



heparin đã được đánh giá trên bệnh nhân nhồi máu cơ tim cấp. Xuất độ chảy máu có ý nghĩa lâm sàng tương tự như đã thấy khi dùng chung thuốc tan huyết khối và heparin với ASA (xem mục Tác dụng không mong muốn).

- **Thuốc kháng viêm không-steroid:** trong một nghiên cứu lâm sàng được thực hiện trên người tình nguyện khỏe mạnh, việc sử dụng đồng thời clopidogrel và naproxen làm tăng chảy máu ẩn ở đường tiêu hóa. Tuy nhiên, vì không có các nghiên cứu tương tác với các KVKs khác, nên hiện nay không rõ liệu có sự gia tăng nguy cơ xuất huyết tiêu hóa với tất cả các KVKs hay không. Do vậy, nên thận trọng khi dùng chung thuốc KVKs, kể cả thuốc ức chế Cox-2, và clopidogrel (xem mục Lưu ý đặc biệt và thận trọng khi dùng).

- **Các loại thuốc uống khác:** Vì clopidogrel được CYP2C19 chuyển hóa một phần thành chất chuyển hóa có hoạt tính, việc sử dụng những được phẩm ức chế hoạt tính của enzym này dự kiến sẽ làm giảm bd chất chuyển hóa có hoạt tính của clopidogrel. Ý nghĩa lâm sàng của sự tương tác này chưa được biết chắc. Để phòng xa, không nên sử dụng đồng thời với các được phẩm ức chế CYP2C19 (xem mục Lưu ý đặc biệt và thận trọng khi dùng và mục Dược động học). Các thuốc ức chế CYP2C19 gồm có: omeprazole và esomeprazole, fluvoxamin, fluoxetine, moclobemide, voriconazole, fluconazole, ticlopidin, ciprofloxacin, cimetidin, carbamazepin, oxacarbazepin và chloramphenicol.

- **Thuốc thuốc ức chế bơm proton (PPI):** Trong một nghiên cứu lâm sàng đối chéo, clopidogrel (liều tải 300mg, tiếp theo là 75mg/ngày) dùng đơn độc hoặc phối hợp với omeprazole (80mg dùng cùng lúc với clopidogrel) được sử dụng trong 5 ngày. Mức phơi nhiễm với chất chuyển hóa có hoạt tính của clopidogrel giảm 45% (Ngày 1) và 40% (Ngày 5) khi clopidogrel và omeprazole được dùng chung với nhau. Sự ức chế kết tập tiểu cầu (IPA) trung bình với 5µM ADP giảm 39% (24 giờ) và 21% (Ngày 5) khi clopidogrel và omeprazole được dùng chung với nhau. Một nghiên cứu khác cho thấy clopidogrel và omeprazole uống cách nhau 12 giờ không ngăn cản được sự tương tác của chúng, có khả năng được chi phối bởi tác dụng ức chế của omeprazole trên CYP2C19. Esomeprazole được dự kiến là có một sự tương tác tương tự với clopidogrel.

Các số liệu không nhất quán về ý nghĩa lâm sàng của tương tác dược động học (PK)/dược động học (PD) này về mặt biến cố tim mạch quan trọng đã được báo cáo trong các nghiên cứu quan sát lẫn nghiên cứu nghiên cứu lâm sàng. Để phòng xa, không nên sử dụng đồng thời với omeprazole hoặc esomeprazole (xem mục Lưu ý đặc biệt và thận trọng khi dùng). Hiện không có dữ liệu dứt khoát về tương tác dược lực học của clopidogrel và các PPI khác.

Không có bằng chứng cho thấy các được phẩm khác gây giảm acid dạ dày như thuốc chẹn H2 (trừ cimetidin vốn là một chất ức chế CYP2C19) hoặc các thuốc kháng acid cản trở hoạt tính kháng tiểu cầu của clopidogrel.

- **Các thuốc khác:** Một số nghiên cứu lâm sàng khác đã được thực hiện với clopidogrel và những thuốc khác được dùng đồng thời để thăm dò tiềm năng tương tác dược lực học và dược động học. Không thấy tương tác dược lực học có ý nghĩa lâm sàng nào khi clopidogrel được dùng đồng thời với atenolol, nifedipin, hoặc atenolol cộng với nifedipin. Hơn nữa, hoạt tính dược lực học của clopidogrel không bị ảnh hưởng có ý nghĩa khi dùng chung với phenobarbital hoặc estrogen. Dược động học của digoxin hoặc theophyllin không bị thay đổi khi dùng đồng thời với clopidogrel. Thuốc kháng acid không làm thay đổi mức độ hấp thu clopidogrel. Số liệu từ các nghiên cứu với microsome gan người cho thấy chất chuyển hóa acid carboxylic của clopidogrel có thể ức chế hoạt tính của cytochrome P450 2C9. Điều này có tiềm năng dẫn đến tăng nồng độ trong huyết tương của các thuốc như phenytoin và tolbutamide và thuốc KVKs, vốn được chuyển hóa bởi cytochrome P450 2C9. Số liệu từ nghiên cứu CAPRIE cho thấy có thể sử dụng phenytoin và tolbutamide đồng thời với clopidogrel một cách an toàn. Ngoài những thông tin tương tác thuốc đặc hiệu được mô tả trên đây, chưa có các nghiên cứu tương tác với clopidogrel và một số được phẩm thường được dùng trên bệnh nhân có bệnh xơ vữa mạch máu chưa được thực hiện. Tuy vậy, bệnh nhân trong các thử nghiệm lâm sàng với clopidogrel còn sử dụng đồng thời nhiều thuốc khác nhau bao gồm thuốc lợi tiểu, thuốc chẹn beta, thuốc ức chế men chuyển, thuốc đối kháng calci, thuốc hạ cholesterol, thuốc giãn mạch vành, thuốc chống tiểu đường (kể cả insulin), thuốc chống đông kinh, và thuốc đối kháng GPIIb/IIIa mà không thấy bằng chứng tương tác bất lợi có ý nghĩa lâm sàng.

MANG THAI VÀ CHO CON BÚ:

- Vì không có dữ liệu lâm sàng về phơi nhiễm với clopidogrel trong thai kỳ, để phòng xa tốt nhất không nên dùng clopidogrel trong thai kỳ.
- Các nghiên cứu trên động vật không cho thấy ảnh hưởng nguy hại trực tiếp hoặc gián tiếp đối với thai kỳ, sự phát triển phôi/thai, quá trình sinh đẻ hoặc sự phát triển sau sinh.
- Không rõ liệu clopidogrel có được có được bài tiết trong sữa mẹ không. Các nghiên cứu trên động vật cho thấy clopidogrel được bài tiết trong sữa mẹ. Để phòng xa, không nên tiếp tục cho con bú mẹ trong thời gian điều trị với Clopidogrel Teva

ẢNH HƯỞNG TRÊN KHẢ NĂNG LÁI XE VÀ SỬ DỤNG MÁY MÓC:

- Clopidogrel không có hoặc chỉ có ảnh hưởng không đáng kể trên khả năng lái xe và sử dụng máy.

TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN:

- Độ an toàn của clopidogrel đã được đánh giá ở hơn 42.000 bệnh nhân tham gia vào các thử nghiệm lâm sàng, bao gồm hơn 9.000 bệnh nhân được điều trị trong 1 năm hoặc lâu hơn. Các phản ứng phụ có ý nghĩa lâm sàng được nhận thấy trong các nghiên cứu CAPRIE, CURE, CLARITY và COMMIT được mô tả dưới đây. Nói chung, clopidogrel 75mg/ngày tỏ ra tương tự như ASA 325mg/ngày trong CAPRIE, bất kể tuổi, giới và chủng tộc. Ngoài kinh nghiệm nghiên cứu lâm sàng, các phản ứng phụ còn được báo cáo tự phát.
- Chảy máu là phản ứng thường được báo cáo nhất trong nghiên cứu lâm sàng cũng như trong kinh nghiệm hậu mại, nhất là trong tháng đầu điều trị.
- Trong nghiên cứu CAPRIE, trên bệnh nhân được điều trị với clopidogrel hoặc ASA, xuất độ tổng thể của chảy máu là 9,3%. Xuất độ các trường hợp nặng là 1,4% với clopidogrel và 1,6% với ASA.
- Trong nghiên cứu CURE, tỉ lệ các biến cố xuất huyết quan trọng với clopidogrel + ASA có tính chất phụ thuộc liều lượng ASA (< 100mg: 2,6%; 100-200mg: 3,5%; > 200mg: 4,9%) giống như tỉ lệ biến cố xuất huyết quan trọng với giả được + ASA (< 100mg: 2,5%; 100-200mg: 2,3%; >200mg: 4,0%). Nguy cơ chảy máu (đe dọa tính mạng, quan trọng, thứ yếu, xuất huyết khác) giảm trong quá trình nghiên cứu: 0-1 tháng (clopidogrel: 9,6%; giả được: 6,6%), 1-3 tháng (clopidogrel: 4,5%; giả được: 2,3%), 3-6 tháng (clopidogrel: 3,8%; giả được: 1,6%), 6-9 tháng (clopidogrel: 3,2%; giả được: 1,5%), 9-12 tháng (clopidogrel: 1,9%; giả được: 1,0%). Không tăng thêm xuất huyết quan trọng với clopidogrel + ASA trong 7 ngày sau mổ bắc cầu động mạch vành ở bệnh nhân ngưng điều trị hơn 5 ngày trước mổ bắc cầu (4,4% với clopidogrel + ASA so với 5,3% với giả được + ASA). Trên bệnh nhân còn điều trị trong vòng 5 ngày trước mổ bắc cầu động mạch vành, tỉ lệ biến cố là 9,6% với clopidogrel + ASA, và 6,3% với giả được + ASA.
- Trong nghiên cứu CLARITY, có sự gia tăng xuất huyết nói chung ở nhóm clopidogrel + ASA (17,4%) so với nhóm giả được + ASA (12,9%). Xuất độ xuất huyết quan trọng tương tự nhau giữa hai nhóm (1,3% ở nhóm clopidogrel + ASA so với 1,1% ở nhóm giả được + ASA). Kết quả này nhất quán trong các phân nhóm bệnh nhân được qui định theo các đặc trưng ban đầu, và loại trị liệu tan huyết hoặc heparin được dùng.
- Trong nghiên cứu COMMIT, tỉ lệ toàn bộ của xuất huyết quan trọng ngoài não hoặc xuất huyết não là thấp và tương tự nhau ở hai nhóm (0,6% ở nhóm clopidogrel + ASA so với 0,5% ở nhóm giả được + ASA)

Thucan
15/11/12