, dẫn đến sự tăng nguy cơ chảy máu.

- *Thuốc chống đông đường uống*:

Sử dụng đồng thời clopidogrel với thuốc chống đông đường uống không được khuyến khích vì nó có thể tăng cường độ chảy máu. Tương tự như với các tác nhân kháng tiểu cầu, clopidogrel cần được sử dụng thận trọng ở người bệnh có nguy cơ chảy máu từ chấn thương, phẫu thuật hoặc sang thương bệnh lý khác và ở những người bệnh được điều trị với *aspirin*, *heparin*, chất ức chế *glycoprotein IIb/IIIa* hoặc thuốc *kháng viêm không steroid* (NSAID) bao gồm cả chất ức chế COX-2. Người bệnh cần theo dõi cẩn thận bất kỳ dấu hiệu chảy máu nào bao gồm chảy máu bị che khuất, đặc biệt là trong những tuần đầu của điều trị hoặc sau khi giải phẫu tim hoặc sau phẫu thuật.

- *Thuốc chống đông đường tiêm*:

Một tương tác dược lực học giữa clopidogrel và *heparin* có thể xảy ra, dẫn đến sự tăng nguy cơ chảy máu. Vì vậy, việc sử dụng đồng thời phải được tiến hành cẩn thận.

- *Chất ức chế glycoprotein IIb/IIIa*:

glycoprotein IIb/IIIa (như abciximab, xemilofiban, orbofiban và sibratfiban...)

- Các tác nhân chống tập kết tiểu cầu khác (như eptifibatid, ticlopidin, tirofiban,...):

Ảnh hưởng của clopidogrel và các thuốc ức chế kết tập tiểu cầu khác có thể gia tăng tác dụng, dẫn đến sự tăng nguy cơ chảy máu.

- Thuốc kháng viêm không steroid (NSAID):

Trong một nghiên cứu lâm sàng ở những người khoẻ mạnh, khi dùng kết hợp clopidogrel với naproxen có hiện tượng gia tăng xuất huyết dạ dày ẩn. Tuy nhiên, do không có nghiên cứu tương tác giữa clopidogrel với các NSAID khác, hiện nay không rõ sự kết hợp này có làm tăng nguy cơ chảy máu dạ dày ruột hay không. Do đó nên thận trọng khi dùng phối hợp clopidogrel với các NSAID.

- Kết hợp điều trị khác:

Do clopidogrel được chuyển hóa thành dạng có hoạt tính một phần bởi enzym CYP2C19, nên khi sử dụng các loại thuốc ức chế hoạt động của enzym này sẽ dẫn đến làm giảm nồng độ của các chất chuyển hóa có hoạt tính của clopidogrel và làm giảm hiệu quả điều trị. Sử dụng đồng thời với thuốc ức chế CYP2C19 không được khuyến khích.

Các loại thuốc ức chế CYP2C19 bao gồm omeprazol và esomeprazol, fluoxetine, fluvoxamin, moclobemid, voriconazol, fluconazol, ticlopidin, ciprofloxacin, cimetidin, carbamazepin, oxcarbazepin và chloramphenicol.

Một số nghiên cứu lâm sàng đã được tiến hành với clopidogrel và các thuốc dùng đồng thời khác để xem xét khả năng tương tác dược động học và dược động học.

- Các chất ức chế bơm proton:

Mặc dù các bằng chứng về sự ức chế enzym CYP2C19 có thay đổi trong nhóm các chất ức chế bơm proton, các nghiên cứu lâm sàng cho thấy có sự tương tác giữa clopidogrel với các chất tất cả các thuốc trong nhóm này. Vì vậy, sử dụng đồng thời clopidogrel với các thuốc ức chế bơm proton nên tránh, trừ khi thật cần thiết. Không có bằng chứng cho thấy các loại thuốc làm giảm acid dạ dày khác chẳng hạn như thuốc kháng thụ thể H₂ hoặc các thuốc kháng acid can thiệp vào hoạt động kháng tiểu cầu của clopidogrel.

Thuốc kháng acid dạ dày không làm thay đổi thời gian hấp thu của clopidogrel.

Dữ liệu từ các nghiên cứu với microsom gan người chỉ ra rằng chất chuyển hóa acid carboxylic của clopidogrel có thể ức chế hoạt động của enzym CYP2C9. Điều này có thể dẫn đến sự tăng nồng độ huyết tương của các thuốc như phenytoin, tolbutamid và NSAID là các thuốc được chuyển hóa bởi CYP2C9. Dữ liệu từ nghiên cứu CAPRIE (một nghiên cứu so sánh clopidogrel với aspirin) chỉ ra rằng tolbutamid và phenytoin có thể được dùng an toàn đồng thời với clopidogrel.

Ngoài các thông tin tương tác thuốc cụ thể được mô tả ở trên, các nghiên cứu tương tác của clopidogrel với một số thuốc thường dùng ở những người bệnh có huyết khối động mạch (atherothrombotic disease) đã không được thực hiện. Tuy nhiên, các người bệnh tham gia vào thử nghiệm lâm sàng khi dùng đồng thời clopidogrel với một loạt các thuốc bao gồm thuốc lợi tiểu, thuốc chẹn beta thực ức chế enzym chuyển, chất đối kháng calci, các chất làm giảm cholesterol, thuốc giãn mạch vành, các thuốc trị đái tháo đường (bao gồm cả insulin), thuốc chống động kinh và chất đối kháng GPIIb/IIIa nhưng không có bằng chứng về ý nghĩa tương tác lâm sàng bất lợi.

Dược động học của digoxin hoặc theophyllin không bị thay đổi khi kết hợp với clopidogrel.

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.

TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN CỦA THUỐC (ADR)

Chảy máu là ADR thường gặp nhất của clopidogrel, chảy máu có thể xảy ra ở bất kỳ vị trí nào. Nguy cơ chảy máu phụ thuộc nhiều yếu tố, bao gồm cả những thuốc dùng kèm có thể ảnh hưởng đến tình trạng đông máu và tính nhạy cảm của người bệnh.

Rất thường gặp, 3/100 < ADR < 10/100

Tiêu hóa: Rối loạn tiêu hóa có thể đến 27%, có thể gặp đau bụng, nôn, chán ăn, viêm dạ dày, táo bón.

Tim mạch: Đau ngực (8%), phù mạch (4%), tăng huyết áp (4%).

Hệ thần kinh trung ương: Đau đầu (3 - 8%), chóng mặt (2 - 6%), mệt mỏi (3%), đau mắt người (6%).

Da: Ngứa (4%), ban đỏ (3%).

Nội tiết và chuyển hóa: Tăng cholesterol máu (4%).

Tiết niệu: Nhiễm khuẩn tiết niệu (3%).

Huyết học: Chảy máu (chảy máu lớn 4%, chảy máu nhỏ 5%), ban đỏ (5%), chảy máu cam (3%).

Gan: Chức năng gan bất thường (< 3%).

Cơ và xương: Đau khớp (6%), đau lưng (6%).

Hô hấp: Khó thở (5%), viêm mũi (4%), viêm phế quản (4%), nhiễm trùng hô hấp trên (9%).

Hội chứng giả cúm (8%).

Thường gặp, 1/100 < ADR < 3/100

Tim mạch: Rung nhĩ, suy tim, nhịp nhanh, ngắt.

Thần kinh: Sốt, mất ngủ, chóng mặt, lo âu.

Da: Chàm.

Nội tiết và chuyển hóa: Tăng uric máu, gút

Tiêu hóa: Táo bón, chảy máu tiêu hóa, nôn.

Tiết niệu: Viêm bàng quang.

Huyết học: Thiếu máu, chảy máu.

Thần kinh cơ xương: Chuột rút, đau dây thần kinh, yếu cơ.

Mắt: Đục thủy tinh thể, viêm kết mạc.

Ít gặp, 1/1000 < ADR < 1/100

Các ADR này ít gặp nhưng trầm trọng, có thể đe dọa tính mạng: Suy gan cấp, mất bạch cầu hạt, dị ứng, phản vệ, phát ban, phù mạch, thiếu máu, tăng bilirubin máu, co thắt phế quản, hồng ban đa dạng nhiễm sắc, chảy máu màng phổi, viêm gan, viêm phổi kẽ, chảy máu nội sọ, hoại tử thiếu máu cục bộ, chảy máu nội nhãn, viêm tụy, hội chứng Stevens-Johnson, giảm tiểu cầu, xuất huyết giảm tiểu cầu, hoại tử da nhiễm độc, viêm mạch, giảm bạch cầu trung tính trầm trọng.

Hướng dẫn xử trí ADR

Theo dõi định kỳ các thông số các dấu hiệu thiếu máu, hemoglobin, hematocrit trong quá trình điều trị bằng clopidogrel.

Thay huyết tương cấp cứu trong trường hợp xuất huyết giảm tiểu cầu.

QUÁ LIỀU VÀ CÁCH XỬ TRÍ

Quá liều clopidogrel sau khi dùng có thể dẫn đến thời gian chảy máu kéo dài và biến chứng

của chảy máu.

Thực nghiệm trên động vật đã cho thấy các biểu hiện của quá liều. Các triệu chứng của quá liều clopidogrel là nôn, mệt lả, khó thở, chảy máu tiêu hóa. Thực nghiệm cho thấy một liều uống clopidogrel 1500 mg hoặc 2000 mg/kg đã gây tử vong cho chuột nhắt và chuột cống; liều 3000 mg/kg gây tử vong cho khỉ đầu chó.

Xử trí quá liều clopidogrel bằng truyền tiểu cầu để làm đối kháng tác dụng dược lý của clopidogrel.

ĐƯỢC LỰC HỌC

Nhóm dược lý: Thuốc ức chế kết tập tiểu cầu

Mã ATC: B01AC04

Cơ chế tác dụng

Clopidogrel là một dẫn chất thienopyridin có cấu trúc và tác dụng dược lý tương tự ticlopidin, là chất ức chế kết tập tiểu cầu. Clopidogrel là tiền chất với tác dụng ức chế kết tập tiểu cầu phụ thuộc vào chuyển hóa ở gan thành chất chuyển hóa thiol có hoạt tính.

Chuyển hóa sinh học xảy ra qua 2 bước: Clopidogrel bị oxy hóa ban đầu thành chất chuyển hóa trung gian là 2-oxo-clopidogrel, sau đó chuyển hóa tiếp thành chất chuyển hóa thiol có hoạt tính. Con đường chuyển hóa liên quan đến một số isoenzym cytochrom P₄₅₀ (ví dụ như CYP3A4, CYP2C19, CYP1A2, CYP2B6).

Clopidogrel là một chất ức chế thụ thể adenosin diphosphat (ADP receptor), chất chuyển hóa có hoạt tính của clopidogrel gắn chọn lọc và không cạnh tranh với ái lực thấp vào vị trí P2Y₁₂ của thụ thể ADP trên bề mặt tiểu cầu, do đó sẽ ức chế sự gắn của ADP vào thụ thể và dẫn tới ức chế hoạt hóa phức hợp glycoprotein GPIIb/IIIa tiểu cầu, phức hợp này cần thiết để gắn fibrinogen-tiểu cầu làm ức chế kết tập tiểu cầu. Clopidogrel còn ức chế giải phóng hạt đặc (chứa ADP, calci và serotonin) tiểu cầu qua trung gian ADP và hạt alpha (chứa fibrinogen và thrombospondin), các hạt này chứa các chất có tác dụng tăng cường ngưng tập tiểu cầu. Tiểu cầu tiếp xúc với clopidogrel duy trì ảnh hưởng đến hết đời sống của tiểu cầu (7 - 10 ngày). Không giống như aspirin, clopidogrel và ticlopidin ức chế ngưng tập tiểu cầu không bất hoạt cyclooxygenase để ngăn chặn tổng hợp prostaglandin và thromboxan A.

Clopidogrel có hiệu quả hơn aspirin để làm giảm nguy cơ các tai biến tim mạch và có độ an toàn tương tự. Clopidogrel an toàn hơn ticlopidin và có thể dùng 1 lần/ngày (trong khi ticlopidin dùng 2 lần/ngày) nên nhiều nhà lâm sàng ưu tiên dùng clopidogrel hơn ticlopidin.

Khi uống liều hàng ngày clopidogrel 75 mg, tác dụng ức chế ngưng tập tiểu cầu xuất hiện trong ngày điều trị đầu tiên và đạt được ức chế 40 - 60% ở mức độ ổn định khoảng 3 - 7 ngày. Sau khi ngừng thuốc, sự ngưng tập tiểu cầu và thời gian chảy máu trở về mức ban đầu trong vòng 5 ngày.

ĐƯỢC ĐỘNG HỌC

Sau khi dùng đường uống liều lặp lại 75 mg/ngày, clopidogrel nhanh chóng được hấp thu. Tuy nhiên nồng độ trong huyết tương của clopidogrel là rất thấp và dưới giới hạn định lượng (0,00025 mg/l) 2 giờ sau khi dùng thuốc. Hấp thu tối thiểu là 50%, dựa trên sự bài tiết qua nước tiểu của chất chuyển hoá clopidogrel. Clopidogrel được chuyển hoá chủ yếu tại gan và chất chuyển hoá chủ yếu, dạng không hoạt động, là dẫn xuất acid carboxylic; dẫn xuất này chiếm 85% thành phần thuốc lưu thông trong huyết tương. Chất chuyển hoá này đạt nồng độ đỉnh trong huyết tương (xấp xỉ 3 mg/l khi dùng liều lặp lại 75 mg bằng đường uống) khoảng 1 giờ sau khi dùng thuốc. Clopidogrel là một tiền chất. Chất chuyển hoá hoạt động, là dẫn xuất thiol, được hình thành bởi sự oxy-hoá clopidogrel thành 2-oxo-clopidogrel và sự thủy phân kế tiếp. Bước oxy-hoá được điều hoà chủ yếu bởi cytochrom P₄₅₀ isoenzym 2B6 và 3A4 và ở mức độ thấp hơn bởi 1A1, 1A2 và 2C19. Chất chuyển hoá thiol hoạt động đã được phân ly trong phòng thí nghiệm, gắn kết nhanh chóng và không hồi phục với các thụ thể tiểu cầu, do đó chống kết tập tiểu cầu. Chất chuyển hoá này không phát hiện được trong huyết tương. Dược động học của chất chuyển hoá lưu hành chính thì biến đổi tuyến tính theo liều lượng từ 50 mg đến 150 mg clopidogrel (nồng độ trong huyết tương gia tăng tỷ lệ với liều).

Clopidogrel và chất chuyển hoá lưu hành chính gắn kết thuận nghịch trong phòng thí nghiệm với protein huyết tương người (98% với clopidogrel và 94% với chất chuyển hoá). Khi dùng clopidogrel có đánh dấu ¹⁴C ở người, có khoảng 50% được thải trừ qua nước tiểu và gần 46% thải trừ qua phân trong khoảng 120 giờ sau khi dùng thuốc. Thời gian bán thải của chất chuyển hoá lưu hành chính là 8 giờ sau khi dùng liều duy nhất và dùng liều lặp lại. Sau khi dùng liều lặp lại 75 mg clopidogrel mỗi ngày, nồng độ trong huyết tương của chất chuyển hoá lưu hành chính thấp hơn ở những người bệnh bệnh thận nặng (độ thanh thải creatinin từ 5 - 15 ml/phút) so với những người bệnh bệnh thận nhẹ (độ thanh thải creatinin từ 30 - 60 ml/phút) và so với những người khoẻ mạnh trong các nghiên cứu khác. Mặc dù sự ức chế ngưng tập tiểu cầu do ADP thấp hơn (25%) so với những người khoẻ mạnh, sự kéo dài thời gian chảy máu cũng tương đương với người khoẻ mạnh dùng 75mg clopidogrel mỗi ngày. Thêm vào đó, sự dung nạp thuốc thì tốt ở tất cả người bệnh.

Được động học và dược lực học của clopidogrel đã được đánh giá ở đơn liều và đa liều nghiên cứu ở cả những người khoẻ mạnh và người bệnh xơ gan (Child-Pugh nhóm A hoặc B). Liều hàng ngày 75 mg clopidogrel trong 10 ngày là an toàn và dung nạp tốt. Nồng độ đỉnh (C_{max}) của clopidogrel cho cả đơn liều và trạng thái ổn định ở người bệnh xơ gan cao hơn vài lần so với những người bình thường. Tuy nhiên nồng độ trong huyết tương của chất chuyển hoá lưu hành chính cũng như tác dụng của clopidogrel trên sự ngưng tập tiểu cầu do ADP và thời gian chảy máu là tương đương nhau giữa các nhóm.

Được động học và dược lực học của clopidogrel đã được đánh giá ở đơn liều và đa liều nghiên cứu ở cả những người khoẻ mạnh và người bệnh xơ gan (Child-Pugh nhóm A hoặc B). Liều hàng ngày 75 mg clopidogrel trong 10 ngày là an toàn và dung nạp tốt. Nồng độ đỉnh (C_{max}) của clopidogrel cho cả đơn liều và trạng thái ổn định ở người bệnh xơ gan cao hơn vài lần so với những người bình thường. Tuy nhiên nồng độ trong huyết tương của chất chuyển hoá lưu hành chính cũng như tác dụng của clopidogrel trên sự ngưng tập tiểu cầu do ADP và thời gian chảy máu là tương đương nhau giữa các nhóm.

Được động học và dược lực học của clopidogrel đã được đánh giá ở đơn liều và đa liều nghiên cứu ở cả những người khoẻ mạnh và người bệnh xơ gan (Child-Pugh nhóm A hoặc B). Liều hàng ngày 75 mg clopidogrel trong 10 ngày là an toàn và dung nạp tốt. Nồng độ đỉnh (C_{max}) của clopidogrel cho cả đơn liều và trạng thái ổn định ở người bệnh xơ gan cao hơn vài lần so với những người bình thường. Tuy nhiên nồng độ trong huyết tương của chất chuyển hoá lưu hành chính cũng như tác dụng của clopidogrel trên sự ngưng tập tiểu cầu do ADP và thời gian chảy máu là tương đương nhau giữa các nhóm.

QUY CÁCH ĐÓNG GÓI: Hộp 3 vỉ x 10 viên.

ĐIỀU KIỆN BẢO QUẢN: Nơi khô, nhiệt độ không quá 30 °C. Tránh ánh sáng.

HẠN DÙNG: 36 tháng kể từ ngày sản xuất.

TIÊU CHUẨN CHẤT LƯỢNG: USP

Cơ sở sản xuất



TRÁCH NHIỆM TRON VEN

CÔNG TY CỔ PHẦN DƯỢC PHẨM SAVI (SaviPharm J.S.C)

Lô Z.01-02-03a Khu Công nghiệp trong Khu Chế xuất Tân Thuận,

Phường Tân Thuận Đông, Quận 7, Thành phố Hồ Chí Minh.

Điện thoại: (84.28) 37700142-143-144 - Fax: (84.28) 37700145