

# CoPlavix

75mg/75mg

Film-coated tablet

## NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

CoPlavix 75 mg/75 mg film-coated tablets

## QUALITATIVE AND QUANTITATIVE COMPOSITION

Each film-coated tablet contains 75 mg of clopidogrel (as hydrogen sulphate) and 75 mg of acetylsalicylic acid (ASA).

Excipients:

CoPlavix 75 mg/75 mg: each film-coated tablet contains 7 mg of lactose and 3.3 mg of hydrogenated castor oil.

For a full list of excipients, see “*List of excipients*”

## PHARMACEUTICAL FORM

Film-coated tablet (tablet).

*CoPlavix 75 mg/75 mg*: Yellow, oval, slightly biconvex, engraved with «C75» on one side and «A75» on the other side.

## CLINICAL PARTICULARS

### Therapeutic indications

CoPlavix is indicated for the secondary prevention of atherothrombotic events in adult patients already taking both clopidogrel and acetylsalicylic acid (ASA). CoPlavix is a fixed-dose combination medicinal product for continuation of therapy in:

- Non-ST segment elevation acute coronary syndrome (unstable angina or non-Q-wave myocardial infarction)
- ST segment elevation acute myocardial infarction (STEMI) in patients undergoing PCI (including patients undergoing a stent replacement) or medically treated patients eligible for thrombolytic/fibrinolytic therapy
- patients suffering from acute coronary syndrome and undergoing a stent placement following percutaneous coronary intervention (PCI)

CoPlavix (Clopidogrel plus ASA fixed combination) is indicated in adults for the prevention of atherothrombotic and thromboembolic events in:

### Atrial Fibrillation

In patients with atrial fibrillation (AF) at increased risk of vascular events who can take vitamin K antagonist (VKA) therapy, VKA has been shown to be associated with a better clinical benefit than acetylsalicylic acid (ASA) alone or the combination of clopidogrel and ASA for the reduction of stroke.

In patients with atrial fibrillation who have at least one risk factor for vascular events and who cannot take VKA therapy (e.g., specific risk of bleeding, physician assessment that patient is unable to comply with INR (international normalised ratio) monitoring or that VKA use is inappropriate), CoPlavix (clopidogrel plus ASA) is indicated for the prevention of atherothrombotic and thromboembolic events, including stroke. Clopidogrel in combination with ASA has been shown to reduce the rate of the combined endpoint of stroke, myocardial infarction (MI), non-CNS systemic embolism, or vascular death, largely through a reduction in stroke (see "*Pharmacological properties, Pharmacodynamic properties, Clinical Efficacy/Clinical Studies*").

For further information please refer to section "*Pharmacodynamic properties*"

## **Posology and method of administration**

### ***Posology***

- Adults and elderly

CoPlavix should be given as a single daily dose.

CoPlavix is used following an initial loading dose of 300 mg clopidogrel in combination with aspirin in patients with acute coronary syndrome:

- *In patients with non-ST segment elevation acute coronary syndrome (unstable angina or non-Q-wave myocardial infarction):* Treatment should be initiated with a single 300 mg loading dose of clopidogrel plus the appropriate dose of aspirin. Four (4) tablets of CoPlavix (clopidogrel 75 mg / aspirin 75 mg) can alternatively be given if the aspirin dosing is deemed appropriate. Long term daily treatment should be continued with one CoPlavix tablet (75 mg/75 mg) once daily taken with adequate water. The optimal duration of treatment has not been formally established. Clinical trial data support use up to 12 months, and the maximum benefit was seen at 3 months (see "*Pharmacodynamic properties*"). If the use of CoPlavix is discontinued, patients may benefit with continuation of one antiplatelet medicinal product.
- *In patients with ST segment elevation acute myocardial infarction:* Treatment should be initiated with or without a 300 mg loading dose of clopidogrel in combination with aspirin and with or without thrombolytics.
  - For medically treated patients, Co-Plavix therapy should be started as early as possible after symptoms start and continued for at least four weeks. The benefit of the combination of clopidogrel with ASA beyond four weeks has not been studied in this setting (see "*Pharmacodynamic properties*").
  - When PCI is intended, Co-Plavix treatment should be started as early as possible after symptoms start and continued up to 12 months (see "*Pharmacodynamic properties*").

Daily treatment should continue with one CoPlavix tablet (75 mg/75 mg) once daily taken with adequate water.

Atrial Fibrillation: Clopidogrel plus ASA should be given as a single daily 75 mg/75 mg (see "*Pharmacological properties, Pharmacodynamic properties, Clinical Efficacy/Clinical Studies*").

No dosage adjustment is necessary in for maintenance therapy in elderly patients.

If a dose is missed:

- Within less than 12 hours after regular scheduled time: patients should take the dose immediately and then take the next dose at the regular scheduled time.
- For more than 12 hours: patients should take the next dose at the regular scheduled time and should not double the dose.

- Pharmacogenetics

CYP2C19 poor metaboliser status is associated with diminished antiplatelet response to clopidogrel. A higher dose regimen (600-mg loading dose followed by 150 mg once daily) in poor metabolisers increases antiplatelet response (see "*Pharmacokinetics, Pharmacogenetics*"). Consider the use of higher clopidogrel doses in patients who are poor CYP2C19 metabolisers. An appropriate dose regimen for this patient population has not been established in clinical outcome trials.

- Paediatric population

The safety and efficacy of CoPlavix in children and adolescents under 18 years old have not been established. CoPlavix is not recommended in this population.

- Renal impairment

CoPlavix must not be used in patients with severe renal impairment (see "*Contraindications*"). Therapeutic experience is limited in patients with mild to moderate renal impairment (see "*Special warnings and precautions for use*"). Therefore CoPlavix should be used with caution in these patients.

- Hepatic impairment

CoPlavix must not be used in patients with severe hepatic impairment (see "*Contraindications*"). Therapeutic experience is limited in patients with moderate hepatic disease who may have bleeding diatheses (see "*Special warnings and precautions for use*"). Therefore CoPlavix should be used with caution in these patients.

### **Method of administration**

For oral use.

It may be given with or without food.

### **Contraindications**

Due to the presence of both components of the medicinal product, CoPlavix is contraindicated in case of:

- Hypersensitivity to the active substances or to any of the excipients.
- Severe hepatic impairment.
- Active pathological bleeding such as peptic ulcer or intracranial haemorrhage.

In addition, due to the presence of ASA, its use is also contraindicated in:

- Hypersensitivity to non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) and syndrome of asthma, rhinitis, and nasal polyps. Patients with pre-existing mastocytosis, in whom the use of acetylsalicylic acid may induce severe hypersensitivity reactions (including circulatory shock with flushing, hypotension, tachycardia and vomiting).
- Severe renal impairment (CrCl < 30 ml/min).
- Third trimester of pregnancy (see "*Fertility, pregnancy and lactation*").

## **Special warnings and precautions for use**

- Bleeding and haematological disorders

Due to the risk of bleeding and haematological adverse reactions, blood cell count determination and/or other appropriate testing should be promptly considered whenever clinical symptoms suggestive of bleeding arise during the course of treatment (see “*Undesirable effects*”).

As a dual antiplatelet agent, CoPlavix should be used with caution in patients who may be at risk of increased bleeding from trauma, surgery or other pathological conditions and in patients receiving treatment with other NSAIDs including Cox-2 inhibitors, heparin, glycoprotein IIb/IIIa inhibitors, selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs), or CYP2C19 strong inducers, or thrombolytics. Due to the increased risk of hemorrhage, triple antiplatelet therapy (clopidogrel + aspirin + dipyridamole) for stroke secondary prevention is not recommended in patients with acute non-cardioembolic ischemic stroke or TIA (see “*Interaction with other medicinal products and other forms of interaction*”). Patients should be followed carefully for any signs of bleeding including occult bleeding, especially during the first weeks of treatment and/or after invasive cardiac procedures or surgery. The concomitant administration of CoPlavix with oral anticoagulants is not recommended since it may increase the intensity of bleeding (see “*Interaction with other medicinal products and other forms of interaction*”).

Patients should inform physicians and dentists that they are taking CoPlavix before any surgery is scheduled and before any new medicinal product is taken. Where elective surgery is being considered, the need for dual antiplatelet therapy should be reviewed and consideration given to the use of a single antiplatelet agent. If a patient is to undergo elective surgery and an antiplatelet effect is not desired, clopidogrel should be discontinued 5 to 7 days prior to surgery.

CoPlavix prolongs bleeding time and should be used with caution in patients who have lesions with a propensity to bleed (particularly gastrointestinal and intraocular).

Patients should also be told that it might take longer than usual to stop bleeding when they take CoPlavix, and that they should report any unusual bleeding (site or duration) to their physician.

- Thrombotic Thrombocytopenic Purpura (TTP)

Thrombotic Thrombocytopenic Purpura (TTP) has been reported very rarely following the use of clopidogrel, sometimes after a short exposure. It is characterised by thrombocytopenia and microangiopathic haemolytic anaemia associated with either neurological findings, renal dysfunction or fever. TTP is a potentially fatal condition requiring prompt treatment including plasmapheresis (plasma exchange).

- Acquired haemophilia

Acquired haemophilia has been reported following use of clopidogrel. In cases of confirmed isolated activated Partial Thromboplastin Time (aPTT) prolongation with or without bleeding, acquired haemophilia should be considered. Patients with a confirmed diagnosis of acquired haemophilia should be managed and treated by specialists, and clopidogrel should be discontinued.

- Recent transient ischaemic attack or stroke

In patients with recent transient ischaemic attack or stroke who are at high risk of recurrent ischaemic events, the combination of ASA and clopidogrel has been shown to increase major bleeding. Therefore, such addition should be undertaken with caution outside of clinical situations where the combination has proven to be beneficial.

- Cytochrome P450 2C19 (CYP2C19)

*Pharmacogenetics*: In patients who are CYP2C19 poor metabolizers clopidogrel at recommended doses forms less of the active metabolite of clopidogrel and has a smaller effect on platelet function. Poor metabolisers with acute coronary syndrome or undergoing percutaneous coronary intervention treated with clopidogrel at recommended doses may exhibit higher cardiovascular event rates than do patients with normal CYP2C19 function (see "*Pharmacokinetics properties, Pharmacogenetics*").

Use of drugs that induce the activity of CYP2C19 would be expected to result in increased drug levels of the active metabolite of clopidogrel and might potentiate the bleeding risk. As a precaution, concomitant use of strong CYP2C19 inducers should be discouraged (see *Interaction with other medicinal products and other forms of interaction*).

Tests are available to identify a patient's CYP2C19 genotype; these tests can be used as an aid in determining therapeutic strategy. Consider the use of higher clopidogrel doses in patients who are known CYP2C19 poor metabolisers (see "*Posology and method of administration, Pharmacogenetics*").

- Cross-reactivity among thienopyridines

Patients should be evaluated for history of hypersensitivity to another thienopyridine (such as ticlopidine, prasugrel) since cross-reactivity among thienopyridines has been reported (see "*Undesirable effects*"). Thienopyridines may cause mild to severe allergic reactions such as rash, angioedema, or haematological reactions such as thrombocytopenia and neutropenia. Patients who had developed a previous allergic reaction and/or haematological reaction to one thienopyridine may have an increased risk of developing the same or another reaction to another thienopyridine. Monitoring for cross-reactivity is advised.

- Renal impairment

CoPlavix must not be used in patients with severe renal impairment (see "*Contraindications*"). Experience is limited in patients with mild to moderate renal impairment. Therefore, CoPlavix should be used with caution in this population.

- Hepatic impairment

CoPlavix must not be used in patients with severe hepatic impairment (see "*Contraindications*"). Experience is limited in patients with moderate hepatic disease who may have bleeding diatheses. CoPlavix should therefore be used with caution in this population.

- Caution required due to ASA

- In patients with a history of asthma or allergic disorders since they are at increased risk of hypersensitivity reactions
- In patients with gout since low doses of ASA increase urate concentrations.
- In children under 18 years of age, there is a possible association between ASA and Reye's syndrome. Reye's syndrome is a very rare disease which can be fatal.
- Alcohol - Due to the presence of aspirin:

- Alcohol may increase the risk of gastrointestinal injury when taken with ASA. Therefore, alcohol should be used with caution in patients taking ASA (see *“Interaction with other medicinal products and other forms of interactions”*).
  - Patients should be counseled about the bleeding risks involved with chronic, heavy alcohol use while taking CoPlavix.
- This drug must be administered under close medical supervision in patients with glucose-6-phosphate dehydrogenase (G6PD) deficiency due to risk of hemolysis (see *“Undesirable effects”*).
- Concomitant treatment with levothyroxine and salicylates, specifically at doses greater than 2.0 g/day, should be avoided (see *“Interaction with other medicinal products and other forms of interaction”*).

- **Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS)**  
Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms (DRESS) has been reported in patients taking NSAIDs such as ASA. Some of these events have been fatal or life-threatening. DRESS typically, although not exclusively, presents with fever, rash, lymphadenopathy, and/or facial swelling. Other clinical manifestations may include hepatitis, nephritis, hematological abnormalities, myocarditis, or myositis. Sometimes symptoms of DRESS may resemble an acute viral infection. Eosinophilia is often present. Because this disorder is variable in its presentation, other organ systems not noted here may be involved. It is important to note that early manifestations of hypersensitivity, such as fever or lymphadenopathy, may be present even though rash is not evident. If such signs or symptoms are present, discontinue ASA and evaluate the patient immediately (see *“Undesirable effects”*)

- **Gastrointestinal (GI)**  
CoPlavix should be used with caution in patients with a history of peptic ulcer or gastroduodenal haemorrhage or minor upper GI symptoms as this may be due to gastric ulceration which may lead to gastric bleeding. GI undesirable effects including stomach pain, heartburn, nausea, vomiting, and GI bleeding may occur. Minor GI symptoms, such as dyspepsia, are common and can occur anytime during therapy. Physicians should remain alert for signs of GI ulceration and bleeding, even in the absence of previous GI symptoms. Patients should be told about the signs and symptoms of GI undesirable effects and what steps to take if they occur (see *“Undesirable effects”*).

In patients concomitantly receiving nicorandil and NSAIDs including ASA and LAS, there is an increased risk for severe complications such as gastrointestinal ulceration, perforation and haemorrhage (see *“Interaction with other medicinal products and other forms of interaction”*).

- **Excipients**  
CoPlavix contains lactose. Patients with rare hereditary problems of galactose intolerance, the Lapp lactase deficiency or glucose-galactose malabsorption should not take this medicinal product.

This medicinal product also contains hydrogenated castor oil which may cause stomach upset and diarrhoea.

### **Interaction with other medicinal products and other forms of interaction**

- **Drug associated with bleeding risk:** There is an increased risk of bleeding

due to the potential additive effect. The concomitant administration of drugs associated with bleeding risk should be undertaken with caution (see “*Special warnings and precautions for use*”).

- **Nicorandil:** In patients concomitantly receiving nicorandil and NSAIDs including ASA and LAS, there is an increased risk for severe complications such as gastrointestinal ulceration, perforation and haemorrhage (see “*Special warnings and precautions for use*”).
- **Oral anticoagulants:** The concomitant administration of CoPlavix with oral anticoagulants is not recommended since it may increase the intensity of bleeding (see “*Special warnings and precautions for use*”).
- **Glycoprotein IIb/IIIa inhibitors:** As a pharmacodynamic interaction between clopidogrel and glycoprotein IIb/IIIa inhibitors is possible, CoPlavix should be used with caution.
- **Injectable anticoagulants:** In a clinical study conducted in healthy subjects, clopidogrel did not necessitate modification of the heparin dose or alter the effect of heparin on coagulation. Co-administration of heparin had no effect on the inhibition of platelet aggregation induced by clopidogrel. As a pharmacodynamic interaction between clopidogrel and heparin is possible, concomitant use should be undertaken with caution.
- **Thrombolytics:** the safety of the concomitant administration of clopidogrel, fibrin or non-fibrin specific thrombolytic agents and heparins was assessed in patients with acute myocardial infarction. The incidence of clinically significant bleeding was similar to that observed when thrombolytic agents and heparin are co-administered with ASA (see “*Undesirable effects*”). The safety of the concomitant administration of CoPlavix with other thrombolytic agents has not been formally established and should be undertaken with caution (see “*Special warnings and precautions for use*”).
- **NSAIDs:** in a clinical study conducted in healthy volunteers, the concomitant administration of clopidogrel and naproxen increased occult gastrointestinal blood loss. Consequently, the concomitant use of NSAIDs including Cox-2 inhibitors is not recommended (see “*Special warnings and precautions for use*”). Experimental data suggest that ibuprofen may inhibit the effect of low dose aspirin on platelet aggregation when they are dosed concomitantly. However, the limitations of these data and the uncertainties regarding extrapolation of *ex vivo* data to the clinical situation imply that no firm conclusions can be made for regular ibuprofen use, and no clinically relevant effect is considered to be likely for occasional ibuprofen use (see “*Pharmacodynamic properties*”).
- **Selective Serotonin Reuptake Inhibitors (SSRIs):** Since SSRIs affect platelet activation and increase the risk of bleeding, the concomitant administration of SSRIs with clopidogrel should be undertaken with caution.

- **Other concomitant therapy with clopidogrel:**

#### **Inducers of CYP2C19**

Since clopidogrel is metabolised to its active metabolite partly by CYP2C19, use of drugs that induce the activity of this enzyme would be expected to result in increased drug levels of the active metabolite of clopidogrel.

Rifampicin strongly induces CYP2C19, resulting in both an increased level of clopidogrel active metabolite and platelet inhibition, which in particular might potentiate the risk of bleeding. As a precaution, concomitant use of strong CYP2C19 inducers should be discouraged (see *Special warnings and precautions for use*).

### **Inhibitors of CYP2C19**

Since clopidogrel is metabolised to its active metabolite partly by CYP2C19, use of drugs that inhibit the activity of this enzyme would be expected to result in reduced drug levels of the active metabolite of clopidogrel. The clinical relevance of this interaction is uncertain. Concomitant use of strong or moderate CYP2C19 inhibitors (e.g., omeprazole) should be discouraged (see "*Special warnings and precautions for use and Pharmacokinetics properties, Pharmacogenetics*"). If a proton pump inhibitor is to be used concomitantly with clopidogrel, consider using one with less CYP2C19 inhibitory activity, such as pantoprazole.

- **Proton Pump Inhibitors (PPI):** In a crossover clinical study, clopidogrel (300 mg loading dose followed by 75 mg/day) alone and with omeprazole (80 mg at the same time as clopidogrel) were administered for 5 days. The exposure to the active metabolite of clopidogrel was decreased by 45% (Day 1) and 40% (Day 5) when clopidogrel and omeprazole were administered together. Mean inhibition of platelet aggregation (IPA) with 5 µM ADP was diminished by 39% (24 hours) and 21% (Day 5) when clopidogrel and omeprazole were administered together.

In a second interaction study with omeprazole 80 mg administered 12 hours apart from the clopidogrel standard regimen, the results were similar, indicating that administering clopidogrel and omeprazole at different times does not prevent their interaction that is likely to be driven by the inhibitory effect of omeprazole on CYP2C19.

In a third interaction study with omeprazole 80 mg administered with a higher dose regimen of clopidogrel (600-mg loading dose followed by 150 mg/day), a degree of interaction was observed similar to that noted in the other omeprazole interaction studies. However, active metabolite formation and platelet aggregation were at the same level as clopidogrel administered alone at the standard dose regimen.

In a crossover clinical study, healthy subjects were administered clopidogrel (300-mg loading dose followed by 75 mg/day) alone and with pantoprazole (80 mg at the same time as clopidogrel) for 5 days. The exposure to the active metabolite of clopidogrel was decreased by 20% (Day 1) and 14% (Day 5) when clopidogrel and pantoprazole were administered together. Mean inhibition of platelet aggregation was diminished by 15% (24 hours) and 11% (Day 5) when clopidogrel and pantoprazole were administered together. These results indicate that clopidogrel can be administered with pantoprazole.

The CURRENT trial compared 2 dosing regimens of clopidogrel (600-mg loading dose, then 150 mg/day for 6 days followed by 75 mg/day up to 30 days vs. 300-mg loading dose followed by 75 mg/day up to 30 days). A subanalysis (n=18,432) correlated PPI use (mainly omeprazole and pantoprazole) at randomization and hospital discharge and demonstrated no interaction between clopidogrel and PPI use for the primary endpoint (CV death, MI or stroke) or any secondary endpoints, including stent thrombosis.

A number of other clinical studies have been conducted with clopidogrel and other



concomitant medications to investigate the potential for pharmacodynamic and pharmacokinetic interactions. No clinically significant pharmacodynamic interactions were observed when clopidogrel was co-administered with atenolol, nifedipine, or both atenolol and nifedipine. Furthermore, the pharmacodynamic activity of clopidogrel was not significantly influenced by the coadministration of phenobarbital, or oestrogen.

The pharmacokinetics of digoxin or theophylline were not modified by the co-administration of clopidogrel. Antacids did not modify the extent of clopidogrel absorption.

Although the administration of clopidogrel 75 mg/day did not modify the pharmacokinetics of S-warfarin (a CYP2C9 substrate) or INR in patients receiving long-term warfarin therapy, coadministration of clopidogrel with warfarin increases the risk of bleeding because of independent effects on hemostasis. However, at high concentrations *in vitro*, clopidogrel inhibits CYP2C9. It is unlikely that clopidogrel may interfere with the metabolism of drugs such as phenytoin and tolbutamide and the NSAIDs, which are metabolised by cytochrome P450 2C9. Data from the CAPRIE study indicate that phenytoin and tolbutamide can be safely co-administered with clopidogrel.

- CYP2C8 substrate drugs: Clopidogrel has been shown to increase repaglinide exposure in healthy volunteers. *In vitro* studies have shown the increase in repaglinide exposure is due to inhibition of CYP2C8 by the glucuronide metabolite of clopidogrel. Due to the risk of increased plasma concentrations, concomitant administration of clopidogrel and drugs primarily cleared by CYP2C8 metabolism (e.g., repaglinide, paclitaxel) should be undertaken with caution.
- Rosuvastatin: Clopidogrel has been shown to increase rosuvastatin exposure in patients by 1.4-fold (AUC) without effect on  $C_{max}$ , after repeated administration of a 75 mg clopidogrel dose.
- Other concomitant therapy with ASA: Interactions with the following medicinal products have been reported with ASA:

*Uricosurics (benzbromarone, probenecid, sulfapyrazone)*: Caution is required because ASA may inhibit the effect of uricosuric agents through competitive elimination of uric acid.

*Methotrexate*: Due to the presence of ASA, methotrexate used at doses higher than 20 mg/week should be used with caution with CoPlavix as it can inhibit renal clearance of methotrexate, which may lead to bone marrow toxicity.

*Metamizole*: Metamizole may reduce the effect of ASA on platelet aggregation when taken concomitantly. Therefore, this combination should be used with caution in patients taking low-dose ASA for cardioprotection.

*Acetazolamide*: Caution is recommended when co-administering salicylates with acetazolamide as there is an increased risk of metabolic acidosis.

*Varicella vaccine*: It is recommended that patients not be given salicylates for an interval of six weeks after receiving the varicella vaccine. Cases of Reye's syndrome

have occurred following the use of salicylates during varicella infections (see “*Special warnings and precautions for use*”).

*Levothyroxine*: Salicylates, specifically at doses greater than 2.0 g/day, may inhibit binding of thyroid hormones to carrier proteins and thereby lead to an initial transient increase in free thyroid hormones, followed by an overall decrease in total thyroid hormone levels. Thyroid hormone levels should be monitored. (see “*Special warnings and precautions for use*”).

*Valproic acid*: The concomitant administration of salicylates and valproic acid may result in decreased valproic acid protein binding and inhibition of valproic acid metabolism resulting in increased serum levels of total and free valproic acid.

*Tenofovir*: Concomitant administration of tenofovir disoproxil fumarate and NSAIDs may increase the risk of renal failure.

- **Other interactions with ASA:** Interactions with the following medicinal products with higher (anti-inflammatory) doses of ASA have also been reported: angiotensin converting enzyme (ACE) inhibitors, acetazolamide, anticonvulsants (phenytoin and valproic acid), beta blockers, diuretics, and oral hypoglycemic agents.

*Alcohol*: Alcohol may increase the risk of gastrointestinal injury when taken with ASA. Therefore, alcohol should be used with caution in patients taking ASA (see “*Special warnings and precautions for use*”).

- **Other interactions with clopidogrel and ASA:** In addition to the above specific interaction studies, more than 30,000 patients entered into clinical trials with clopidogrel plus ASA at maintenance doses lower than or equal to 325 mg, and received a variety of concomitant medicinal products including diuretics, beta blockers, ACE Inhibitors, calcium antagonists, cholesterol lowering agents, coronary vasodilators, anti-diabetic agents (including insulin), antiepileptic agents and GPIIb/IIIa antagonists without evidence of clinically significant adverse interactions.

Apart from the specific medicinal product interaction information described above, interaction studies with CoPlavix and some medicinal products commonly administered in patients with atherothrombotic disease have not been performed.

As with other oral P2Y12 inhibitors, co-administration of opioid agonists has the potential to delay and reduce the absorption of clopidogrel presumably because of slowed gastric emptying. The clinical relevance is unknown. Consider the use of a parenteral antiplatelet agent in acute coronary syndrome patients requiring co-administration of morphine or other opioid agonists.

## **Fertility, pregnancy and lactation**

- **Pregnancy**

No clinical data on exposure to CoPlavix during pregnancy are available. CoPlavix should not be used during the first two trimesters of pregnancy unless the clinical condition of the woman requires treatment with clopidogrel/ASA (see “*Special warnings and precautions for use*”).

Due to the risk of oligohydramnios, if clopidogrel plus ASA treatment is necessary at about 20 weeks gestation, it should be managed under medical supervision and limit

clopidogrel plus ASA use to the lowest effective dose and shortest duration possible. Consider ultrasound monitoring of amniotic fluid. Discontinue clopidogrel plus ASA if oligohydramnios occurs and follow up according to clinical practice.

Due to the presence of ASA, CoPlavix is contraindicated during the third trimester of pregnancy.

#### **Clopidogrel:**

There are no adequate data from the use of clopidogrel in pregnant women. Animal studies do not indicate direct or indirect harmful effects with respect to reproductive toxicity (see "*Preclinical safety data*").

#### **ASA:**

*Low doses (up to 100 mg/day):*

Clinical studies indicate that doses up to 100 mg/day for restricted obstetrical use, which require specialised monitoring, appear safe.

*Doses of 100-500 mg/day:*

There is insufficient clinical experience regarding the use of doses above 100 mg/day up to 500 mg/day. Therefore, the recommendations below for doses of 500 mg/day and above apply also for this dose range.

*Doses of 500 mg/day and above:*

Inhibition of prostaglandin synthesis may adversely affect the pregnancy and/or the embryo/foetal development. Data from epidemiological studies suggest an increased risk of miscarriage and of cardiac malformation and gastroschisis after use of a prostaglandin synthesis inhibitor in early pregnancy. The absolute risk for cardiovascular malformation was increased from less than 1%, up to approximately 1.5%. The risk is believed to increase with dose and duration of therapy. In animals, administration of a prostaglandin synthesis inhibitor has been shown to result in reproductive toxicity (see "*Preclinical safety data*"). Until the 24<sup>th</sup> amenorrhea week (5<sup>th</sup> month of pregnancy), acetylsalicylic acid should not be given unless clearly necessary. If acetylsalicylic acid is used by a woman attempting to conceive, or until the 24<sup>th</sup> amenorrhea week (5<sup>th</sup> month of pregnancy), the dose should be kept as low and duration of treatment as short as possible.

#### **Oligohydramnios/Neonatal Renal Impairment**

The risk of oligohydramnios and fetal renal disorder is applicable only for ASA doses above 81 mg.

Use of NSAIDs, including clopidogrel plus ASA at about 20 weeks gestation or later in pregnancy may cause fetal renal dysfunction leading to oligohydramnios and, in some cases, neonatal renal impairment. These adverse outcomes are seen, on average, after days to weeks of treatment, although oligohydramnios has been infrequently reported as soon as 48 hours after NSAID initiation. Oligohydramnios is often, but not always, reversible with treatment discontinuation. Complications of prolonged oligohydramnios may, for example, include limb contractures and delayed lung maturation. In some postmarketing cases of impaired neonatal renal function, invasive procedures such as exchange transfusion or dialysis were required. From the beginning of the sixth month of pregnancy, all prostaglandin synthesis inhibitors may expose:

the foetus to:

- cardiopulmonary toxicity (with premature closure of the ductus arteriosus and pulmonary hypertension);
- renal dysfunction, which may progress to renal failure with oligo-hydroamniosis;

the mother and the neonate, at the end of pregnancy, to:

- possible prolongation of bleeding time, an anti-aggregating effect which may occur even at very low doses;
- inhibition of uterine contractions resulting in delayed or prolonged labour.

- **Lactation**

It is unknown whether clopidogrel is excreted in human milk. ASA is known to be excreted in limited amounts in human milk. Breastfeeding should be discontinued during treatment with CoPlavix.

- **Fertility**

There are no fertility data with CoPlavix. Clopidogrel was not shown to alter fertility in animal studies.

For acetylsalicylic acid doses  $\geq 500$  mg/day:

There is some evidence that drugs which inhibit cyclo-oxygenase/prostaglandin synthesis may cause impairment of female fertility by an effect on ovulation. This is reversible on withdrawal of treatment.

**Effects on ability to drive and use machines**

CoPlavix has no or negligible influence on the ability to drive and use machines.

**Undesirable effects**

Clopidogrel has been evaluated for safety in more than 44,000 patients who have participated in clinical studies, including over 30,000 patients treated with clopidogrel plus ASA, and over 12,000 patients treated for 1 year or more. The clinically relevant adverse reactions observed in four major studies, the CAPRIE study (a study comparing clopidogrel alone to ASA) and the CURE, CLARITY, COMMIT studies (studies comparing clopidogrel plus ASA to ASA alone) and ACTIVE-A are discussed below. Overall clopidogrel 75 mg/day was similar to ASA 325 mg/day in CAPRIE regardless of age, gender and race. In addition to clinical studies experience, adverse reactions have been spontaneously reported.

➤ **Haemorrhagic disorders**

Bleeding is the most common reaction reported both in clinical studies as well as in the post-marketing experience where it was mostly reported during the first month of treatment.

**In CAPRIE**, in patients treated with either clopidogrel or ASA, the overall incidence of any bleeding was 9.3%. The incidence of severe cases was 1.4% and 1.6% in the clopidogrel and ASA groups, respectively.

In patients receiving clopidogrel, gastrointestinal bleeding occurred at a rate of 2.0% and required hospitalisation in 0.7%. In patients receiving ASA, the corresponding rates were 2.7% and 1.1%, respectively.

The overall incidence of other bleeding disorders was higher in the clopidogrel group (7.3%) compared to ASA (6.5%). However, the incidence of severe events was

similar in both treatment groups (0.6% vs. 0.4%). The most frequent events reported were purpura/bruising and epistaxis. Other less frequently reported events were haematoma, haematuria and eye bleeding (mainly conjunctival).

The incidence of intracranial bleeding was 0.4% for clopidogrel compared to 0.5% for ASA.

**In CURE**, there was an increase in major and minor bleeding between the clopidogrel+ASA group compared with the placebo+ASA group (event rates 3.7% vs. 2.7%, for major, respectively, and 5.1% vs. 2.4% for minor). The principal sites for major bleeding included gastrointestinal and at arterial puncture sites.

The increase in life-threatening bleeding in the clopidogrel+ASA group compared to the placebo+ASA group was not statistically significant (2.2% vs. 1.8%). There was no difference between the two groups in the rate of fatal bleeding (0.2% in both groups). The rate of non-life-threatening major bleeding was significantly higher in the clopidogrel+ASA group compared with the placebo+ASA group (1.6% vs. 1.0%), and the incidence of intracranial bleeding was 0.1% in both groups.

The major bleeding event rate for clopidogrel + ASA was dose-dependent on ASA (< 100 mg: 2.6%; 100-200 mg: 3.5%; > 200 mg: 4.9%) as was the major bleeding event rate for placebo + ASA (< 100 mg: 2.0%; 100-200 mg: 2.3%; > 200 mg: 4.0%).

There was no excess in major bleeds with clopidogrel plus ASA within 7 days after coronary bypass graft surgery in patients who stopped therapy more than five days prior to surgery (4.4% clopidogrel + ASA vs. 5.3% placebo + ASA). In patients who remained on therapy within five days of bypass graft surgery, the event rate was 9.6% for clopidogrel plus ASA, and 6.3% for placebo plus ASA.

**In CLARITY**, there was an overall increase in bleeding in the clopidogrel plus ASA group vs. the group taking ASA alone. The incidence of major bleeding was similar between groups (1.3% versus 1.1% in the clopidogrel + ASA and in the placebo + ASA groups, respectively). This was consistent across subgroups of patients defined by baseline characteristics, and type of fibrinolytic or heparin therapy. The incidence of fatal bleeding (0.8% versus 0.6% in the clopidogrel + ASA and in the placebo + ASA groups, respectively) and intracranial hemorrhage (0.5% versus 0.7%, respectively) was low and similar in both groups.

The overall rate of noncerebral major bleeding or cerebral bleeding in COMMIT was low and similar in both groups.

**In COMMIT**, the overall rate of noncerebral major bleeding or cerebral bleeding was low and similar in both groups.

**In ACTIVE-A**, the rate of major bleeding was greater in the clopidogrel + ASA group than in the placebo + ASA group (6.7% versus 4.3%). Major bleeding was mostly of extracranial origin in both groups (5.3% in the clopidogrel + ASA group; 3.5% in the placebo + ASA group), mainly in the gastrointestinal tract (3.5% vs. 1.8%). There was an excess of intracranial bleeding in the clopidogrel + ASA treatment group compared to the placebo + ASA group (1.4% versus 0.8%, respectively). There was no statistically significant difference in the rates of fatal bleeding and hemorrhagic stroke (0.8% and 0.6%, respectively) between groups.

### ➤ **Haematological disorders**

**In CAPRIE**, severe neutropaenia (< 0.450G/L) was observed in 4 patients (0.04%) on clopidogrel and 2 patients (0.02%) on ASA.

Two of the 9,599 patients who received clopidogrel and none of the 9,586 patients who received ASA had neutrophils counts of zero. Although the risk of myelotoxicity with clopidogrel appears to be quite low, this possibility should be considered when a patient receiving clopidogrel demonstrates fever or other sign of infection.

One case of aplastic anaemia occurred on clopidogrel treatment.

The incidence of severe thrombocytopenia (< 80 G/L) was 0.2% on clopidogrel and 0.1% on ASA; very rare cases of platelet count  $\leq$  30 G/L have been reported.

**In CURE and CLARITY**, the number of patients with thrombocytopenia or neutropenia was similar in both groups.

Adverse reactions that occurred with clopidogrel alone, with ASA alone\* or with clopidogrel in combination with ASA either during clinical studies or that were spontaneously reported are presented in the table below. Their frequency is defined using the following conventions: common ( $\geq$  1/100 to < 1/10); uncommon ( $\geq$  1/1,000 to < 1/100); rare ( $\geq$  1/10,000 to < 1/1,000); very rare (< 1/10,000), not known (cannot be estimated from the available data). Within each system organ class, adverse reactions are presented in order of decreasing seriousness.

#### ***Central and peripheral nervous system disorders:***

- Uncommon: headache, dizziness, paraesthesia
- Rare: vertigo

#### ***Gastrointestinal system disorders:***

- Common: dyspepsia, abdominal pain, diarrhoea, gastrointestinal haemorrhage
- Uncommon: nausea, gastritis, flatulence, constipation, vomiting, gastric ulcer, duodenal ulcer
- Rare: retroperitoneal haemorrhage
- Very rare, not known: gastrointestinal and retroperitoneal haemorrhage with fatal outcome

#### ***Platelet, bleeding and clotting disorders:***

- Uncommon: bleeding time increased, neutrophil count decreased, platelets decreased

#### ***Skin and appendages disorders:***

- Common: bruising
- Uncommon: rash, skin bleeding (purpura), pruritus

#### ***White cell and RES disorders:***

- Uncommon: leucopenia, neutrophils decreased, thrombocytopenia, eosinophilia
- Rare: neutropenia, including severe neutropenia
- Very rare, not known: severe thrombocytopenia, granulocytopenia, anaemia

- **Post-marketing experience**

- **Clopidogrel:**

Frequencies for the following adverse reactions are not known (cannot be estimated from available data).

***Blood and the lymphatic system disorders:***

- Serious cases of bleeding, mainly skin, musculo-skeletal, eye (conjunctival, ocular, retinal) and respiratory tract bleeding, epistaxis, haematuria and haemorrhage of operative wound; cases of bleeding with fatal outcome (especially intracranial, gastrointestinal and retroperitoneal haemorrhage), agranulocytosis, aplastic anaemia/pancytopenia, thrombotic thrombocytopenic purpura (TTP) (see “*Special warnings and precautions for use*”), acquired haemophilia A

***Cardiac disorders:***

- Kounis syndrome (vasospastic allergic angina / allergic myocardial infarction) in the context of a hypersensitivity reaction due to clopidogrel.

***Immune system disorders:***

- Anaphylactoid reactions, serum sickness  
- Cross-reactive drug hypersensitivity among thienopyridines (such as ticlopidine, prasugrel) (see “*Special warnings and precautions for use*”).  
- Insulin autoimmune syndrome, which can lead to severe hypoglycemia, particularly in patients with HLA DRA4 subtype (more frequent in the Japanese population)

***Psychiatric disorders:***

- Confusion, hallucinations

***Nervous system disorders:***

- Taste disturbances, ageusia

***Vascular disorders:***

- Vasculitis, hypotension, serious haemorrhage, haemorrhage of operative wound, haematoma

***Respiratory, thoracic and mediastinal disorders:***

- Bronchospasm, interstitial pneumonitis, respiratory tract bleeding (haemoptysis, pulmonary haemorrhage), epistaxis, eosinophilic pneumonia

***Gastrointestinal disorders:***

- Colitis (including ulcerative or lymphocytic colitis), pancreatitis, stomatitis

***Hepato-biliary disorders:***

- Hepatitis, acute liver failure

***Skin and subcutaneous tissue disorders:***

- Maculopapular, erythematous or exfoliative rash, urticaria, pruritus, angioedema, bullous dermatitis (erythema multiforme, Stevens Johnson syndrome, toxic epidermal necrolysis), acute generalized exanthematous pustulosis (AGEP)), drug-induced hypersensitivity syndrome, drug rash with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS), eczema, lichen planus

***Musculoskeletal, connective tissue and bone disorders:***

- Arthralgia, arthritis, myalgia, musculo-skeletal bleeding (haemarthrosis)

**Renal and urinary disorders:**

- Glomerulopathy, blood creatinine increased, haematuria

**Reproductive systems and breast disorders:**

- Gynaecomastia

**General disorders and administration site conditions:**

- Fever, bleeding at the puncture site

**Investigations:**

- Abnormal liver function test, blood creatinine increase

- **ASA:**

**Blood and the lymphatic system disorders:**

- Thrombocytopaenia, haemolytic anaemia in patients with glucose-6-phosphate dehydrogenase (G6PD) deficiency (see “*Special warnings and precautions for use*”), pancytopenia, bicytopenia, aplastic anemia, bone marrow failure, agranulocytosis, neutropenia, leukopenia.

**Cardiac disorders:**

- Kounis syndrome in the context of a hypersensitivity reaction due to acetylsalicylic acid

**Immune system disorders:**

- Anaphylactic shock, aggravation of allergic symptoms of food allergy

**Nervous system disorders:**

- Intracranial haemorrhage may be fatal, especially in the elderly.

**Vascular disorders:**

- Vasculitis including Henoch-Schonlein purpura

**Metabolism and nutrition disorders:**

- Hypoglycaemia, gout (see “*Special warnings and precautions for use*”)

**Ear and labyrinth disorders:**

- Hearing loss or tinnitus, vertigo

**Respiratory, thoracic and mediastinal disorders:**

- Non-cardiogenic pulmonary edema with chronic use and in the context of a hypersensitivity reaction due to acetylsalicylic acid.

**Gastrointestinal disorders:**

- Oesophagitis, oesophageal ulceration, perforation. Erosive gastritis, erosive duodenitis, gastroduodenal ulcer/perforations, upper gastrointestinal symptom such as gastralgia. (see “*Special warnings and precautions for use*”). Small (jejunum and ileum) and large (colon and rectum) intestinal ulcers, colitis and intestinal perforation. These reactions may or may not be associated with haemorrhage, and may occur at any dose of acetylsalicylic acid and in patients with or without warning symptoms or a previous history of serious GI events.
- Acute pancreatitis in the context of a hypersensitivity reaction due to acetylsalicylic acid



**Hepato-biliary disorders:**

- Elevation of hepatic enzymes liver injury, mainly hepatocellular, chronic hepatitis

**Renal and urinary disorders:**

- Renal failure, acute renal impairment (especially in patients with existing renal impairment, heart decompensation, nephritic syndrome, or concomitant treatment with diuretics)

**Skin and subcutaneous tissue disorders:**

- Fixed eruption
- Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS) (see “*Special warnings and precautions for use*”)

**General disorders and administration site conditions:**

- Edema has been reported with higher (anti-inflammatory) doses ( $\geq 1.5$  g/day) of ASA.

**Overdose**

**Clopidogrel:** Overdose following clopidogrel administration may lead to prolonged bleeding time and subsequent bleeding complications. Appropriate therapy should be considered if bleedings are observed.

No antidote to the pharmacological activity of clopidogrel has been found. If prompt correction of prolonged bleeding time is required, platelet transfusion may reverse the effects of clopidogrel.

**ASA:** The following symptoms are associated with moderate intoxication: dizziness, headache, tinnitus, confusion and gastrointestinal symptoms (nausea, vomiting and gastric pain).

With severe intoxication, serious disturbances of the acid-base equilibrium occur. Initial hyperventilation leads to respiratory alkalosis. Subsequently a respiratory acidosis occurs as a result of a suppressive effect on the respiratory centre. A metabolic acidosis also arises due to the presence of salicylates. Given that children, infants and toddlers are often only seen at a late stage of intoxication, they will usually have already reached the acidosis stage.

The following symptoms can also arise: hyperthermia and perspiration, leading to dehydration, restlessness, convulsions, hallucinations and hypoglycaemia. Depression of the nervous system can lead to coma, cardiovascular collapse and respiratory arrest. The lethal dose of acetylsalicylic acid is 25-30 g. Plasma salicylate concentrations above 300 mg/l (1.67 mmol/l) suggest intoxication.

Overdosage with salicylates, particularly in young children, can result in severe hypoglycaemia and potentially fatal poisoning.

Non-cardiogenic pulmonary edema can occur with acute and chronic acetylsalicylic acid overdose (see “*Undesirable effects*”)

If a toxic dose has been ingested then admission to hospital is necessary. With moderate intoxication an attempt can be made to induce vomiting; if this fails, gastric lavage is indicated. Activated charcoal (adsorbent) and sodium sulphate (laxative) are then administered. Alkalisating of the urine (250 mmol sodium bicarbonate for 3 hours)

while monitoring the urine pH is indicated. Haemodialysis is the preferred treatment for severe intoxication. Treat other signs of intoxication symptomatically.

## **PHARMACOLOGICAL PROPERTIES**

### **Pharmacodynamic properties**

Pharmacotherapeutic group: platelet aggregation inhibitors excl. Heparin, ATC Code: B01AC30.

Clopidogrel is a prodrug, one of whose metabolites is an inhibitor of platelet aggregation. Clopidogrel must be metabolised by CYP450 enzymes to produce the active metabolite that inhibits platelet aggregation. The active metabolite of clopidogrel selectively inhibits the binding of adenosine diphosphate (ADP) to its platelet P2Y<sub>12</sub> receptor and the subsequent ADP-mediated activation of the glycoprotein GPIIb/IIIa complex, thereby inhibiting platelet aggregation. Due to the irreversible binding, platelets exposed are affected for the remainder of their lifespan (approximately 7-10 days) and recovery of normal platelet function occurs at a rate consistent with platelet turnover. Platelet aggregation induced by agonists other than ADP is also inhibited by blocking the amplification of platelet activation by released ADP.

Because the active metabolite is formed by CYP450 enzymes, some of which are polymorphic or subject to inhibition by other medicinal products, not all patients will have adequate platelet inhibition.

Repeated doses of clopidogrel 75 mg per day produced substantial inhibition of ADP-induced platelet aggregation from the first day; this increased progressively and reached steady state between Day 3 and Day 7. At steady state, the average inhibition level observed with a dose of 75 mg per day was between 40% and 60%. Platelet aggregation and bleeding time gradually returned to baseline values, generally within 5 days after treatment was discontinued.

Acetylsalicylic acid inhibits platelet aggregation by irreversible inhibition of prostaglandin cyclo-oxygenase and thus inhibits the generation of thromboxane A<sub>2</sub>, an inducer of platelet aggregation and vasoconstriction. This effect lasts for the life of the platelet.

Experimental data suggest that ibuprofen may inhibit the effect of low dose aspirin on platelet aggregation when they are dosed concomitantly. In one study, when a single dose of ibuprofen 400 mg was taken within 8 hours before or within 30 minutes after immediate release aspirin dosing (81 mg), a decreased effect of ASA on the formation of thromboxane or platelet aggregation occurred. However, the limitations of these data and the uncertainties regarding extrapolation of *ex vivo* data to the clinical situation imply that no firm conclusions can be made for regular ibuprofen use, and no clinically relevant effect is considered to be likely for occasional ibuprofen use.

### **Clinical efficacy/ clinical studies**

The safety and efficacy of clopidogrel plus ASA have been evaluated in five double-blind studies involving over 88,000 patients: the CAPRIE, CURE, CLARITY, COMMIT and ACTIVE-A (Atrial Fibrillation Clopidogrel Trial with Irbesartan for Prevention of Vascular Events) studies, comparing clopidogrel plus ASA to ASA alone, both treatments given in combination with other standard therapy.

- **Recent myocardial infarction (MI), recent stroke or established peripheral arterial disease**

**The CAPRIE study** included 19,185 patients with atherothrombosis as manifested by recent myocardial infarction (< 35 days), recent ischaemic stroke (between 7 days and 6 months) or established peripheral arterial disease (PAD). Patients were randomised to clopidogrel 75 mg/day or ASA 325 mg/day, and were followed for 1 to 3 years. In the myocardial infarction subgroup, most of the patients received ASA for the first few days following the acute myocardial infarction.

Clopidogrel significantly reduced the incidence of new ischaemic events (combined end point of myocardial infarction, ischaemic stroke and vascular death) when compared to ASA. In the intention to treat analysis, 939 events were observed in the clopidogrel group and 1,020 events with ASA (relative risk reduction (RRR) 8.7%, [95% CI: 0.2 to 16.4];  $p=0.045$ ), which corresponds, for every 1000 patients treated for 2 years, to 10 [CI: 0 to 20] additional patients being prevented from experiencing a new ischaemic event. Analysis of total mortality as a secondary endpoint did not show any significant difference between clopidogrel (5.8%) and ASA (6.0%).

In a subgroup analysis by qualifying condition (MI, ischaemic stroke, and PAD) the benefit appeared to be strongest (achieving statistical significance at  $p=0.003$ ) in patients enrolled due to PAD (especially those who also had a history of myocardial infarction) (RRR=23.7%; CI: 8.9 to 36.2) and weaker (not significantly different from ASA) in stroke patients (RRR=7.3%; CI: -5.7 to 18.7). In patients who were enrolled in the trial on the sole basis of a recent myocardial infarction, clopidogrel was numerically inferior, but not statistically different from ASA (RRR= -4.0%; CI: -22.5 to 11.7). In addition, a subgroup analysis by age suggested that the benefit of clopidogrel in patients over 75 years was less than that observed in patients  $\leq 75$  years.

Since the CAPRIE trial was not powered to evaluate efficacy of individual subgroups, it is not clear whether the differences in relative risk reduction across qualifying conditions are real, or a result of chance.

- **Acute coronary syndrome**

**The CURE study** included 12,562 patients with non-ST segment elevation acute coronary syndrome (unstable angina or non-Q-wave myocardial infarction), and presenting within 24 hours of onset of the most recent episode of chest pain or symptoms consistent with ischaemia. Patients were required to have either ECG changes compatible with new ischaemia or elevated cardiac enzymes or troponin I or T to at least twice the upper limit of normal. Patients were randomised to clopidogrel (300 mg loading dose followed by 75 mg/day, N=6,259) plus ASA (75-325 mg once daily) or ASA alone (N=6,303), (75-325 mg once daily) and other standard therapies. Patients were treated for up to one year. In CURE, 823 (6.6%) patients received concomitant GIIb/IIIa receptor antagonist therapy. Heparins were administered in more than 90% of the patients and the relative rate of bleeding between clopidogrel plus ASA and ASA alone was not significantly affected by the concomitant heparin therapy.

The number of patients experiencing the primary endpoint [cardiovascular (CV) death, myocardial infarction (MI), or stroke] was 582 (9.3%) in the clopidogrel plus ASA group and 719 (11.4%) in the ASA group, a 20% relative risk reduction (RRR)

(95% CI of 10%-28%; p=0.00009) for the clopidogrel plus ASA group [17% relative risk reduction when patients were treated conservatively, 29% when they underwent percutaneous transluminal coronary angioplasty (PTCA) with or without stent and 10% when they underwent coronary artery bypass graft (CABG)]. New cardiovascular events (primary endpoint) were prevented, with relative risk reductions of 22% (CI: 8.6, 33.4), 32% (CI: 12.8, 46.4), 4% (CI: -26.9, 26.7), 6% (CI: -33.5, 34.3) and 14% (CI: -31.6, 44.2), during the 0-1, 1-3, 3-6, 6-9 and 9-12 month study intervals, respectively. Thus, beyond 3 months of treatment, the benefit observed in the clopidogrel plus ASA group was not further increased, whereas the risk of haemorrhage persisted (see “*Special warnings and precautions for use*”).

The use of clopidogrel in CURE was associated with a decrease in the need for thrombolytic therapy (RRR=43.3%; CI: 24.3%, 57.5%) and GPIIb/IIIa inhibitors (RRR=18.2%; CI: 6.5%, 28.3%).

The number of patients experiencing the co-primary endpoint (CV death, MI, stroke or refractory ischaemia) was 1,035 (16.5%) in the clopidogrel plus ASA group and 1,187 (18.8%) in the ASA group, a 14% relative risk reduction (95% CI of 6%-21%, p=0.0005) for the clopidogrel plus ASA group. This benefit was mostly driven by the statistically significant reduction in the incidence of MI [287 (4.6%) in the clopidogrel plus ASA group and 363 (5.8%) in the ASA group]. There was no observed effect on the rate of rehospitalisation for unstable angina.

The results obtained in populations with different characteristics (e.g. unstable angina or non-Q-wave MI, low to high risk levels, diabetes, need for revascularisation, age, gender, etc.) were consistent with the results of the primary analysis. In particular, in a post-hoc analysis in 2,172 patients (17% of the total CURE population) who underwent stent placement (Stent-CURE), the data showed that clopidogrel compared to placebo, demonstrated a significant RRR of 26.2% favouring clopidogrel for the co-primary endpoint (CV death, MI, stroke) and also a significant RRR of 23.9% for the second co-primary endpoint (CV death, MI, stroke or refractory ischaemia). Moreover, the safety profile of clopidogrel in this subgroup of patients did not raise any particular concern. Thus, the results from this subset are in line with the overall trial results.

In patients with acute ST-segment elevation MI, safety and efficacy of clopidogrel have been evaluated in 2 randomised, placebo-controlled, double-blind studies, CLARITY a prospective subgroup analysis of CLARITY (CLARITY PCI), and COMMIT.

**The CLARITY trial** included 3,491 patients presenting within 12 hours of the onset of a ST elevation MI and planned for thrombolytic therapy. Patients received clopidogrel (300 mg loading dose, followed by 75 mg/day, n=1,752) plus ASA or ASA alone (n=1,739), (150 to 325 mg as a loading dose, followed by 75 to 162 mg/day), a fibrinolytic agent and, when appropriate, heparin. The patients were followed for 30 days. The primary endpoint was the occurrence of the composite of an occluded infarct-related artery on the predischARGE angiogram, or death or recurrent MI before coronary angiography. For patients who did not undergo angiography, the primary endpoint was death or recurrent myocardial infarction by Day 8 or by hospital discharge. The patient population included 19.7% women and 29.2% patients  $\geq$  65 years. A total of 99.7% of patients received fibrinolytics (fibrin-specific: 68.7%, non-fibrin specific: 31.1%), 89.5% heparin, 78.7% beta blockers, 54.7% ACE inhibitors and 63% statins.

Fifteen percent (15.0%) of patients in the clopidogrel plus ASA group and 21.7% in the group treated with ASA alone reached the primary endpoint, representing an absolute reduction of 6.7% and a 3.6% odds reduction in favor of clopidogrel (95% CI: 0.47, 0.47%;  $p < 0.001$ ), mainly related to a reduction in occluded infarct-related arteries. This benefit was consistent across all prespecified subgroups including patients' age and gender, infarct location, and type of fibrinolytic or heparin used.

CLARITY PCI sub-group analysis involved 1,863 STEMI patients undergoing PCI. Patients receiving 300 mg loading dose (LD) of clopidogrel ( $n=933$ ) had a significant reduction in incidence of cardiovascular death, MI or stroke following PCI compared to those receiving placebo ( $n=930$ ) (3.6% with clopidogrel pre-treatment versus 6.2% with placebo, OR: 0.54; 95% CI: 0.35-0.85;  $p=0.008$ ). The patients receiving 300 mg LD of clopidogrel had a significant reduction in incidence of cardiovascular death, MI or stroke through 30 days following PCI compared to those receiving placebo (7.5% with clopidogrel pre-treatment versus 12.0% with placebo, OR: 0.59; 95% CI: 0.43-0.81;  $p=0.001$ ). However, this composite endpoint when assessed in the overall population of the CLARITY study was not statistically significant as a secondary endpoint. No significant difference was observed in the rates of major or minor bleeding between both the treatments (2.0% with clopidogrel pre-treatment versus 1.9% with placebo,  $p > 0.99$ ). The findings of this analysis support the early use of clopidogrel loading dose in STEMI and the strategy of routine clopidogrel pre-treatment in patients undergoing PCI.

**The 2x2 factorial design COMMIT trial** included 45,852 patients presenting within 24 hours of the onset of the symptoms of suspected MI with supporting ECG abnormalities (i.e. ST elevation, ST depression or left bundle-branch block). Patients received clopidogrel (75 mg/day,  $n=22,961$ ) plus ASA (162 mg/day), or ASA alone (162 mg/day) ( $n=22,891$ ), for 28 days or until hospital discharge. The co-primary endpoints were death from any cause and the first occurrence of re-infarction, stroke or death. The population included 27.8% women, 58.4% patients  $\geq 60$  years (26%  $\geq 70$  years) and 54.5% patients who received fibrinolytics.

Clopidogrel plus ASA significantly reduced the relative risk of death from any cause by 7% ( $p=0.029$ ), and the relative risk of the combination of re-infarction, stroke or death by 9% ( $p=0.002$ ), representing an absolute reduction of 0.5% and 0.9%, respectively. This benefit was consistent across age, gender and with or without fibrinolytics, and was observed as early as 24 hours.

#### Long Term (12 Months) Treatment with Clopidogrel plus ASA in STEMI Patients after PCI

**CREDO (Clopidogrel for the Reduction of Adverse Events During Observation)**  
This randomized, double-blind, placebo-controlled trial was conducted in the United States and Canada to evaluate the benefit of long-term (12 month) treatment with clopidogrel after PCI. There were 2,116 patients randomized to receive a 300 mg clopidogrel LD ( $n=1,053$ ) or placebo ( $n=1,063$ ) 3 to 24 hours before PCI. All patients also received 325 mg of aspirin. Thereafter, all patients received clopidogrel 75 mg/day through Day 28 in both groups. From Day 29 through 12 months, patients in clopidogrel group received 75 mg/day clopidogrel and in control group received placebo. Both groups received ASA throughout the study (81 to 325 mg/day). At 1-year, significant reduction in the combined risk of death, MI or stroke was observed with clopidogrel (26.9% relative reduction, 95% CI: 3.9%-44.4%;  $p=0.02$ ; absolute

reduction 3%) compared to placebo. No significant increase in the rate of major bleeding (8.8% with clopidogrel versus 6.7% with placebo, p=0.07) or minor bleeding (5.3% with clopidogrel versus 5.6% with placebo, p=0.84) at 1 year was observed. The major finding of this study is that continuation of clopidogrel and ASA for at least 1 year leads to a statistically and clinically significant reduction in major thrombotic events.

#### EXCELLENT (Efficacy of Xience/Promus Versus Cypher to Reduce Late Loss After Stenting)

This prospective, open-label, randomized trial was conducted in Korea to evaluate whether 6-month dual antiplatelet therapy (DAPT) would be noninferior to 12-month DAPT after implantation of drug-eluting stents. The study included 1,443 patients undergoing implantation who were randomized to receive 6-month DAPT (ASA 100–200 mg/day plus clopidogrel 75 mg/day for 6 months and thereafter ASA alone up to 12 months) or 12-month DAPT (ASA 100–200 mg/day plus clopidogrel 75 mg/day for 12 months). No significant difference was observed in the incidence of target vessel failure (composite of cardiac death, MI or target vessel revascularization) which was primary endpoint between 6-month and 12-month DAPT groups (HR: 1.14; 95% CI: 0.70–1.86; p=0.60). Also, the study showed no significant difference in the safety endpoint (composite of death, MI, stroke, stent thrombosis or TIMI major bleeding) between 6-month and 12-month DAPT groups (HR: 1.15; 95% CI: 0.64–2.06; p=0.64). The major finding of this study was that 6-month DAPT was non-inferior to 12-month DAPT in the risk of target vessel failure.

#### De-escalation of P2Y<sub>12</sub> Inhibitor Agents in ACS

Switching from a more potent P2Y<sub>12</sub> receptor inhibitor to clopidogrel in association with aspirin after acute phase in ACS has been evaluated in two randomized investigator-sponsored studies (ISS) – TOPIC and TROPICAL-ACS – with clinical outcome data.

The clinical benefit provided by the more potent P2Y<sub>12</sub> inhibitors, ticagrelor and prasugrel, in their pivotal studies is related to a significant reduction in recurrent ischaemic events (including acute and subacute stent thrombosis (ST), myocardial infarction (MI), and urgent revascularization). Although the ischaemic benefit was consistent throughout the first year, greater reduction in ischaemic recurrence after ACS was observed during the initial days following the treatment initiation. In contrast, post-hoc analyses demonstrated statistically significant increases in the bleeding risk with the more potent P2Y<sub>12</sub> inhibitors, occurring predominantly during the maintenance phase, after the first month post-ACS. TOPIC and TROPICAL-ACS were designed to study how to mitigate the bleeding events while maintaining efficacy.

#### TOPIC (Timing Of Platelet Inhibition after acute Coronary syndrome)

This investigator-sponsored, randomized, open-label trial included ACS patients requiring PCI. Patients on aspirin and a more potent P2Y<sub>12</sub> blocker and without adverse event at one month were assigned to switch to fixed-dose aspirin plus clopidogrel (de-escalated dual antiplatelet therapy (DAPT)) or continuation of their drug regimen (unchanged DAPT).

Overall, 645 of 646 patients with STEMI or NSTEMI or unstable angina were analyzed (de-escalated DAPT (n=322); unchanged DAPT (n=323)). Follow-up at one year was performed for 316 patients (98.1%) in the de-escalated DAPT group and 318 patients (98.5%) in the unchanged DAPT group. The median follow-up for both

groups was 359 days. The characteristics of the studied cohort were similar in the 2 groups.

The primary outcome, a composite of cardiovascular death, stroke, urgent revascularization, and BARC (Bleeding Academic Research Consortium) bleeding  $\geq 2$  at 1 year post ACS, occurred in 43 patients (13.4%) in the de-escalated DAPT group and in 85 patients (26.3%) in the unchanged DAPT group ( $p < 0.01$ ). This statistically significant difference was mainly driven by fewer bleeding events, with no difference reported in ischaemic endpoints ( $p = 0.36$ ), while BARC  $\geq 2$  bleeding occurred less frequently in the de-escalated DAPT group (4.0%) versus 14.9% in the unchanged DAPT group ( $p < 0.01$ ). Bleeding events defined as all BARC occurred in 30 patients (9.3%) in the de-escalated DAPT group and in 76 patients (23.5%) in the unchanged DAPT group ( $p < 0.01$ ).

### **TROPICAL-ACS** (*Testing Responsiveness to Platelet Inhibition on Chronic Antiplatelet Treatment for Acute Coronary Syndromes*)

The investigator-sponsored, randomized, open-label trial included 2,610 biomarker-positive ACS patients after successful PCI. Patients were randomized to receive either prasugrel 5 or 10 mg/d (Days 0-14) ( $n = 1306$ ), or prasugrel 5 or 10 mg/d (Days 0-7) then de-escalated to clopidogrel 75 mg/d (Days 8-14) ( $n = 1304$ ), in combination with ASA ( $< 100$  mg/day). At Day 14, platelet function testing (PFT) was performed. The prasugrel-only patients were continued on prasugrel for 11.5 months.

The de-escalated patients underwent high platelet reactivity (HPR) testing. If  $HPR \geq 46$  units, the patients were escalated back to prasugrel 5 or 10 mg/d for 11.5 months; if  $HPR < 46$  units, the patients continued on clopidogrel 75 mg/d for 11.5 months. Therefore, the guided de-escalation arm had patients on either prasugrel (40%) or clopidogrel (60%). All patients were continued on aspirin and were followed for one year.

The primary endpoint was the combined incidence of CV death, MI, stroke and BARC bleeding grade  $\geq 2$  at 12 months. The study met its primary endpoint of showing non-inferiority. 95 patients (7%) in the guided de-escalation group and 118 patients (9%) in the control group ( $p$  non-inferiority = 0.0004) had an event. The guided de-escalation did not result in an increased combined risk of ischemic events (2.5% in the de-escalation group vs 3.2% in the control group;  $p$  non-inferiority = 0.0115), nor in the key secondary endpoint of BARC bleeding  $\geq 2$  (5% in the de-escalation group versus 6% in the control group ( $p = 0.23$ )). The cumulative incidence of all bleeding events (BARC class 1 to 5) was 9% (114 events) in the guided de-escalation group versus 11% (137 events) in the control group ( $p = 0.14$ ).

- ***Atrial Fibrillation***

**The ACTIVE-W and ACTIVE-A studies** separate trials in the ACTIVE program, included patients with atrial fibrillation (AF) who had at least one risk factor for vascular events. Based on enrollment criteria, physicians enrolled patients in ACTIVE-W if they were candidates for vitamin K antagonist (VKA) therapy (such as warfarin). The ACTIVE-A study included patients who could not receive VKA therapy because they were unable or unwilling to receive the treatment.

The ACTIVE-W study demonstrated that treatment with vitamin K antagonists was more effective than with clopidogrel and ASA.

The ACTIVE-A study (N=7,554) was a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study which compared clopidogrel 75 mg/day + ASA (N=3,772) to placebo + ASA (N=3,782). The recommended dose for ASA was 75 to 100 mg/day. Patients were treated for up to 5 years.

Patients randomized in the ACTIVE program were those presenting with documented AF, i.e., either permanent AF or at least 2 episodes of intermittent AF in the past 6 months, and had at least one of the following risk factors: age  $\geq$  75 years or age 55 to 74 years and either diabetes mellitus requiring drug therapy, or documented previous MI or documented coronary artery disease; treated for systemic hypertension; prior stroke, transient ischaemic attack (TIA), or non-CNS systemic embolus; left ventricular dysfunction with left ventricular ejection fraction  $<$  45%; or documented peripheral vascular disease. The mean CHADS2 score was 2.0 (range 0-6).

Seventy-three percent (73%) of patients enrolled into the ACTIVE-A study were unable to take VKA due to physician assessment, inability to comply with INR (international normalised ratio) monitoring, predisposition to falling or head trauma, or specific risk of bleeding; for 26% of the patients, the physician's decision was based on the patient's unwillingness to take VKA.

The patient population included 41.8 % women. The mean age was 71 years, 41.6% of patients were  $\geq$  75 years. A total of 23.0% of patients received anti-arrhythmics, 52.1% beta-blockers, 54.6% ACE inhibitors, and 25.4% statins.

The number of patients who reached the primary endpoint (time to first occurrence of stroke, MI, non-CNS systemic embolism or vascular death) was 832 (22.1%) in the group treated with clopidogrel + ASA and 924 (24.4%) in the placebo + ASA group

The benefit of clopidogrel + ASA was noted early and was maintained throughout the duration of the study up to 5 years; the rate of primary events was consistently lower in the clopidogrel + ASA group compared with the placebo + ASA group.

The reduction in the risk of major vascular events in the group treated with clopidogrel + ASA was primarily due to a large reduction in the incidence of strokes. Strokes occurred in 296 (7.8%) patients receiving clopidogrel + ASA and 408 (10.8%) patients receiving placebo + ASA.

The rate of ischaemic stroke was significantly lower in the clopidogrel + ASA group than in the placebo + ASA group (6.2% vs. 9.1%; relative risk reduction, 32.4%; 95% CI, 20.2% to 42.7%).

The risk of stroke of any severity was reduced with the use of clopidogrel + ASA. In addition, 46 fewer non-disabling strokes and 69 fewer disabling or fatal strokes were reported with clopidogrel + ASA as compared to placebo + ASA.

There was a trend for reduction in the rates of myocardial infarction in the group treated with clopidogrel + ASA (relative risk reduction, 21.9%; 95% CI, -3% to 40.7%;  $p=0.08$ ). The rates of non-CNS systemic embolism and death from vascular causes were similar between the two groups.

The effectiveness of clopidogrel + ASA was noted early and was maintained throughout the duration of the study up to 5 years; the rate of stroke was consistently lower in the clopidogrel + ASA group compared with the placebo + ASA group.



Clopidogrel + ASA reduced the total number of hospital days for cardiovascular causes. The total number of days of cardiovascular hospitalizations was 30,276 for clopidogrel + ASA and 34,813 for placebo + ASA.

### **Paediatric population**

The European Medicines Agency has waived the obligation to submit the results of studies with CoPlavix in all subsets of the paediatric population in the treatment of coronary atherosclerosis.

#### **• Paediatric Studies**

A randomised, placebo-controlled trial (CLARINET) did not demonstrate a clinical benefit of clopidogrel in neonates and infants with cyanotic congenital heart disease palliated with a systemic-to-pulmonary arterial shunt. In this study, 906 paediatric patients (neonates and infants) with cyanotic congenital heart disease palliated with a systemic-to-pulmonary arterial shunt were randomised to receive clopidogrel 0.2 mg/kg/day (n=467) or placebo (n=439) along with concomitant background therapy up to the time of second stage surgery. The mean time between shunt palliation and first administration of study medicinal product was 20 days. Approximately 88% of patients received concomitant ASA (range of 1 to 23 mg/kg/day). There was no significant difference between groups in the primary composite endpoint of death, shunt thrombosis or cardiac related intervention prior to 120 days of age following an event considered of thrombotic nature (89 [19.1%] for the clopidogrel group and 90 [20.5%] for the placebo group) (see "*Posology and method of administration*"). Bleeding was the most frequently reported adverse reaction in both clopidogrel and placebo groups; however, there was no significant difference in the bleeding rate between groups.

### **Pharmacokinetic properties**

#### **Clopidogrel:**

##### **Absorption**

After single and repeated oral doses of 75 mg per day, clopidogrel is rapidly absorbed. Mean peak plasma levels of unchanged clopidogrel (approximately 2.2-2.5 ng/ml after a single 75 mg oral dose) occurred approximately 45 minutes after dosing. Absorption is at least 50%, based on urinary excretion of clopidogrel metabolites.

The kinetics of the main circulating metabolite were linear (plasma concentrations increased in proportion to dose) in the dose range of 50 to 150 mg of clopidogrel.

##### **Distribution**

Clopidogrel and the main circulating (inactive) metabolite bind reversibly *in vitro* to human plasma proteins (98% and 94% respectively). The binding is non-saturable *in vitro* over a wide concentration range.

##### **Metabolism**

Clopidogrel is extensively metabolised by the liver. *In vitro* and *in vivo*, clopidogrel is metabolised according to two main metabolic pathways: one mediated by esterases and leading to hydrolysis into its inactive carboxylic acid derivative (85% of circulating metabolites), and one mediated by multiple cytochromes P450. Clopidogrel is first metabolised to a 2-oxo-clopidogrel intermediate metabolite. Subsequent metabolism

of the 2-oxo-clopidogrel intermediate metabolite results in formation of the active metabolite, a thiol derivative of clopidogrel. The active metabolite is formed mostly by CYP2C19 with contributions from several other CYP enzymes, including CYP1A2, CYP2B6 and CYP3A4. The active thiol metabolite which has been isolated *in vitro*, binds rapidly and irreversibly to platelet receptors, thus inhibiting platelet aggregation.

The  $C_{max}$  of the active metabolite is twice as high following a single 300-mg clopidogrel loading dose as it is after four days of 75-mg maintenance dose.  $C_{max}$  occurs approximately 30 to 60 minutes after dosing.

#### Elimination

Following an oral dose of  $^{14}C$ -labelled clopidogrel in man, approximately 50% was excreted in the urine and approximately 46% in the faeces in the 120-hour interval after dosing. After a single oral dose of 75 mg, clopidogrel has a half-life of approximately 6 hours. The elimination half-life of the main circulating (inactive) metabolite was 8 hours after single and repeated administration.

#### **Acetylsalicylic acid (ASA):**

##### Absorption

Following absorption, the ASA in CoPlavix is hydrolyzed to salicylic acid with peak plasma levels of salicylic acid occurring within 1 hour of dosing, such that plasma levels of ASA are essentially undetectable 1.5-3 hours after dosing.

##### Distribution

ASA is poorly bound to plasma proteins and its apparent volume of distribution is low (10 l). Its metabolite, salicylic acid, is highly bound to plasma proteins, but its binding is concentration dependent (nonlinear). At low concentrations (< 100 micrograms/ml), approximately 90% of salicylic acid is bound to albumin. Salicylic acid is widely distributed to all tissues and fluids in the body, including the central nervous system, breast milk, and foetal tissues.

##### Metabolism and Elimination

The ASA in CoPlavix is rapidly hydrolyzed in plasma to salicylic acid, with a half-life of 0.3 to 0.4 hours for ASA doses from 75 to 100 mg. Salicylic acid is primarily conjugated in the liver to form salicyluric acid, a phenolic glucuronide, an acyl glucuronide, and a number of minor metabolites. Salicylic acid in CoPlavix has a plasma half-life of approximately 2 hours. Salicylate metabolism is saturable and total body clearance decreases at higher serum concentrations due to the limited ability of the liver to form both salicyluric acid and phenolic glucuronide. Following toxic doses (1,020 g), the plasma half-life may be increased to over 20 hours. At high ASA doses, the elimination of salicylic acid follows zero-order kinetics (i.e., the rate of elimination is constant in relation to plasma concentration), with an apparent half-life of 6 hours or higher. Renal excretion of unchanged active substance depends upon urinary pH. As urinary pH rises above 6.5, the renal clearance of free salicylate increases from < 5% to > 80%. Following therapeutic doses, approximately 10% is found excreted in the urine as salicylic acid, 75% as salicyluric acid, 10% phenolic- and 5% acyl-glucuronides of salicylic acid.

Based on the pharmacokinetic and metabolic characteristics of both compounds, clinically significant PK interactions are unlikely

## Pharmacogenetics

CYP2C19 is involved in the formation of both the active metabolite and the 2-oxo-clopidogrel intermediate metabolite. Clopidogrel active metabolite pharmacokinetics and antiplatelet effects, as measured by *ex vivo* platelet aggregation assays, differ according to CYP2C19 genotype.

The CYP2C19\*1 allele corresponds to fully functional metabolism while the CYP2C19\*2 and CYP2C19\*3 alleles are nonfunctional. The CYP2C19\*2 and CYP2C19\*3 alleles account for the majority of reduced function alleles in white (85%) and Asian (99%) poor metabolisers. Other alleles associated with absent or reduced metabolism are less frequent, and include, but are not limited to, CYP2C19\*4, \*5, \*6, \*7, and \*8. A patient with poor metaboliser status will possess two loss-of-function alleles as defined above. Published frequencies for poor CYP2C19 metaboliser genotypes are approximately 2% for whites, 4% for blacks and 14% for Chinese. Tests are available to determine a patient's CYP2C19 genotype.

A crossover study in 40 healthy subjects, 10 each in the four CYP2C19 metaboliser groups (ultrarapid, extensive, intermediate and poor), evaluated pharmacokinetic and antiplatelet responses using 300 mg followed by 75 mg/day and 600 mg followed by 150 mg/day, each for a total of 5 days (steady state). No substantial differences in active metabolite exposure and mean inhibition of platelet aggregation (IPA) were observed between ultrarapid, extensive and intermediate metabolisers. In poor metabolisers, active metabolite exposure was decreased by 63-71% compared to extensive metabolisers. After the 300 mg/75 mg dose regimen, antiplatelet responses were decreased in the poor metabolisers with mean IPA (5  $\mu$ M ADP) of 24% (24 hours) and 37% (Day 5) as compared to IPA of 39% (24 hours) and 58% (Day 5) in the extensive metabolisers and 37% (24 hours) and 60% (Day 5) in the intermediate metabolisers. When poor metabolisers received the 600 mg/150 mg regimen, active metabolite exposure was greater than with the 300 mg/75 mg regimen. In addition, IPA was 32% (24 hours) and 61% (Day 5), which were greater than in poor metabolizers receiving the 300 mg/75 mg regimen, and were similar to the other CYP2C19 metaboliser groups receiving the 300 mg/75 mg regimen. An appropriate dose regimen for this patient population has not been established in clinical outcome trials.

Consistent with the above results, in a meta-analysis including 6 studies of 335 clopidogrel-treated subjects at steady state, it was shown that active metabolite exposure was decreased by 28% for intermediate metabolisers, and 72% for poor metabolisers while platelet aggregation inhibition (5  $\mu$ M ADP) was decreased with differences in IPA of 5.9% and 21.4%, respectively, when compared to extensive metabolisers.

The influence of CYP2C19 genotype on clinical outcomes in patients treated with clopidogrel has not been evaluated in prospective, randomized, controlled trials. There have been a number of retrospective analyses; however, to evaluate this effect in patients treated with clopidogrel for whom there are genotyping results: CURE (n=2721), CHARISMA (n=2428), CLARITY-TIMI 28 (n=227) and TRITON-TIMI 38 (n=1477), as well as a number of published cohort studies.

In TRITON-TIMI 38 and 3 of the cohort studies (Collet, Sibbing, Giusti) the combined group of patients with either intermediate or poor metaboliser status had a higher rate of cardiovascular events (death, myocardial infarction, and stroke) or stent thrombosis compared to extensive metabolisers.

In CHARISMA and one cohort study (Simon), an increased event rate was observed only in poor metabolisers when compared to extensive metabolisers.

In CURE, CLARITY and one of the cohort studies (Trenk), no increased event rate was observed based on metaboliser status.

None of these analyses was adequately sized to detect differences in outcome in poor metabolisers.

### **Special populations**

The pharmacokinetics of the active metabolite of clopidogrel is not known in these special populations.

#### Gender

In a small study comparing men and women, less inhibition of ADP-induced platelet aggregation was observed in women, but there was no difference in prolongation of bleeding time. In the large, controlled clinical study (Clopidogrel vs. Aspirin in Patients at Risk of Ischemic Events; CAPRIE), the incidence of clinical outcome events, other adverse clinical events, and abnormal clinical laboratory parameters was similar in men and women.

#### Elderly

In elderly ( $\geq 75$  years) volunteers compared to young healthy volunteers, there were no differences in platelet aggregation and bleeding time. No dosage adjustment is needed for the elderly.

#### Paediatric patients

No information available

#### Renal impairment

After repeated doses of 75 mg clopidogrel per day in subjects with severe renal disease (creatinine clearance from 5 to 15 ml/min), inhibition of ADP-induced platelet aggregation was lower (25%) than that observed in healthy subjects, however, the prolongation of bleeding time was similar to that seen in healthy subjects receiving 75 mg of clopidogrel per day. In addition, clinical tolerance was good in all patients.

#### Hepatic impairment

After repeated doses of 75 mg clopidogrel per day for 10 days in patients with severe hepatic impairment, inhibition of ADP-induced platelet aggregation was similar to that observed in healthy subjects. The mean bleeding time prolongation was also similar in the two groups.

#### Race

The prevalence of CYP2C19 alleles that result in intermediate and poor CYP2C19 metabolism differs according to race/ethnicity (see "*Pharmacogenetics*"). From literature, limited data in Asian populations are available to assess the clinical implication of genotyping of this CYP on clinical outcome events.

### **Preclinical safety data**

**Clopidogrel:** During non-clinical studies in rat and baboon, the most frequently observed effects were liver changes. These occurred at doses representing at least 25 times the exposure seen in humans receiving the clinical dose of 75 mg/day and

were a consequence of an effect on hepatic metabolising enzymes. No effect on hepatic metabolising enzymes was observed in humans receiving clopidogrel at the therapeutic dose.

At very high doses, a poor gastric tolerability (gastritis, gastric erosions and/or vomiting) of clopidogrel was also reported in rat and baboon.

There was no evidence of carcinogenic effect when clopidogrel was administered for 78 weeks to mice and 104 weeks to rats when given at doses up to 77 mg/kg per day (representing at least 25 times the exposure seen in humans receiving the clinical dose of 75 mg/day).

Clopidogrel has been tested in a range of *in vitro* and *in vivo* genotoxicity studies, and showed no genotoxic activity.

Clopidogrel was found to have no effect on the fertility of male and female rats and was not teratogenic in either rats or rabbits. When given to lactating rats, clopidogrel caused a slight delay in the development of the offspring. Specific pharmacokinetic studies performed with radiolabelled clopidogrel have shown that the parent compound or its metabolites are excreted in the milk. Consequently, a direct effect (slight toxicity), or an indirect effect (low palatability) cannot be excluded.

**Acetylsalicylic Acid:** Single-dose studies have shown that the oral toxicity of ASA is low. Repeat-dose toxicity studies have shown that levels up to 200 mg/kg/day are well tolerated in rats; dogs appear to be more sensitive, probably due to the high sensitivity of canines to the ulcerogenic effects of NSAIDs. No genotoxicity or clastogenicity issues of concern have been found with ASA. Although no formal carcinogenicity studies have been performed with ASA, it has been shown that it is not a tumour promoter.

Reproduction toxicity data show that ASA is teratogenic in several laboratory animals.

In animals, administration of a prostaglandin synthesis inhibitor has been shown to result in increased pre- and post-implantation loss and embryo-foetal lethality. In addition, increased incidences of various malformations, including cardiovascular, have been reported in animals given a prostaglandin synthesis inhibitor during the organogenetic period.

## PHARMACEUTICAL PARTICULARS

### List of excipients

75 mg / 75 mg
Mannitol (E421)
Macrogol 6000
Microcrystalline cellulose
Low substituted hydroxypropylcellulose
Maize starch
Hydrogenated castor oil
Stearic acid
Colloidal anhydrous silica
Lactose monohydrate

Hypromellose (E464) Titanium dioxide (E171) Triacetin (E1518) Yellow iron oxide (E172) Carnauba wax
---

**Incompatibilities**

Not applicable.

**Shelf-life**

2 years

**Special precautions for storage**

Store below 25°C.

**Nature and contents of container**

Aluminium blisters in cardboard cartons.

Aluminium perforated unit-dose blisters in cardboard cartons.

**MARKETING AUTHORIZATION HOLDER**

Imported by: sanofi-aventis (Thailand) Ltd., Bangkok, Thailand

**MARKETING AUTHORIZATION NUMBER**

CoPlavix (75mg/75mg): Reg. No. 2C 6/54 (N)

**DATE OF AUTHORIZATION**

CoPlavix (75mg/75mg): Reg. No. 2C 6/54 (N) – 30 May 2014

**DATE OF REVISION OF THE TEXT**

Clopidogrel plus ASA CCDS version 24 (1 Sep 2022), CCDS V 22 (14 Oct 2021)

# CoPlavix

75 mg/75 mg

ยาเม็ดเคลือบฟิล์ม

## ชื่อผลิตภัณฑ์ยา

ยาเม็ดเคลือบฟิล์ม CoPlavix ขนาด 75 มิลลิกรัม/75 มิลลิกรัม

## ปริมาณและคุณสมบัติของตัวยาสำคัญ

ยาเม็ดเคลือบฟิล์มแต่ละเม็ดประกอบด้วย Clopidogrel 75 มิลลิกรัม (รูป hydrogen sulphate) และ acetylsalicylic acid (ASA) 75 มิลลิกรัม

ตัวยาไม่สำคัญของ CoPlavix ขนาด 75 มิลลิกรัม/75 มิลลิกรัม: ยาเม็ดเคลือบฟิล์มแต่ละเม็ดประกอบด้วยแลคโตส 7 มิลลิกรัมและ hydrogenated castor oil 3.3 มิลลิกรัม

สำหรับรายการตัวยาไม่สำคัญที่สมบูรณ์ ดูหัวข้อ “รายการตัวยาไม่สำคัญ”

## ลักษณะและรูปแบบยาทางเภสัชกรรม

ยาเม็ดเคลือบฟิล์ม

CoPlavix ขนาด 75 มิลลิกรัม/75 มิลลิกรัม: สีเหลือง รูปรีปลายมน หนักเล็กน้อยทั้ง 2 ด้าน ด้านหนึ่งมีอักษรและตัวเลข C75 อีกด้านหนึ่งมีอักษรและตัวเลข A75

## คุณสมบัติทางคลินิก

### ข้อบ่งใช้ในการรักษา

CoPlavix มีข้อบ่งใช้ในการป้องกันในระดับทุติยภูมิของการเกิดภาวะหลอดเลือดแดงตีบตัน (atherothrombotic events) ในผู้ป่วยผู้ใหญ่ที่รับประทานทั้ง clopidogrel และ acetylsalicylic acid (ASA) อยู่ CoPlavix เป็นยาผสมที่มีปริมาณยาคงที่สำหรับรักษาอย่างต่อเนื่องใน:

- ผู้ป่วยที่มีอาการกล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือดเฉียบพลันชนิด Non-ST segment elevation acute coronary syndrome [ภาวะเจ็บหน้าอกแบบไม่แน่นอน (unstable angina) หรือ กล้ามเนื้อหัวใจตายแบบ non-Q-wave]]

- ผู้ป่วยที่มีภาวะกล้ามเนื้อหัวใจตายแบบเฉียบพลันชนิด ST segment elevation (STEMI) ในผู้ป่วยที่ได้รับการทำหัตถการสวนหลอดเลือดหัวใจ (รวมถึง ผู้ป่วยที่ได้รับการใส่ขดลวด) หรือผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาทางอายุรกรรมที่สามารถรับการรักษาโดยการละลายลิ่มเลือด/สลายลิ่มเลือด
- ผู้ป่วยที่มีอาการกล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือดเฉียบพลัน ที่ได้รับการใส่ขดลวดค้ำยันหลอดเลือดหัวใจ (stent) ภายหลังจากหัตถการสวนหลอดเลือดหัวใจ (percutaneous coronary intervention, PCI)

CoPlavix (Clopidogrel และ ASA ในรูปแบบผสม) มีข้อบ่งใช้สำหรับผู้ป่วยใหญ่ในการป้องกันการเกิดภาวะหลอดเลือดตีบตัน (atherothrombotic events) และภาวะลิ่มเลือดอุดตันในหลอดเลือด (thromboembolic events) ใน:

- ภาวะหัวใจห้องบนเต้นผิดปกติแบบสั่นพลิ้ว (Atrial fibrillation, AF)
  - ในผู้ป่วยภาวะหัวใจห้องบนเต้นผิดปกติแบบสั่นพลิ้ว (Atrial fibrillation, AF) ที่มีความเสี่ยงของเหตุการณ์ทางหลอดเลือดเพิ่มขึ้น และสามารถรับการรักษาดัวยยาต้านวิตามิน K (vitamin K antagonist, VKA) ได้ VKA แสดงให้เห็นถึงผลประโยชน์ทางคลินิกที่ดีกว่าการให้ Acetylsalicylic acid (ASA) เดี่ยวๆ หรือการให้ยา clopidogrel และ ASA ร่วมกันในการลดโรคหลอดเลือดสมองอุดตัน (stroke)
  - ในผู้ป่วยที่มีภาวะหัวใจห้องบนเต้นผิดปกติแบบสั่นพลิ้ว (Atrial fibrillation, AF) ซึ่งมีปัจจัยเสี่ยงของเหตุการณ์ทางหลอดเลือดอย่างน้อย 1 ปัจจัยและไม่สามารถรับการรักษาดัวย VKA ได้ (เช่น มีความเสี่ยงต่อการเกิดเลือดออก, แพทย์ประเมินว่าผู้ป่วยไม่สามารถติดตามค่า INR (International normalized ratio) ได้หรือการใช้ VKA ไม่เหมาะสม) CoPlavix (clopidogrel plus ASA) มีข้อบ่งใช้ ในการป้องกันภาวะหลอดเลือดตีบตัน (atherothrombotic events) และภาวะลิ่มเลือดอุดตันในหลอดเลือด (thromboembolic events) รวมทั้งโรคหลอดเลือดสมองอุดตัน (stroke) การให้ยา clopidogrel ร่วมกับ ASA แสดงให้เห็นถึงการลดอัตราของผลลัพธ์รวมของการเกิดโรคหลอดเลือดสมองอุดตัน (stroke), ภาวะกล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือด (myocardial infarction, MI), เส้นเลือดอุดตันนอกระบบประสาทส่วนกลาง (non-CNS systemic embolism), หรือการเสียชีวิตจากโรคหลอดเลือด, ซึ่งผลส่วนใหญ่เกิดจากการลดการเกิดโรคหลอดเลือดสมองอุดตัน (stroke) ดูข้อมูลเพิ่มเติมใน “คุณสมบัติทางเภสัชวิทยา, คุณสมบัติทางเภสัชพลศาสตร์, ประสิทธิภาพทางคลินิก/การศึกษาทางคลินิก” โปรดดูรายละเอียดเพิ่มเติมในหัวข้อ “คุณสมบัติทางเภสัชพลศาสตร์”

## ขนาดยาและวิธีการใช้ยา

### ขนาดยา



- ผู้ใหญ่และผู้สูงอายุ

ควรให้ยา CoPlavix วันละครั้ง

การใช้ยา CoPlavix จะให้หลังจากที่เริ่มการรักษาด้วย clopidogrel ในขนาดยาแบบ loading 300 มก. ร่วมกับ aspirin ในผู้ป่วยที่มีอาการกล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือดแบบเฉียบพลัน

- ในผู้ป่วยที่มีภาวะกล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือดเฉียบพลันชนิด *Non-ST segment elevation acute coronary syndrome* [ภาวะเจ็บหน้าอกแบบไม่แน่นอน (*unstable angina*) หรือ กล้ามเนื้อหัวใจตายแบบ *non-Q-wave*]: การรักษาควรเริ่มด้วย clopidogrel ในขนาดยาแบบ loading 300 มก. ครั้งเดียว ร่วมกับขนาดยา aspirin ที่เหมาะสม สามารถเลือกให้ยา CoPlavix (clopidogrel 75 มก./aspirin 75 มก.) 4 เม็ดได้ถ้าคิดว่าขนาดยา aspirin นั้นเหมาะสม ในการรักษาระยะยาว ควรรับประทานยา CoPlavix (75 มก./75 มก.) อย่างต่อเนื่อง วันละเม็ดพร้อมน้ำในปริมาณที่เพียงพอ ระยะเวลาที่เหมาะสมในการรักษายังไม่มีแบบแผนที่แน่ชัด ข้อมูลการทดลองทางคลินิกที่ใช้สนับสนุนมีถึง 12 เดือน และผลประโยชน์สูงสุดที่ได้รับเห็นผลที่ 3 เดือน (ดู “คุณสมบัติทางเภสัชพลศาสตร์”) ถ้าหากหยุดใช้ยา CoPlavix ผู้ป่วยอาจได้รับประโยชน์จากยาต้านเกล็ดเลือดชนิดใดชนิดหนึ่งอย่างต่อเนื่อง

- ในผู้ป่วยที่มีภาวะกล้ามเนื้อหัวใจตายแบบเฉียบพลันชนิด *ST segment elevation*: การรักษาควรเริ่มด้วยขนาดยา clopidogrel แบบ loading 300 มก. หรือไม่ได้ ร่วมกับ aspirin และให้ร่วมกับยาลดไขมันเลือดหรือไม่ก็ได้

- สำหรับผู้ป่วยทางอายุรกรรมที่ได้รับการรักษาด้วยยา ควรเริ่มการรักษาด้วยยา Co-Plavix ให้เร็วที่สุดเท่าที่จะทำได้หลังจากเริ่มมีอาการและให้ยาอย่างต่อเนื่องอย่างน้อย 4 สัปดาห์ ผลประโยชน์ของการให้ยา clopidogrel กับ ASA ผสมกันมากกว่า 4 สัปดาห์ยังไม่ได้ทำการศึกษาในผู้ป่วยกลุ่มนี้ (ดู “คุณสมบัติทางเภสัชพลศาสตร์”)

- เมื่อต้องเข้ารับการรักษาโดยการขยายหลอดเลือดหัวใจด้วยบอลลูนและใส่ขดลวด (PCI) ควรได้รับยา Co-Plavix ให้เร็วที่สุดเท่าที่จะทำได้หลังจากเริ่มมีอาการและต่อเนื่องจนถึง 12 เดือน (ดู “คุณสมบัติทางเภสัชพลศาสตร์”)

การรักษาทุกวันควรทำอย่างต่อเนื่องโดยการรับประทานยา CoPlavix (75 มก./75 มก.) วันละเม็ดพร้อมน้ำในปริมาณที่เพียงพอ

ภาวะหัวใจห้องบนเต้นผิดกติแบบสั่นพลิ้ว (Atrial fibrillation, AF): ควรให้ยา clopidogrel รูปแบบผสมกับ ASA วันละครั้งในขนาด 75 มิลลิกรัม/75 มิลลิกรัม (ดู “คุณสมบัติทางเภสัชวิทยา, คุณสมบัติทางเภสัชพลศาสตร์, ประสิทธิภาพทางคลินิก/การศึกษาทางคลินิก”)

ไม่จำเป็นต้องปรับขนาดยาสำหรับการรักษาแบบคงสภาวะ (maintenance therapy) ในผู้ป่วยสูงอายุ

หากลิ้มรับประทานยา:

- น้อยกว่า 12 ชั่วโมงหลังจากเวลาที่รับประทานเป็นประจำ: ผู้ป่วยควรรับประทานยาเม็ดที่ลิ้มทันที และรับประทานยาครั้งถัดไปในเวลาที่รับประทานเป็นประจำ
- มากกว่า 12 ชั่วโมง: ผู้ป่วยควรรับประทานยาครั้งถัดไปในเวลาที่รับประทานเป็นประจำ ไม่ควรรับประทานยาเป็น 2 เท่า

- เภสัชพันธุศาสตร์ (Pharmacogenetics)

ในกลุ่มผู้ที่ CYP2C19 มีคุณสมบัติที่เมตาบอลิซึมได้ไม่ดี (poor metaboliser) จะทำให้การตอบสนองการต้านเกล็ดเลือดของ clopidogrel น้อยลง ขนาดยาที่สูง (loading dose 600 มิลลิกรัมตามด้วย 150 มิลลิกรัม วันละครั้ง) ในผู้ที่เป็น poor metaboliser จะเพิ่มการตอบสนองการต้านเกล็ดเลือด (ดู “คุณสมบัติทางเภสัชจลนศาสตร์, เภสัชพันธุศาสตร์”) ควรพิจารณาการใช้ยา clopidogrel ในขนาดสูงขึ้นในผู้ป่วยที่ CYP2C19 มีคุณสมบัติที่เมตาบอลิซึมได้ไม่ดี (poor metaboliser) ขนาดยาที่เหมาะสมสำหรับผู้ป่วยกลุ่มนี้ยังไม่ทราบแน่ชัดจากผลการทดลองทางคลินิก

- ประชากรเด็ก

ยังไม่มีข้อมูลความปลอดภัยและประสิทธิภาพของ CoPlavix ในเด็กและวัยรุ่นอายุต่ำกว่า 18 ปี ไม่แนะนำให้ใช้ CoPlavix ในผู้ป่วยกลุ่มนี้

- การทำงานของไตบกพร่อง

ห้ามใช้ CoPlavix ในผู้ป่วยที่มีการทำงานของไตบกพร่องขั้นรุนแรง (ดู “ข้อห้ามใช้”) ประสิทธิภาพการรักษาจำกัดในผู้ป่วยที่มีการทำงานของไตบกพร่องเล็กน้อยถึงปานกลาง (ดู “คำเตือนพิเศษและข้อควรระวังในการใช้ยา”) ดังนั้นควรใช้ยา CoPlavix อย่างระมัดระวังในผู้ป่วยเหล่านี้

- การทำงานของตับบกพร่อง

ห้ามใช้ CoPlavix ในผู้ป่วยที่มีการทำงานของตับบกพร่องขั้นรุนแรง (ดู “ข้อห้ามใช้”) ประสิทธิภาพการรักษาจำกัดในผู้ป่วยที่มีการทำงานของตับบกพร่องปานกลาง ซึ่งอาจเกิดภาวะเลือดออก (bleeding diatheses) (ดู “คำเตือนพิเศษและข้อควรระวังในการใช้ยา”) ดังนั้นควรใช้ยา CoPlavix อย่างระมัดระวังในผู้ป่วยเหล่านี้

## วิธีการใช้ยา

ใช้สำหรับรับประทาน

อาจให้ยาพร้อมหรือไม่พร้อมอาหาร

### ข้อห้ามใช้

เนื่องจากผลิตภัณฑ์ยานี้มีตัวยา 2 ชนิด ดังนั้นห้ามใช้ยา CoPlavix ในกรณีที่:

- ผู้ป่วยที่แพ้สารออกฤทธิ์ หรือส่วนประกอบใดๆ ในผลิตภัณฑ์นี้
  - ผู้ป่วยที่มีการทำงานของตับบกพร่องขั้นรุนแรง
  - ผู้ป่วยที่มีพยาธิสภาพของภาวะตกเลือดที่กำลังดำเนินอยู่ (active pathological bleeding) เช่น โรคแผลในกระเพาะอาหาร (peptic ulcer) หรือเลือดออกภายในกะโหลกศีรษะ (intracranial haemorrhage)
- นอกจากนี้ เนื่องจากผลิตภัณฑ์ยานี้มี ASA ดังนั้นห้ามใช้ยานี้ใน:
- ผู้ป่วยที่แพ้ยาต้านการอักเสบชนิดที่ไม่ใช่ยาสเตียรอยด์ (NSAIDs) และเป็นโรคหืด, เยื่อจมูกอักเสบ, และริดสีดวงจมูก ผู้ป่วยที่มีภาวะ mast cells สะสมอยู่ในเนื้อเยื่ออยู่ก่อน ซึ่งการใช้ acetylsalicylic acid อาจเหนี่ยวนำให้เกิดปฏิกิริยาภูมิไวเกินที่รุนแรง (รวมถึงภาวะช็อกร่วมกับอาการหน้าแดง, ความดันโลหิตต่ำ, หัวใจเต้นเร็วผิดปกติ และอาเจียน)
  - ผู้ป่วยที่มีการทำงานของไตบกพร่องขั้นรุนแรง (CrCl น้อยกว่า 30 มล./นาที)
  - ผู้ป่วยที่ตั้งครรภ์ในไตรมาสที่ 3 (ดู “การสืบพันธุ์, การใช้ในสตรีมีครรภ์และสตรีระหว่างให้นมบุตร”)

### คำเตือนพิเศษและข้อควรระวังในการใช้ยา

#### ● ภาวะเลือดออกและความผิดปกติของระบบเลือด

เนื่องจากความเสี่ยงในการเกิดภาวะเลือดออก (bleeding) และอันตรกิริยาไม่พึงประสงค์ต่อระบบเลือด เมื่อพบอาการทางคลินิกของภาวะเลือดออกในระหว่างการรักษา ควรพิจารณาส่งตรวจนับเม็ดเลือด และ/หรือการตรวจทางห้องปฏิบัติการอื่นๆ ที่เหมาะสมทันที (ดู “อาการไม่พึงประสงค์”)

เนื่องจากเป็นยาต้านเกล็ดเลือดทั้งคู่ จึงควรใช้ CoPlavix ด้วยความระมัดระวังในผู้ป่วยซึ่งมีความเสี่ยงของการเกิดภาวะเลือดออกจากอุบัติเหตุ การผ่าตัดหรือพยาธิสภาพอื่นๆ และในผู้ป่วยที่กำลังได้รับการรักษาด้วย NSAIDs อื่นๆ รวมถึงยาในกลุ่ม cox-2 inhibitors, heparin, glycoprotein IIb/IIIa inhibitors, selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs), หรือยาในกลุ่มที่เหนี่ยวนำเอนไซม์ CYP2C19 อย่างแรง หรือยาละลายลิ่มเลือด (thrombolytics) เนื่องจากความเสี่ยงในการเกิดภาวะเลือดออก (hemorrhage) ที่เพิ่มขึ้น ไม่แนะนำให้ใช้ยาด้านเกล็ดเลือดร่วมกัน 3 ชนิด (clopidogrel + aspirin + dipyridamole) สำหรับการป้องกันภาวะเลือดออกในสมองแบบทุติยภูมิ ในผู้ป่วยที่มีภาวะสมองขาดเลือดเฉียบพลันแบบ non-cardioembolic หรือ มีโรคหลอดเลือดสมองตีบชั่วคราว (TIA) (ดู “อันตรกิริยากับยาอื่นๆ หรืออันตรกิริยาอื่นๆ”) ผู้ป่วยควรได้รับการติดตามสัญญาณต่างๆ ของการเกิดเลือดออกอย่างระมัดระวัง รวมทั้งการเกิดเลือดออกที่ซ่อนเร้น โดยเฉพาะในช่วงสัปดาห์แรกของการ

รักษาและ/หรือหลังจากมีการทำหัตถการทางหัวใจแบบก้ำวาล์วหรือการผ่าตัดเกี่ยวกับหัวใจ ไม่แนะนำให้ใช้ยา CoPlavix ร่วมกับยาต้านการแข็งตัวของเลือดที่ให้โดยวิธีรับประทานเนื่องจากอาจทำให้มีเลือดออกมากขึ้น (ดู “อันตรกิริยากับยาอื่นๆ หรืออันตรกิริยาอื่นๆ”)

ผู้ป่วยควรแจ้งแก่แพทย์หรือทันตแพทย์ที่กำลังรับประทานยา CoPlavix ก่อนมีการนัดผ่าตัดหรือก่อนจะรับประทานยาตัวใหม่ ถ้าผู้ป่วยกำลังถูกพิจารณาเลือกเข้ารับการผ่าตัด ควรทบทวนการรักษาโดยให้ยาด้านเกล็ดเลือดคู่กัน และควรพิจารณาให้ยาด้านเกล็ดเลือดชนิดเดียว ถ้าผู้ป่วยต้องเข้ารับการผ่าตัดที่ไม่เร่งด่วนและไม่ต้องการฤทธิ์ของยาด้านเกล็ดเลือด ควรหยุดใช้ clopidogrel 5-7 วันก่อนเข้ารับการผ่าตัด

CoPlavix จะทำให้ bleeding time นานขึ้น และควรใช้ด้วยความระมัดระวังในผู้ป่วยที่มีรอยโรคต่างๆ ที่จะตกเลือดได้ (โดยเฉพาะในระบบกระเพาะอาหารและลำไส้และภายในลูกตา)

ควรแจ้งแก่ผู้ป่วยให้รับทราบถึงข้อมูลว่าอาจจะใช้เวลาในการห้ามเลือดเมื่อรับประทานยา CoPlavix และผู้ป่วยควรแจ้งให้แพทย์ทราบเมื่อมีภาวะเลือดออกผิดปกติ (ทั้งตำแหน่งและระยะเวลา)

- Thrombotic Thrombocytopenic Purpura (TTP)

มีรายงานน้อยมากว่าพบภาวะ Thrombotic Thrombocytopenic Purpura (TTP) หลังจากได้รับ clopidogrel บางรายเกิดขึ้นหลังการได้รับ clopidogrel เพียงระยะเวลาสั้นๆ ภาวะนี้จะมีอาการคือ ภาวะเกล็ดเลือดต่ำ (thrombocytopenia) และภาวะซีดจากการแตกของเม็ดเลือดแดงในเส้นเลือดฝอย (microangiopathic hemolytic anemia) ร่วมกับอาการทางระบบประสาท, การทำงานของไตผิดปกติ หรือมีไข้ เมื่อเกิด TTP ซึ่งมีความเสี่ยงทำให้เสียชีวิตได้ จะต้องได้รับการรักษาอย่างทันทีว่งที่ รวมทั้งการทำ plasmapheresis (เปลี่ยนถ่ายเลือด)

- ภาวะเลือดออกผิดปกติที่เกิดขึ้นภายหลัง (Acquired haemophilia)

มีรายงานภาวะเลือดออกผิดปกติที่เกิดขึ้นภายหลัง (acquired haemophilia) หลังจากได้รับ clopidogrel ผู้ป่วยควรได้รับการพิจารณาภาวะดังกล่าว ในกรณีที่มีการยืดเวลา activated Partial Thromboplastin Time (aPTT) เพียงอย่างเดียวร่วมกับภาวะเลือดออกหรือไม่ก็ตาม ผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยว่ามีภาวะ เลือดออกผิดปกติที่เกิดขึ้นภายหลัง ควรได้รับการจัดการและรักษาโดยผู้เชี่ยวชาญ และควรหยุดยา clopidogrel

- ภาวะสมองขาดเลือดชั่วคราวที่เพิ่งเกิดขึ้น (Recent transient ischaemic attack) หรือโรคหลอดเลือดสมอง (stroke)

การให้ยา ASA และ clopidogrel ผสมกันแสดงให้เห็นว่ามีภาวะเลือดออกเพิ่มขึ้นในผู้ป่วยที่ภาวะสมองขาดเลือดชั่วคราวที่เพิ่งเกิดขึ้น (recent transient ischaemic attack) หรือ โรคหลอดเลือดสมอง (stroke) ที่มีความเสี่ยงสูงของการกลับเป็นซ้ำของภาวะสมองขาดเลือด ดังนั้นควรพิจารณาการให้ยาผสมสองชนิดนี้ด้วยความระมัดระวัง แม้ว่าผลทางคลินิกจะได้รับการพิสูจน์การให้ยาร่วมกันแล้วว่าได้ผลดี

- Cytochrome P450 2C19 (CYP2C19)

เภสัชพันธุศาสตร์: ในผู้ป่วยที่ CYP2C19 มีคุณสมบัติที่เมตาบอลิซึมได้ไม่ดี (poor metaboliser) clopidogrel ในขนาดยาที่แนะนำ จะมีสารเมตาบอลิซึมที่มีฤทธิ์ของ clopidogrel น้อยและจะมีฤทธิ์ต่อหน้าที่ของเกล็ดเลือดน้อยลง ผู้ที่เป็น poor metaboliser และมีภาวะหัวใจล้มเหลวเฉียบพลันหรือกำลังรักษาหลอดเลือดหัวใจตีบตันผ่านสายสวน (percutaneous coronary intervention) ซึ่งรักษาด้วย clopidogrel ในขนาดยาที่แนะนำ อาจมีอัตราการเกิดอุบัติเหตุทางหัวใจและหลอดเลือดมากกว่าผู้ป่วยที่มีหน้าที่การทำงานของ CYP2C19 ปกติ (ดู “คุณสมบัติทางเภสัชจลนศาสตร์, เภสัชพันธุศาสตร์”)

การใช้ยาที่มีฤทธิ์เหนี่ยวนำเอนไซม์ CYP 2C19 อาจส่งผลให้ระดับสารเมตาบอลิซึมที่มีฤทธิ์ของ clopidogrel สูงขึ้นนำไปสู่ความเสี่ยงของการเกิดภาวะเลือดออก เป็นข้อควรระวังว่าไม่ควรให้ร่วมกับยากลุ่มที่เหนี่ยวนำเอนไซม์ CYP 2C19 อย่างแรง (ดู “อันตรกิริยากับยาอื่นๆ หรืออันตรกิริยาอื่นๆ”) มีหลายการทดสอบเพื่อที่จะระบุจีโนไทป์ของเอนไซม์ CYP2C19 ของผู้ป่วย ซึ่งการทดสอบเหล่านี้สามารถนำมาใช้เพื่อช่วยกำหนดแผนการรักษาผู้ป่วยได้ ควรพิจารณาการใช้ clopidogrel ขนาดยาสูงในผู้ป่วยที่ทราบว่าเป็น CYP2C19 มีคุณสมบัติที่เมตาบอลิซึมได้ไม่ดี (poor metaboliser) (ดู “ขนาดยาและวิธีการใช้ยา, เภสัชพันธุศาสตร์”)

- ปฏิกิริยาข้ามกลุ่มระหว่าง thienopyridines

ผู้ป่วยควรได้รับการประเมินประวัติการแพ้ต่อยาในกลุ่ม thienopyridine ชนิดอื่น (เช่น ticlopidine, prasugrel) เนื่องจากมีรายงานการเกิดปฏิกิริยาข้ามกลุ่มระหว่าง thienopyridines (ดู “อาการไม่พึงประสงค์”) ยาในกลุ่ม thienopyridine อาจเป็นสาเหตุของปฏิกิริยาการแพ้เล็กน้อยจนถึงรุนแรง เช่น ผื่น, อาการบวม (angioedema) หรือปฏิกิริยาเกี่ยวกับระบบเลือด เช่น ภาวะเกล็ดเลือดต่ำ (thrombocytopenia) และ ภาวะเม็ดเลือดขาวต่ำ (neutropenia) ผู้ป่วยที่มีปฏิกิริยาต่อการแพ้ยาในกลุ่ม thienopyridine ชนิดใดชนิดหนึ่งมาก่อน ร่วมกับการมีปฏิกิริยาทางระบบเลือดหรือไม่ก็ตาม อาจมีความเสี่ยงเพิ่มขึ้นที่จะเกิดปฏิกิริยาเดิมหรือปฏิกิริยาอื่นต่อยากลุ่ม thienopyridine ชนิดอื่นเพิ่มมากขึ้น แนะนำให้ติดตามการเกิดปฏิกิริยาข้ามกลุ่มดังกล่าว

- การทำงานของไตบกพร่อง

ห้ามใช้ CoPlavix ในผู้ป่วยที่มีการทำงานของไตบกพร่องขั้นรุนแรง (ดู “ข้อห้ามใช้”) ประสิทธิภาพการรักษามีจำกัดในผู้ป่วยที่มีการทำงานของไตบกพร่องเล็กน้อยถึงปานกลาง ดังนั้นควรใช้ยา CoPlavix อย่างระมัดระวังในผู้ป่วยเหล่านี้

- การทำงานของไตบกพร่อง

ห้ามใช้ CoPlavix ในผู้ป่วยที่มีการทำงานของไตบกพร่องขั้นรุนแรง (ดู “ข้อห้ามใช้”) ประสิทธิภาพการรักษาจำกัดในผู้ป่วยที่มีการทำงานของไตบกพร่องปานกลาง ซึ่งอาจเกิดภาวะเลือดออก (bleeding diatheses) ดังนั้นควรใช้ยา CoPlavix อย่างระมัดระวังในผู้ป่วยเหล่านี้

- การใช้ยา ASA มีข้อควรระวังใน:

- ผู้ป่วยที่มีประวัติเป็นโรคหืดหรือภูมิแพ้เนื่องจากอาจเพิ่มความเสี่ยงของการเกิดปฏิกิริยาแพ้ยา
- ผู้ป่วยที่เป็นโรคเก๊าท์ เนื่องจากยา ASA ในขนาดต่ำจะเพิ่มความเข้มข้นของยูเรท (urate)
- ผู้ป่วยที่อายุน้อยกว่า 18 ปี มีความเป็นไปได้ว่า ASA กับ Reye's syndrome มีความเกี่ยวข้องกัน Reye's syndrome เป็นโรคที่เกิดขึ้นน้อยมากซึ่งอาจทำให้เสียชีวิตได้
- แอลกอฮอล์ - เนื่องจากยานี้มีตัวยา aspirin
  - แอลกอฮอล์อาจเพิ่มความเสี่ยงของการบาดเจ็บในทางเดินอาหารเมื่อได้รับร่วมกับ ASA ดังนั้น ควรระมัดระวังการดื่มแอลกอฮอล์ในผู้ป่วยที่กำลังได้รับ ASA (ดู “อันตรกิริยากับยาอื่นๆ หรืออันตรกิริยาอื่นๆ”)
  - ควรแนะนำผู้ป่วยเกี่ยวกับความเสี่ยงของการเกิดเลือดออกซึ่งเกี่ยวข้องกับการดื่มแอลกอฮอล์อย่างหนักและเรื้อรังขณะที่กำลังรับประทานยา CoPlavix
- ผู้ป่วยที่มีภาวะขาดเอนไซม์ glucose-6-phosphate dehydrogenase (G6PD) ต้องใช้ยานี้ภายใต้การดูแลของแพทย์อย่างใกล้ชิด เนื่องจากมีความเสี่ยงที่จะเกิดเม็ดเลือดแดงแตก (ดู “อาการไม่พึงประสงค์”)
- ควรหลีกเลี่ยงการรักษาด้วย levothyroxine ร่วมกับ salicylates โดยเฉพาะที่ขนาดยา มากกว่า 2.0 กรัม/วัน (ดู “อันตรกิริยากับยาอื่นๆ หรืออันตรกิริยาอื่นๆ”)

- กลุ่มอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาที่มีอาการรุนแรงร่วมกับการมี eosinophil มากผิดปกติ (Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms: DRESS)

พบรายงานการเกิดกลุ่มอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาที่มีอาการรุนแรงร่วมกับการมี eosinophil มากผิดปกติ (Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms: DRESS) ในผู้ป่วยที่ได้รับ NSAIDs เช่น ASA ในบางกรณีผู้ป่วยอาจเสียชีวิตหรือเกิดอันตรายถึงชีวิตได้ อาการแสดงโดยทั่วไปของ DRESS ซึ่งอาจไม่ใช่เฉพาะอาการเหล่านี้ ได้แก่ มีไข้ ผื่น ต่อมมน้ำเหลืองโต และ/หรือใบหน้าบวม รวมถึง

อาจเกิดอาการอื่นๆ เช่น ตับอักเสบ ไตอักเสบ ความผิดปกติในระบบเลือด กล้ามเนื้อหัวใจอักเสบ หรือ กล้ามเนื้ออักเสบ บางครั้งอาการของ DRESS อาจคล้ายการติดเชื้อไวรัสเฉียบพลัน และบ่อยครั้งที่พบภาวะ eosinophil สูง (Eosinophilia) ร่วมด้วย จากการที่ความผิดปกตินี้สามารถเกิดขึ้นได้หลากหลายรูปแบบ ซึ่งอาจรวมถึงระบบอวัยวะอื่น ๆ ที่ไม่ได้กล่าวถึงในที่นี้ได้เช่นกัน ดังนั้นสิ่งสำคัญคือการรับรู้ถึงอาการแสดงเริ่มต้นของการแพ้ เช่น การมีไข้ หรือมีต่อมเหงื่อที่เพิ่มขึ้นแม้ว่าผื่นจะยังไม่ปรากฏชัดเจน เมื่อมีสัญญาณหรืออาการเหล่านี้เกิดขึ้น ให้หยุดยา ASA และประเมินผู้ป่วยทันที (ดู “อาการไม่พึงประสงค์”)

- ภาวะอาหารและลำไส้ (GI)

ควรใช้ยา CoPlavix ด้วยความระมัดระวังในผู้ป่วยที่มีประวัติเป็นแผลในกระเพาะอาหารหรือภาวะเลือดออกในกระเพาะอาหารและลำไส้ส่วนต้น (gastroduodenal haemorrhage) หรืออาการแสดงทางกระเพาะอาหารและลำไส้ส่วนบน (minor upper GI symptom) ซึ่งอาจเกิดจากแผลในกระเพาะอาหาร ซึ่งเป็นเหตุทำให้เกิดเลือดออกในกระเพาะอาหารได้ อาการไม่พึงประสงค์ทางกระเพาะอาหารและลำไส้ที่อาจเกิดขึ้นได้แก่ ปวดท้อง, แสบหน้าอก (heartburn), คลื่นไส้, อาเจียน และเลือดออกในกระเพาะอาหารและลำไส้ อาการแสดงของกระเพาะอาหารและลำไส้ช่วงบน (minor upper GI symptom) เช่น ท้องอืด จะเกิดขึ้นเป็นปกติและสามารถเกิดขึ้นได้ตลอดเวลาของการรักษา แพทย์ควรตระหนักถึงอาการของการเกิดแผลและภาวะเลือดออกในกระเพาะอาหารแม้ว่าผู้ป่วยจะไม่มีอาการทางกระเพาะอาหารและลำไส้มาก่อน ควรแนะนำผู้ป่วยเกี่ยวกับอาการและอาการแสดงของอาการไม่พึงประสงค์ทางกระเพาะอาหารและลำไส้และขั้นตอนที่ต้องทำหากเกิดอาการดังกล่าว (ดู “อาการไม่พึงประสงค์”)

ในผู้ป่วยที่ได้รับยา nicorandil ร่วมกับยาในกลุ่มต้านการอักเสบที่ไม่ใช่สเตียรอยด์ (NSAIDs) รวมถึง ASA และ LAS สามารถเพิ่มความเสี่ยงในการเกิดภาวะแทรกซ้อนรุนแรง เช่น แผลในทางเดินอาหาร แผลทางเดินอาหารทะลุ และภาวะเลือดออกในทางเดินอาหาร (ดู “อันตรกิริยากับยาอื่นๆ หรืออันตรกิริยาอื่นๆ”)

- ตัวยาไม่สำคัญ

CoPlavix มีส่วนผสมของแลคโตส ผู้ป่วยที่มีปัญหาทางพันธุกรรมการทนไม่ได้ต่อกาแลคโตส, ขาดเอนไซม์แลคเตส (Lapp lactase deficiency) หรือ การดูดซึมกลูโคส-กาแลคโตสบกพร่อง ไม่ควรรับประทานผลิตภัณฑ์ยานี้

ผลิตภัณฑ์ยานี้ยังประกอบด้วย hydrogenated castor oil ซึ่งอาจเป็นสาเหตุให้เกิดอาการไม่สบายท้องและท้องเสียได้

## อันตรกิริยากับยาอื่น ๆ หรืออันตรกิริยาอื่น ๆ

- ยาที่เกี่ยวข้องกับความเสี่ยงของการเกิดภาวะเลือดออก: มีการเพิ่มความเสี่ยงของการเกิดภาวะเลือดออกซึ่งเกิดจากการตอบสนองแบบผลรวม (potential additive effect) ควรใช้ยาด้วยความระมัดระวังเมื่อใช้ร่วมกับยาที่เกี่ยวข้องกับความเสี่ยงของการเกิดภาวะเลือดออก (ดู “คำเตือนพิเศษและข้อควรระวังในการใช้ยา”)
- Nicorandil: ในผู้ป่วยที่ได้รับยา nicorandil ร่วมกับยาในกลุ่มต้านการอักเสบที่ไม่ใช่สเตียรอยด์ (NSAIDs) รวมถึง ASA และ LAS สามารถเพิ่มความเสี่ยงในการเกิดภาวะแทรกซ้อนรุนแรง เช่น แผลในทางเดินอาหาร แผลทางเดินอาหารทะลุ และภาวะเลือดออกในทางเดินอาหาร (ดู “คำเตือนพิเศษและข้อควรระวังในการใช้ยา”)
- ยาต้านการแข็งตัวของเลือดที่ให้โดยวิธีรับประทาน (oral anticoagulants): ไม่แนะนำให้ใช้ยา CoPlavix ร่วมกับยาต้านการแข็งตัวของเลือดที่ให้โดยวิธีรับประทานเนื่องจากอาจทำให้มีเลือดออกมากขึ้น (ดู “คำเตือนพิเศษและข้อควรระวังในการใช้ยา”)
- Glycoprotein IIb/IIIa inhibitors: เนื่องจากอันตรกิริยาทางเภสัชพลศาสตร์ระหว่าง clopidogrel และ Glycoprotein IIb/IIIa อาจเกิดขึ้นได้ควรใช้ CoPlavix ด้วยความระมัดระวัง
- ยาต้านการแข็งตัวของเลือดที่ให้โดยวิธีฉีด (injectable anticoagulants): การศึกษาทางคลินิกในอาสาสมัครที่มีสุขภาพดีพบว่า Clopidogrel ไม่มีผลต่อการเปลี่ยนแปลงขนาดของยา Heparin หรือรบกวนฤทธิ์ของ Heparin ต่อการแข็งตัวของเลือด (coagulation) การให้ยา Heparin ร่วมด้วยจะไม่มีผลต่อฤทธิ์ของ Clopidogrel ในการยับยั้งการรวมตัวของเกล็ดเลือด เนื่องจากเป็นไปได้ที่จะเกิดอันตรกิริยาทางเภสัชพลศาสตร์ระหว่าง clopidogrel และ heparin ควรให้ยาร่วมกันด้วยความระมัดระวัง
- ยาละลายลิ่มเลือด (thrombolytics): มีการประเมินความปลอดภัยในการใช้ Clopidogrel ร่วมกับยากลุ่มละลายลิ่มเลือดทั้งชนิดจำเพาะหรือไม่จำเพาะต่อ fibrin และ heparins ในผู้ป่วยที่เกิดภาวะกล้ามเนื้อหัวใจตายอย่างเฉียบพลัน (acute myocardial infarction) พบว่าอุบัติการณ์ของการเกิดภาวะเลือดออก (bleeding) ที่มีนัยสำคัญทางคลินิกเท่ากับผู้ป่วยที่ใช้ยากลุ่มละลายลิ่มเลือด (thrombolytics agent) และ heparin ร่วมกับการใช้ ASA (ดู “อาการไม่พึงประสงค์”) ความปลอดภัยในการใช้ CoPlavix ร่วมกับยาละลายลิ่มเลือดอื่นๆ ยังไม่มีหลักฐานที่แน่ชัดและควรให้ยาด้วยความระมัดระวัง (ดู “คำเตือนพิเศษ และข้อควรระวังในการใช้ยา”)



- ยาต้านการอักเสบที่ไม่ใช่สเตียรอยด์ (NSAIDs): การศึกษาทางคลินิกในอาสาสมัครที่มีสุขภาพดีที่ได้รับยา Clopidogrel ร่วมกับ Naproxen จะเพิ่มการสูญเสียเลือดแบบซ่อนเร้นในทางเดินอาหาร ดังนั้น ไม่แนะนำให้ใช้ยา NSAIDs รวมถึงยาในกลุ่ม cox-2 inhibitors ร่วมกับ CoPlavix (ดู “คำเตือนพิเศษ และข้อควรระวังในการใช้ยา”)

ข้อมูลจากการทดลองชี้แนะว่ายานา ibuprofen อาจยับยั้งฤทธิ์ของยาแอสไพรินขนาดต่ำต่ออาการรวมตัวของเกล็ดเลือดเมื่อให้ยาพร้อมกัน อย่างไรก็ตามข้อจำกัดของข้อมูลเหล่านี้และความไม่แน่นอนเกี่ยวกับการขยายผลการศึกษานอกห้องมีชีวิตรูปแบบไปยังสถานการณ์ทางคลินิกถือว่าไม่สามารถสรุปผลของ ibuprofen ที่ใช้อย่างสม่ำเสมอได้อย่างแน่นอนและไม่มีผลทางคลินิกที่พิจารณาแล้วว่าน่าจะเป็นในการใช้ยา ibuprofen เป็นบางครั้งบางคราว (ดู “คุณสมบัติทางเภสัชพลศาสตร์”)

- Selective Serotonin Reuptake Inhibitors (SSRIs): เนื่องจาก SSRIs ส่งผลต่อกลไกการกระตุ้นเกล็ดเลือดและเพิ่มความเสี่ยงในการเกิดเลือดออก จึงควรใช้ SSRIs ร่วมกับ clopidogrel ด้วยความระมัดระวัง

- การรักษาด้วยยาอื่นร่วมกับยา Clopidogrel:

#### ยากลุ่มที่มีฤทธิ์เหนี่ยวนำเอนไซม์ CYP2C19

เมื่อ clopidogrel ถูกเมตาบอลิซึมบางส่วนโดยเอนไซม์ CYP2C19 เป็นรูปแบบที่มีฤทธิ์ในการรักษา (active metabolite) การใช้ยาที่ไปเหนี่ยวนำการทำงานของเอนไซม์นี้อาจมีผลทำให้ ระดับ active metabolite ของ Clopidogrel เพิ่มขึ้น

ไรแฟมพิซินเป็นยาที่เหนี่ยวนำเอนไซม์ CYP2C19 ได้อย่างแรง ส่งผลให้เกิดการเพิ่มขึ้นของระดับ active metabolite ของ Clopidogrel และยับยั้งเกล็ดเลือด อาจส่งผลให้มีความเสี่ยงของการเกิดเลือดออก เป็นข้อควรระวังว่าไม่ควรใช้ร่วมกับยากลุ่มเหนี่ยวนำเอนไซม์ CYP2C19 อย่างแรง (ดู “คำเตือนพิเศษ และข้อควรระวังในการใช้ยา”)

#### ยาที่ยับยั้งเอนไซม์ CYP2C19

เมื่อ clopidogrel ถูกเมตาบอลิซึมบางส่วนโดยเอนไซม์ CYP2C19 เป็นรูปแบบที่มีฤทธิ์ในการรักษา (active metabolite) การใช้ยาที่ไปยับยั้งการทำงานของเอนไซม์นี้อาจมีผลทำให้ ระดับ active metabolite ของ Clopidogrel ลดลง ความสัมพันธ์ทางคลินิกของอันตรกิริยานี้ยังไม่แน่นอน ควรเลี่ยงการใช้ยาที่ยับยั้งเอนไซม์ CYP2C19 อย่างมากหรือปานกลางร่วมกับ clopidogrel (เช่น omeprazole) (ดู “คำเตือนพิเศษและข้อควรระวังในการใช้ยา และ คุณสมบัติทางเภสัชพลศาสตร์, เภสัชพันธุ

ศาสตร์”) หากต้องใช้ proton pump inhibitor ร่วมกับ clopidogrel ควรพิจารณาใช้ตัวที่มีฤทธิ์ยับยั้ง CYP2C19 น้อยเช่น pantoprazole

- Proton Pump Inhibitors (PPI): ในการศึกษาทางคลินิกแบบ crossover เมื่อให้ยา clopidogrel (300 มิลลิกรัม loading dose ตามด้วย 75 มิลลิกรัม/วัน) เดี่ยวๆ และให้ร่วมกับ omeprazole (80 มิลลิกรัม ในเวลาเดียวกันกับ clopidogrel) เป็นเวลา 5 วัน พบว่าระดับของสารเมตาบอไลต์ที่มีฤทธิ์ของ clopidogrel ลดลง 45% (วันที่ 1) และ 40% (วันที่ 5) เมื่อให้ยา clopidogrel และ omeprazole ร่วมกัน ค่าการยับยั้งการรวมกลุ่มของเกล็ดเลือดเฉลี่ย (mean inhibition of platelet aggregation: IPA) ด้วย 5  $\mu$ M ADP ลดลง 39% (24 ชั่วโมง) และ 21% (วันที่ 5) เมื่อให้ยา clopidogrel และ omeprazole ร่วมกัน ในการศึกษาลำดับที่ 2 เกี่ยวกับอันตรกิริยาของยา พบว่าเมื่อให้ยา omeprazole 80 มิลลิกรัมห่างจาก clopidogrel ในขนาดยามาตรฐาน 12 ชั่วโมง ให้ผลใกล้เคียงกัน ซึ่งบ่งชี้ว่าการให้ยา clopidogrel และ omeprazole ที่เวลาต่างกันไม่ได้ป้องกันการเกิดอันตรกิริยาของยาที่เกิดจากผลการยับยั้ง CYP2C19 ของ omeprazole

ในการศึกษาลำดับที่ 3 เกี่ยวกับอันตรกิริยาของยา เมื่อให้ยา omeprazole 80 มิลลิกรัมร่วมกับ clopidogrel ที่ขนาดยาสูง (loading dose 600 มิลลิกรัมตามด้วย 150 มิลลิกรัม/วัน) การสังเกตระดับของอันตรกิริยาเหมือนกับการศึกษาอันตรกิริยาของ omeprazole อื่นๆ อย่างไรก็ตามการสร้าง metabolite ที่มีฤทธิ์ในการรักษา และการเกาะกลุ่มของเกล็ดเลือดอยู่ในระดับเดียวกันกับการให้ยา clopidogrel เดี่ยวๆ ที่ขนาดยามาตรฐาน

การศึกษาทางคลินิกแบบ crossover ในอาสาสมัครสุขภาพดีซึ่งได้รับยา clopidogrel เดี่ยวๆ (loading dose 300 มิลลิกรัม ตามด้วย 75 มิลลิกรัม/วัน) และได้รับยาร่วมกับ pantoprazole (80 มิลลิกรัม ในเวลาเดียวกับ clopidogrel) เป็นเวลา 5 วัน ระดับของ active metabolite ของ clopidogrel ลดลง 20% (วันที่ 1) และ 14% (วันที่ 5) เมื่อให้ยา clopidogrel และ pantoprazole ร่วมกัน ค่าการยับยั้งการรวมกลุ่มของเกล็ดเลือดโดยเฉลี่ยลดลง 15% (24 ชั่วโมง) และ 11% (วันที่ 5) เมื่อให้ยา clopidogrel และ pantoprazole ร่วมกัน ผลเหล่านี้แสดงให้เห็นว่า clopidogrel สามารถให้ร่วมกับยา pantoprazole ได้

ในการทดลอง CURRENT เปรียบเทียบ clopidogrel 2 ขนาด (loading dose 600 มิลลิกรัมตามด้วย 150 มิลลิกรัม/วัน เป็นเวลา 6 วัน ตามด้วย 75 มิลลิกรัม/วัน จนถึง 30 วัน กับ loading dose 300 มิลลิกรัมตามด้วย 75 มิลลิกรัม/วัน จนถึง 30 วัน) การวิเคราะห์ย่อย (n=18,432) ซึ่งสัมพันธ์กับการใช้ PPI (omeprazole และ pantoprazole เป็นส่วนใหญ่) เมื่อผู้ป่วยเข้าร่วมการศึกษาโดยการสุ่มและออกจากโรงพยาบาล แสดงให้เห็นว่าไม่มีอันตรกิริยาระหว่าง clopidogrel และ PPI สำหรับผลลัพธ์ปฐมภูมิ

(primary endpoint) [การตายจากหัวใจและหลอดเลือด (CV death), กล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือด (MI), โรคหลอดเลือดสมอง (stroke)] หรือผลลัพธ์ทุติยภูมิอื่นใด รวมทั้งการเกิดลิ่มเลือดอุดตันจากการใช้ขดลวดค้ำยัน (stent thrombosis)

มีการศึกษาทางคลินิกจำนวนมากที่ศึกษาการใช้ Clopidogrel ร่วมกับยาอื่นๆ ต่อผลทางเภสัชพลศาสตร์และเภสัชจลนศาสตร์ เมื่อให้ Clopidogrel ร่วมกับ atenolol, nifedepine หรือทั้ง atenolol และ nifedepine ไม่พบปฏิกิริยาระหว่างกันทางเภสัชพลศาสตร์อย่างมีนัยสำคัญทางคลินิก และไม่พบว่าคุณสมบัติทางเภสัชพลศาสตร์ของ Clopidogrel มีการเปลี่ยนแปลงอย่างมีนัยสำคัญเมื่อให้ร่วมกับ phenobarbital, cimetidine หรือ estrogen

เภสัชจลนศาสตร์ของ digoxin หรือ theophylline ไม่ถูกเปลี่ยนแปลง เมื่อให้ร่วมกับ Clopidogrel ยาลดกรดก็ไม่มีผลต่อการดูดซึมของ Clopidogrel

แม้ว่าการให้ยา clopidogrel 75 มิลลิกรัม/วัน ไม่ได้เปลี่ยนแปลงเภสัชจลนศาสตร์ของ s-warfarin (CYP2C19 substrate) หรือ INR ในผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วย warfarin เป็นเวลานาน แต่การให้ยา clopidogrel ร่วมกับ warfarin จะเพิ่มความเสี่ยงของภาวะเลือดออกเนื่องจากมีผลต่อการห้ามเลือด อย่างไรก็ตาม ในการศึกษาในหลอดทดลองที่ความเข้มข้นสูงพบว่า clopidogrel สามารถยับยั้งการทำงานของ CYP2C9 ได้ ดังนั้น clopidogrel อาจจะรบกวนเมแทบอลิซึมของยา เช่น phenytoin, tolbutamide และ NSAIDs เนื่องจากยาเหล่านี้ถูก metabolised โดย Cytochrome P4502C9 เช่นกัน จากข้อมูลในโครงการวิจัย CAPRIE พบว่า phenytoin และ tolbutamide สามารถให้ร่วมกับ clopidogrel ได้อย่างปลอดภัย

- ยาที่เป็นซับสเตรทของ CYP2C8: clopidogrel เพิ่มปริมาณยา repaglinide ในเลือดของอาสาสมัครสุขภาพดี การศึกษาในหลอดทดลองแสดงให้เห็นว่า การเพิ่มขึ้นของปริมาณยา repaglinide ในเลือดเกิดจากการยับยั้ง CYP2C8 โดยสารเมตาบอไลต์ glucuronide ของ clopidogrel เนื่องจากความเสี่ยงของความเข้มข้นในพลาสมาที่เพิ่มขึ้น ควรระมัดระวังในการให้ยา clopidogrel ร่วมกับยาที่ถูกกำจัดโดยการเมตาบอลิซึมของ CYP2C8 เป็นหลัก (เช่น repaglinide paclitaxel)

- Rosuvastatin: พบรายงานความเข้มข้นของยา rosuvastatin ในเลือด (AUC) ในผู้ป่วย เพิ่มขึ้น 1.4 เท่า โดยที่ไม่มีผลต่อค่าความเข้มข้นสูงสุด ( $C_{max}$ ) หลังจากได้รับ clopidogrel 75 มิลลิกรัม ในขนาดซ้ำ

±

- การรักษาด้วยยาอื่นร่วมกับยา ASA: พบรายงานการเกิดอันตรกิริยาระหว่างผลิตภัณฑ์ยาต่อไปนี้กับยา ASA:

*Uricosurics (benzbromarone, probenecid, sulfipyrazone)*: ควรให้ยาอย่างระมัดระวังเนื่องจาก ASA อาจยับยั้งผลของ uricosuric agents โดยไปแย่งการขจัดออกของกรดยูริก

*Methotrexate*: เนื่องจากการมี ASA การใช้ methotrexate ในขนาดยาสูงกว่า 20 มิลลิกรัม/สัปดาห์ควรใช้อย่างระมัดระวังเมื่อให้ร่วมกับ CoPlavix เนื่องจากยา CoPlavix สามารถยับยั้งการขจัดยา methotrexate ออกทางไต ซึ่งทำให้เกิดความเป็นพิษต่อไขกระดูกได้

*Metamizole*: เมื่อมีการใช้ยาร่วมกัน metamizole อาจลดผลของ ASA ในการยับยั้งการรวมตัวของเกล็ดเลือด ดังนั้นควรใช้อย่างระมัดระวังเมื่อให้ยาร่วมกันในผู้ป่วยที่ได้รับยา ASA ขนาดต่ำสำหรับการป้องกันโรคหัวใจ (cardioprotection)

*Acetazolamide*: ควรระมัดระวังเมื่อใช้ยากลุ่ม salicylates ร่วมกับยา acetazolamide เนื่องจากมีความเสี่ยงเพิ่มขึ้นในการเกิด metabolic acidosis

*Varicella vaccine*: แนะนำว่าผู้ป่วยไม่ควรได้รับ salicylates ในช่วง 6 สัปดาห์หลังจากได้รับวัคซีน varicella พบกรณีการเกิด Reye's syndrome หลังการใช้ salicylates ในระหว่างที่มีการติดเชื้อ varicella (ดู “คำเตือนพิเศษและข้อควรระวังในการใช้ยา”)

*Levothyroxine*: salicylates โดยเฉพาะที่ขนาดยามากกว่า 2.0 กรัม/วัน อาจยับยั้งการจับของไทรอยด์ฮอร์โมนกับโปรตีนนำพา (carrier protein) ซึ่งนำไปสู่การเพิ่มขึ้นชั่วคราวของไทรอยด์ฮอร์โมนอิสระและตามด้วยการลดลงของระดับไทรอยด์ฮอร์โมนรวม ควรติดตามระดับไทรอยด์ฮอร์โมน (ดู “คำเตือนพิเศษและข้อควรระวังในการใช้ยา”)

*Valproic acid*: การใช้ salicylates ร่วมกับ valproic acid อาจทำให้การจับกับโปรตีนของ valproic acid ลดลงและทำให้เกิดการยับยั้งการเมตาบอลิซึมของ valproic acid ซึ่งส่งผลให้ระดับของ valproic acid อิสระและ valproic acid รวมในซีรัมเพิ่มขึ้น

*Tenofovir*: การใช้ tenofovir disoproxil fumarate ร่วมกับยาต้านการอักเสบที่ไม่ใช่สเตียรอยด์ (NSAIDs) อาจเพิ่มความเสี่ยงของการเกิดไตวาย

- อันตรกิริยาอื่นๆ กับยา ASA: มีรายงานถึงอันตรกิริยาของผลิตภัณฑ์ยาต่อไปนี้กับ ASA ในขนาดยา

สูง (ด้านการอักเสบ): angiotensin converting enzyme (ACE) inhibitors, acetazolamide, ยากันชัก (phenytoin and valproic acid), beta blockers, ยาขับปัสสาวะและยาที่ลดระดับน้ำตาลในเลือดชนิดรับประทาน

**แอลกอฮอล์:** แอลกอฮอล์อาจเพิ่มความเสี่ยงของการบาดเจ็บในทางเดินอาหารเมื่อได้รับร่วมกับ ASA ดังนั้น ควรระมัดระวังการดื่มแอลกอฮอล์ของผู้ป่วยที่กำลังได้รับ ASA (ดู “คำเตือนพิเศษและข้อควรระวังในการใช้ยา”)

- **อันตรกิริยาอื่นๆ กับยา Clopidogrel และ ASA:** นอกจากการศึกษาอันตรกิริยาเฉพาะที่กล่าวมาข้างต้น ผู้ป่วยมากกว่า 30,000 คนเข้าร่วมการศึกษาทดลองทางคลินิกโดยได้รับยา Clopidogrel ผสมกับยา ASA ในขนาดยาคงที่น้อยกว่าหรือเท่ากับ 325 มิลลิกรัม และได้รับยาอื่นๆ ร่วมด้วยเช่นยาขับปัสสาวะ, beta blockers, ACE Inhibitors, calcium antagonists, ยาลดคอเลสเตอรอล, coronary vasodilators, ยาต้านเบาหวาน (รวมทั้งอินซูลิน), ยากันชักและ GPIIb/IIIa antagonists ไม่พบข้อมูลการเกิดอันตรกิริยาไม่พึงประสงค์อย่างมีนัยสำคัญทางคลินิก

นอกจากยาที่กล่าวมาข้างต้นยังไม่มีการศึกษาอันตรกิริยาของ CoPlavix กับยาตัวอื่นๆ ที่มักใช้ร่วมกันในการรักษาผู้ป่วยที่เป็นโรคหลอดเลือดตีบตัน (atherothrombotic)

เช่นเดียวกับยารับประทานกลุ่ม P2Y12 inhibitors ชนิดอื่น การให้ยากลุ่ม opioid agonists ร่วมด้วย มีโอกาสลดและชะลอการดูดซึมยา clopidogrel ซึ่งอาจเป็นเพราะว่ากระเพาะอาหารต้องใช้เวลานานกว่าปกติในการส่งอาหารออกไปจนหมด ทั้งนี้ยังไม่พบความเกี่ยวข้องกับผลทางคลินิก แต่อาจพิจารณาให้ยาต้านการแข็งตัวของเลือดรูปแบบยาฉีดแก่ผู้ป่วยโรคหลอดเลือดหัวใจเฉียบพลัน (Acute coronary syndrome) ในกรณีที่ต้องให้ร่วมกับยามอร์ฟิน หรือยาในกลุ่ม opioid agonists ชนิดอื่น

### **ความสามารถเจริญพันธุ์และการใช้ในสตรีมีครรภ์และสตรีระหว่างให้นมบุตร**

- **สตรีมีครรภ์**

เนื่องจากไม่มีข้อมูลทางคลินิกในการได้รับยา CoPlavix ในระหว่างการตั้งครรภ์ ดังนั้นไม่ควรใช้ยา CoPlavix ในระหว่างสองไตรมาสแรกของการตั้งครรภ์ เว้นแต่สตรีที่จำเป็นต้องรักษาด้วย clopidogrel/ASA ด้วยเงื่อนไขทางคลินิก (ดู “คำเตือนพิเศษและข้อควรระวังในการใช้ยา”)

เนื่องจากความเสี่ยงของภาวะน้ำคร่ำน้อย (oligohydramnios) หากมีความจำเป็นต้องได้รับการรักษาด้วย clopidogrel ร่วมกับ ASA ที่อายุครรภ์ประมาณ 20 สัปดาห์ ควรให้อยู่ภายใต้การดูแลของแพทย์ และจำกัดการใช้ clopidogrel ร่วมกับ ASA ในขนาดยาต่ำสุดที่ยังคงให้ประสิทธิภาพในการรักษา และให้

ในระยะเวลาสั้นที่สุดที่เป็นไปได้ ให้พิจารณาตรวจติดตามน้ำคร่ำโดยการอัลตราซาวด์ หยุดใช้ยา clopidogrel ร่วมกับ ASA หากพบภาวะน้ำคร่ำน้อย และติดตามผลตามเวชปฏิบัติ

เนื่องจากยา CoPlavix มี ASA เป็นตัวยาสำคัญด้วย จึงห้ามใช้ในระหว่างไตรมาสที่สามของการตั้งครรภ์

### Clopidogrel:

ไม่มีข้อมูลการใช้ clopidogrel ในสตรีมีครรภ์ที่เพียงพอ ในการศึกษาในสัตว์ไม่มีข้อบ่งชี้ถึงอันตรายทั้งโดยตรงและโดยอ้อมที่เป็นพิษต่อระบบสืบพันธุ์ (ดู "ข้อมูลความปลอดภัยทางพรีคลินิก")

### ASA:

*ขนาดยาต่ำ (ไม่เกิน 100 มิลลิกรัม/วัน)*

การศึกษาทางคลินิกบ่งชี้ว่าขนาดยาไม่เกิน 100 มิลลิกรัม/วัน สำหรับป้องกันการคลอดบุตรซึ่งต้องมีการติดตามผลเป็นพิเศษ พบว่ามีความปลอดภัย

*ขนาดยา 100 – 500 มิลลิกรัม/วัน*

มีประสบการณ์ทางด้านคลินิกไม่เพียงพอเกี่ยวกับการใช้ยาในขนาดสูงกว่า 100 มิลลิกรัม/วัน จนถึง 500 มิลลิกรัม/วัน ดังนั้นการแนะนำด้านข้างสำหรับขนาดยา 500 มิลลิกรัม/วันและขนาดยาที่สูงกว่านี้ จะนำมาใช้สำหรับขนาดยานี้

*ขนาดยา 500 มิลลิกรัม/วัน และขนาดยาที่สูงกว่านี้*

การยับยั้งการสังเคราะห์ prostaglandin อาจมีผลไม่พึงประสงค์ต่อการตั้งครรภ์ และ/หรือ พัฒนาการของตัวอ่อนและทารกในครรภ์ (embryo/foetal) ข้อมูลจากการศึกษาด้านระบาดวิทยาแสดงถึงความเสี่ยงของการแท้งบุตรและการสร้างหัวใจที่ผิดปกติและภาวะที่ผนังหน้าท้องปิดไม่สนิท (Gastroschisis) เพิ่มขึ้นหลังจากใช้ตัวยับยั้งการสร้าง prostaglandin ในระยะแรกของการตั้งครรภ์ พบความเสี่ยงโดยสมบูรณ์ (absolute risk) ของการสร้างระบบหัวใจและหลอดเลือดผิดปกติสูงขึ้นจากน้อยกว่า 1% จนถึงประมาณ 1.5% เชื่อว่าความเสี่ยงเพิ่มขึ้นตามขนาดยาและระยะเวลาในการรักษา พบผลของความเป็นพิษต่อระบบสืบพันธุ์เมื่อให้ตัวยับยั้งการสร้าง prostaglandin ในสัตว์ (ดู "ข้อมูลความปลอดภัยจากการศึกษาพรีคลินิก") ไม่ควรให้ยา acetylsalicylic acid จนถึงสัปดาห์ที่ 24 ของการไม่มีประจำเดือน (เดือนที่ 5 ของการตั้งครรภ์) เว้นแต่จะมีความจำเป็น ถ้ามีการใช้ acetylsalicylic acid ในสตรีที่กำลังพยายามจะตั้งครรภ์หรือจนถึงสัปดาห์ที่ 24 ของการไม่มีประจำเดือน (เดือนที่ 5 ของการตั้งครรภ์) ขนาดยาที่ให้ควรเป็นขนาดยาต่ำและระยะเวลาที่รักษาควรสั้นมากที่สุดเท่าที่จะเป็นไปได้

ภาวะน้ำคร่ำน้อย (Oligohydramnios) หรือ ความผิดปกติทางไตของทารกแรกเกิด (neonatal renal impairment)

ความเสี่ยงของภาวะน้ำคร่ำน้อย และ ความผิดปกติทางไตของทารกในครรภ์ พบได้เฉพาะการใช้ ASA ในขนาดสูงกว่า 81 mg

การใช้ NSAIDs รวมถึงการใช้ clopidogrel ร่วมกับ ASA ที่อายุครรภ์ประมาณ 20 สัปดาห์ หรือมากกว่า นั้นในหญิงตั้งครรภ์ อาจทำให้เกิดภาวะการทำงานของไตผิดปกติของทารกในครรภ์ ซึ่งนำไปสู่การเกิดภาวะน้ำคร่ำน้อย และในบางกรณีเกิดความผิดปกติทางไตของทารกแรกเกิด (neonatal renal impairment) อาการไม่พึงประสงค์ดังกล่าวนี้สามารถพบได้โดยเฉลี่ยเป็นวันหรือสัปดาห์หลังจากได้รับการรักษาแม้ว่ามีรายงานที่ไม่บ่อยนักของการเกิดภาวะน้ำคร่ำน้อยนี้ภายใน 48 ชั่วโมงหลังเริ่มต้นการรักษาด้วย NSAID ก็ตาม โดยทั่วไปภาวะน้ำคร่ำน้อยนี้สามารถกลับสู่ปกติได้หลังจากหยุดยาแต่ไม่ใช่ทุกรายเสมอไป ภาวะแทรกซ้อนของการเกิดภาวะน้ำคร่ำน้อยที่นานขึ้นอาจมีผลกระทบ เช่น การหดตัวของแขนขา (limb contracture) และ การเจริญเติบโตของปอดช้าลง จากการศึกษาหลังออกสู่ตลาดในบางรายที่เกิดภาวะการทำงานของไตล้มเหลวในทารกแรกเกิด อาจต้องใช้วิธีการรักษาแบบรุกราน (invasive procedure) เช่น การเปลี่ยนถ่ายสารประกอบเลือด-น้ำเหลือง หรือการฟอกไต

ตั้งแต่เดือนที่ 6 ของการตั้งครรภ์เป็นต้นไป ตัวยับยั้งการสังเคราะห์ prostaglandin ทั้งหมดอาจมีผลต่อ:  
ตัวอ่อน

- ความเป็นพิษต่อระบบหัวใจและปอด [แบบมีการปิดของ ductus arteriosus ก่อนกำหนดและความดันโลหิตสูงในหลอดเลือดปอด (Pulmonary hypertension)];
- หน้าที่การทำงานของไตเสีย (renal dysfunction) ซึ่งอาจกลายเป็นไตล้มเหลว (renal failure) แบบที่มี oligo-hydroamniosis

มารดาและเด็กเกิดใหม่ (สิ้นสุดการตั้งครรภ์)

- อาจจะทำให้ bleeding time นานขึ้น เป็นผลจากการต้านการรวมกลุ่มของเกล็ดเลือดซึ่งอาจเกิดขึ้นได้ที่ขนาดยาต่ำมาก
- ยับยั้งการบีบตัวของมดลูก ส่งผลให้การคลอดช้าหรือนานขึ้น

### ● สตรีระหว่างให้นมบุตร

ยังไม่ทราบว่าการขับออกทางน้ำนมมนุษย์หรือไม่ ทราบว่า ASA ถูกขับออกทางน้ำนมมนุษย์ได้อย่างจำกัด ควรหยุดการให้นมบุตรระหว่างที่รักษาด้วย CoPlavix

### ● ความสามารถเจริญพันธุ์

ไม่มีข้อมูลเกี่ยวกับผลต่อความสามารถการเจริญพันธุ์ของยา CoPlavix ไม่มีข้อมูลการศึกษาในสัตว์ที่แสดงว่ายา clopidogrel เปลี่ยนแปลงความสามารถการเจริญพันธุ์

- สำหรับขนาดยา acetylsalicylic acid ตั้งแต่ 500 มิลลิกรัม/วัน ขึ้นไป:

มีหลักฐานระบุว่ายาที่ยับยั้งการสังเคราะห์เอนไซม์ cyclo-oxygenase / prostaglandin อาจเป็นสาเหตุทำให้ความสามารถในการเจริญพันธุ์ในผู้หญิงบกพร่อง โดยมีผลต่อการตกไข่

ความบกพร่องนี้สามารถกลับมาเป็นปกติได้เมื่อหยุดการรักษา

### **ผลต่อความสามารถในการขับชี่ยานพาหนะและการใช้เครื่องจักร**

CoPlavix ไม่มีผลหรือมีผลน้อยมากต่อความสามารถในการขับชี่ยานพาหนะ และการใช้เครื่องจักร

### **อาการไม่พึงประสงค์**

มีการประเมินความปลอดภัยของยา Clopidogrel ในผู้ป่วยมากกว่า 44,000 ราย ที่เข้าร่วมการศึกษาทางคลินิก ซึ่งรวมผู้ป่วยกว่า 30,000 รายที่ได้รับการรักษาด้วย Clopidogrel ผสมกับ ASA และมากกว่า 12,000 รายที่ได้รับยา 1 ปี หรือนานกว่า ส่วนของอาการไม่พึงประสงค์ทางคลินิกที่พบจาก 4 โครงการวิจัยหลัก CAPRIE (การศึกษาเปรียบเทียบระหว่างยา clopidogrel เดี่ยวๆ กับ ASA) และ CURE, CLARITY, COMMIT (การศึกษาเปรียบเทียบระหว่างยา clopidogrel ที่ผสมกับ ASA กับ ASA อย่างเดียว) และ ACTIVE-A จะอธิบายต่อไปด้านล่าง ทั้งหมดพบว่าผู้ป่วยทนต่อยา Clopidogrel 75 มิลลิกรัม/วัน ได้ดีพอๆ กับ ASA 325 มิลลิกรัม/วัน ในโครงการวิจัย CAPRIE โดยไม่คำนึงถึงอายุ, เพศ และเชื้อชาติ นอกจากผลที่พบจากประสบการณ์การศึกษาทางคลินิกแล้ว ยังมีข้อมูลอาการไม่พึงประสงค์ที่ได้รับจากการรายงานเข้ามาเองด้วย

#### **➤ ภาวะเลือดออกผิดปกติ:**

การเกิดเลือดออกเป็นอาการที่พบได้บ่อยทั้งในการศึกษาทางคลินิกและจากข้อมูลประสบการณ์หลังวางตลาด ซึ่งจะพบในช่วงเดือนแรกของการรักษา

**การศึกษา CAPRIE** ในกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วย Clopidogrel หรือ ASA ผลรวมของอุบัติการณ์การเกิดเลือดออก (bleeding) คือ 9.3% อุตบัติการณ์การเกิดกรณีรุนแรงพบ 1.4% ในกลุ่มผู้ป่วยที่ใช้ Clopidogrel ส่วนในกลุ่มผู้ป่วยที่ใช้ ASA มีกรณีรุนแรง 1.6%

ในกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับ Clopidogrel พบการเกิดเลือดออกในทางเดินอาหาร ในอัตรา 2.0% และต้องเข้ารับการรักษาในโรงพยาบาล 0.7% ขณะที่ผู้ป่วยที่ได้รับ ASA มีอัตราการเกิดเลือดออกในทางเดินอาหาร 2.7% และต้องเข้ารับการรักษาในโรงพยาบาล 1.1%



อุบัติการณ์โดยรวมของภาวะเลือดออกผิดปกติอื่นๆ สูงกว่าในกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับ Clopidogrel เมื่อเทียบกับกลุ่มที่ได้รับ ASA (7.3% เทียบกับ 6.5%) อย่างไรก็ตามอุบัติการณ์การเกิดกรณีรุนแรงพบใกล้เคียงกัน ในผู้ป่วยทั้งสองกลุ่ม (0.6% เทียบกับ 0.4%) อุดบัติการณ์ที่พบค่อนข้างบ่อยในกลุ่มผู้ป่วยทั้งสองกลุ่ม คือ จ้ำเลือด (purpura), ฟกช้ำ (bruising) และเลือดกำเดาไหล (epistaxis) รายงานที่พบได้น้อยกว่าคือ ก้อนเลือด (haematoma), ปัสสาวะเป็นเลือด (haematuria), และเลือดออกที่ตา (ส่วนใหญ่พบเลือดออกที่เยื่อบุตาขาว)

อุบัติการณ์ของภาวะเลือดออกภายในกะโหลกศีรษะ พบ 0.4% ในกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับ Clopidogrel เปรียบเทียบกับกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับ ASA พบ 0.5%

**การศึกษา CURE** พบการเพิ่มขึ้นของภาวะเลือดออกรุนแรงและไม่รุนแรงระหว่างกลุ่มที่ได้รับ

Clopidogrel + ASA เปรียบเทียบกับกลุ่มที่ได้รับยาหลอก + ASA (อัตราการเกิดภาวะเลือดออกรุนแรง 3.7% เปรียบเทียบกับ 2.7% ตามลำดับและอัตราการเกิดภาวะเลือดออกไม่รุนแรง 5.1% เทียบกับ 2.4% ตามลำดับ) ตำแหน่งสำคัญที่เกิดภาวะเลือดออกรุนแรงได้แก่ทางเดินอาหารและบริเวณที่มีการเจาะเส้นเลือดแดง

การเพิ่มขึ้นของภาวะเลือดออกที่เป็นอันตรายถึงชีวิตในกลุ่มที่ได้รับ Clopidogrel + ASA เปรียบเทียบกับกลุ่มที่ได้รับยาหลอก + ASA ไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ (2.2% เทียบกับ 1.8%) ไม่พบความแตกต่างในอัตราการเกิดภาวะเลือดออกจนถึงขั้นเสียชีวิตระหว่างสองกลุ่ม (0.2% ทั้งสองกลุ่ม) อัตราการเกิดภาวะเลือดออกรุนแรงที่ไม่ทำให้เสียชีวิตในกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับ Clopidogrel + ASA สูงกว่าอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มที่ได้รับยาหลอก + ASA (1.6% เทียบกับ 1.0%) และอุบัติการณ์การเกิดเลือดออกภายในกะโหลกศีรษะคือ 0.1% ทั้งสองกลุ่ม

อัตราการเกิดภาวะเลือดออกที่รุนแรงในกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับ Clopidogrel + ASA ขึ้นอยู่กับขนาดของ ASA (2.6% เมื่อขนาด ASA น้อยกว่า 100 มิลลิกรัม, 3.5% เมื่อขนาด ASA 100-200 มิลลิกรัม, 4.9% เมื่อขนาด ASA มากกว่า 200 มิลลิกรัม) เช่นเดียวกับอัตราการเกิดเลือดออกรุนแรง ในกลุ่มที่ได้รับยาหลอก+ ASA (2.0 % เมื่อขนาด ASA น้อยกว่า 100 มิลลิกรัม, 2.3 % เมื่อขนาด ASA 100-200 มิลลิกรัม , 4.0% เมื่อขนาด ASA มากกว่า 200 มิลลิกรัม)

ไม่พบว่ามีอาการเกิดเลือดออกขั้นรุนแรง ภายในช่วง 7 วัน หลังจากผู้ป่วยได้รับการผ่าตัด coronary bypass graft ในผู้ป่วยที่ได้หยุดใช้ยา clopidogrel ผสมกับ ASA ก่อนทำการผ่าตัดมากกว่า 5 วัน (4.4% ในกลุ่มที่ได้รับ Clopidogrel + ASA เทียบกับ 5.3% ในกลุ่มที่ได้รับยาหลอก + ASA) ส่วนในผู้ป่วยที่ยังได้รับ Clopidogrel ในช่วงภายใน 5 วันก่อนทำการผ่าตัด bypass graft surgery อัตราการเกิดเลือดออก

คิดเป็น 9.6% ในผู้ป่วยในกลุ่มที่ได้รับ Clopidogrel ผสมกับ ASA และ 6.3% ในผู้ป่วยกลุ่มที่ได้รับยา หลอกร่วมกับ ASA

**การศึกษา CLARITY** มีอัตราการเกิดเลือดออกโดยรวมมากขึ้น ในกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับ clopidogrel ผสม กับ ASA เมื่อเทียบกับกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับ ASA อย่างเดียว พบว่าอัตราการเกิดเลือดออกขั้นรุนแรง (major bleeding) เหมือนกันในระหว่างกลุ่ม (1.3% ในกลุ่มที่ได้รับ Clopidogrel + ASA เทียบกับ 1.1% ในกลุ่ม ที่ได้รับยาหลอก + ASA) ซึ่งผลการศึกษานี้ไปในแนวทางเดียวกันทั้งผู้ป่วยกลุ่มย่อยที่แบ่งตาม ลักษณะพื้นฐานของผู้ป่วย (baseline characteristics) และชนิดของการรักษาด้วย fibrinolytic หรือ heparin อุบัติการณ์การเกิดภาวะเลือดออกจนถึงขั้นเสียชีวิต (fatal bleeding) พบ 0.8% ในผู้ป่วยกลุ่มที่ ได้รับ Clopidogrel + ASA เทียบกับ 0.6% ในกลุ่มที่ได้รับ ยาหลอก + ASA และพบว่าอุบัติการณ์การเกิด เลือดออกภายในกะโหลกศีรษะต่ำและใกล้เคียงกันทั้ง 2 กลุ่ม (0.5% ในกลุ่ม clopidogrel+ASA เทียบ กับ 0.7% ในกลุ่มยาหลอก + ASA)

**การศึกษา COMMIT** อัตราโดยรวมของการเกิดภาวะเลือดออกรุนแรงที่ไม่ใช่เลือดออกในสมอง (noncerebral major bleeding) หรือเลือดออกในสมอง (cerebral bleeding) พบได้ต่ำและใกล้เคียงกัน ทั้ง 2 กลุ่ม

**การศึกษา ACTIVE-A** อัตราการเกิดเลือดออกขั้นรุนแรงในกลุ่มที่ได้รับ clopidogrel + ASA มากกว่า กลุ่มที่ได้รับยาหลอก + ASA (6.7% และ 4.3%) การเกิดเลือดออกขั้นรุนแรง ส่วนมากเกิดขึ้นนอก กะโหลกศีรษะ (extracranial) ทั้ง 2 กลุ่ม (5.3% ในกลุ่มที่ได้รับ clopidogrel + ASA; 3.5% ในกลุ่มที่ ได้รับยาหลอก + ASA), ส่วนใหญ่เกิดในทางเดินอาหาร (3.5% และ 1.8%) มีการเกิดเลือดออกใน กะโหลกศีรษะมากกว่าในกลุ่มที่ได้รับการรักษาด้วย clopidogrel + ASA เปรียบเทียบกับกลุ่มที่ได้รับยา หลอก + ASA (1.4% และ 0.8% ตามลำดับ) ไม่มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติของอัตราการ เกิดเลือดออกที่ทำให้เสียชีวิตและการเกิดเลือดออกในสมอง (hemorrhagic stroke) (0.8% และ 0.6% ตามลำดับ) ของทั้งสองกลุ่ม

➤ **ความผิดปกติทางโลหิตวิทยา:**

**การศึกษา CAPRIE** พบว่าเกิดภาวะเม็ดเลือดขาว neutrophil ต่ำรุนแรง (severe neutropenia จำนวน neutrophil < 0.450 G/L) ในผู้ป่วย 4 ราย (0.04%) ที่ได้รับ Clopidogrel และ 2 รายในผู้ป่วยที่ได้รับ ASA (0.02%)

ในกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับ Clopidogrel ทั้งหมด 9,599 ราย พบผู้ป่วย 2 รายที่มีจำนวนเม็ดเลือดขาวชนิด neutrophil เป็นศูนย์ และในกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับ ASA ทั้งหมด 9,586 ราย ไม่มีผู้ป่วยรายใดมีจำนวนเม็ด

เลือดขาวชนิด Neutrophil เป็นศูนย์ แม้ว่าการเกิดความเป็นพิษต่อไขกระดูกจาก Clopidogrel ค่อนข้างต่ำ แต่ความเป็นไปได้ก็ควรได้รับการพิจารณาหากผู้ป่วยรับประทาน Clopidogrel แล้วมีไข้หรือมีอาการอื่นๆ ของการติดเชื้อ

พบผู้ป่วยภาวะโลหิตจางจากไขกระดูกฝ่อ (aplastic anaemia) เกิดขึ้น 1 ราย ในกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับ Clopidogrel

พบอุบัติการณ์การเกิดภาวะเกล็ดเลือดต่ำ (thrombocytopenia) รุนแรง ( $< 80$  G/L) 0.2% ในกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับ Clopidogrel และ 0.1% ในกลุ่มผู้ป่วยรับ ASA มีรายงานน้อยมากที่พบว่าจำนวนเกล็ดเลือด  $\leq 30$  G/L

**การศึกษา CURE และการศึกษา CLARITY** พบจำนวนผู้ป่วยที่มีภาวะเกล็ดเลือดต่ำ (thrombocytopenia) หรือภาวะเม็ดเลือดขาวต่ำ (neutropenia) ใกล้เคียงกันทั้ง 2 กลุ่ม

ข้อมูลอาการไม่พึงประสงค์ที่เกิดจากยา clopidogrel เดี่ยวๆ, ASA เดี่ยวๆ\* หรือ clopidogrel รูปแบบผสมกับ ASA ตามตารางด้านล่างต่อไปนี้จะรวบรวมจากข้อมูลระหว่างการศึกษาดังกล่าวทางคลินิกหรือจาก Spontaneous report ซึ่งจัดแบ่งกลุ่มตามความถี่ในการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ดังนี้: พบบ่อย ( $\geq 1/100$  ถึง  $< 1/10$ ); พบไม่บ่อย ( $\geq 1/1,000$  ถึง  $< 1/100$ ); พบน้อย ( $\geq 1/10,000$  ถึง  $< 1/1,000$ ); พบน้อยมาก ( $< 1/10,000$ ), ไม่ทราบ (ไม่สามารถประเมินได้จากข้อมูลที่มีอยู่) โดยภายในแต่ละระบบอวัยวะจะเรียงลำดับอาการไม่พึงประสงค์ ตามความรุนแรงจากมากไปน้อย

#### ความผิดปกติของระบบประสาทส่วนกลางและส่วนปลาย:

- พบได้ไม่บ่อย: ปวดศีรษะ, วิงเวียน, ชา
- พบน้อย: เวียนศีรษะบ้านหมุน

#### ความผิดปกติของระบบทางเดินอาหาร:

- พบบ่อย: อาหารไม่ย่อย, ปวดท้อง, ท้องเสีย, เลือดออกในกระเพาะอาหาร ลำไส้
- พบได้ไม่บ่อย: คลื่นไส้, ภาวะแฉะอักเสบ, ท้องอืด, แน่นท้อง, ท้องผูก, อาเจียน, แผลในกระเพาะอาหาร, แผลในลำไส้เล็ก
- พบน้อย: เลือดออกหลังเย็บช่องท้อง
- พบน้อยมาก, ไม่ทราบ: เลือดออกในระบบกระเพาะอาหารและลำไส้และเลือดออกหลังเย็บช่องท้องที่มีภาวะรุนแรงถึงชีวิต

### อาการผิดปกติของเกล็ดเลือด การเกิดเลือดออกและการแข็งตัวของเลือด:

- พบได้ไม่บ่อย: ระยะเวลาของภาวะการเกิดเลือดออก (bleeding time) นานขึ้น, จำนวนเม็ดเลือดขาวชนิด neutrophil ลดลง, เกล็ดเลือดลดลง

### ความผิดปกติของผิวหนัง:

- พบบ่อย: ผกซ้ำ
- พบได้ไม่บ่อย: ผื่น, ผิวหนังมีเลือดออก (purpura), อากาโรคัน

### ความผิดปกติของเม็ดเลือดขาวและระบบ Reticuloendothelial system:

- พบได้ไม่บ่อย: จำนวนเม็ดเลือดขาวน้อยลงจนผิดปกติ (leucopenia), จำนวนเม็ดเลือดขาวชนิด neutrophil ลดลง, ภาวะเกล็ดเลือดต่ำ, จำนวน eosinophil มากผิดปกติ (eosinophilia)
- พบน้อย: ภาวะเม็ดเลือดขาวต่ำ (neutropenia) รวมถึงภาวะเม็ดเลือดขาวต่ำขั้นรุนแรง (severe neutropenia)
- ภาวะเกล็ดเลือดต่ำอย่างรุนแรง (severe thrombocytopenia), เม็ดเลือดขาวลดลง (granulocytopenia), ภาวะโลหิตจาง (anemia)

### ● ประสบการณ์จากการรายงานหลังยาออกสู่ตลาด:

#### Clopidogrel:

ไม่ทราบความถี่จากการติดตามอาการไม่พึงประสงค์ (ไม่สามารถคาดคะเนจากข้อมูลที่ระบุได้)

### ความผิดปกติของระบบเลือด และน้ำเหลือง:

- ผู้ป่วยที่เกิดเลือดออกร้ายแรงโดยเฉพาะอย่างยิ่งที่ผิวหนัง ระบบกล้ามเนื้อและกระดูก การเกิดเลือดออกที่ลูกตา (ที่บริเวณเยื่อบุเปลือกตา ภายในลูกตา และจอตา) และเลือดออกที่ระบบทางเดินหายใจ เลือดกำเดาไหล ปัสสาวะเป็นเลือดและการตกเลือดของแผลผ่าตัด กรณีการเกิดเลือดออกจนถึงขั้นเสียชีวิตถึงแก่ชีวิต (โดยเฉพาะการที่เลือดออกในกะโหลกศีรษะ ระบบทางเดินอาหาร และเลือดออกหลังเยื่อบุช่องท้อง)

- เม็ดเลือดขาวต่ำมาก (agranulocytosis), โลหิตจางจากไขกระดูกฝ่อ (aplastic anaemia)/ จำนวนเซลล์เม็ดโลหิตทุกชนิดลดลง (pancytopenia), Thrombotic Thrombocytopenic Purpura (TTP) (ดู “คำเตือนพิเศษและข้อควรระวังในการใช้ยา”), ภาวะเลือดออกผิดปกติที่เกิดขึ้นภายหลัง (acquired haemophilia) ชนิด A

### ความผิดปกติของหัวใจ:

- อาการ Kounis (Kounis syndrome) [ภาวะปวดเค้นหน้าอกจากหลอดเลือดหัวใจตีบที่เกี่ยวข้องกับการแพ้ (vasospastic allergic angina) / ภาวะกล้ามเนื้อหัวใจตายที่เกี่ยวข้องกับการแพ้ (allergic myocardial infarction)] ในลักษณะของการเกิดปฏิกิริยาภูมิไวเกินเนื่องจากยา clopidogrel

#### **ความผิดปกติของระบบภูมิคุ้มกันโรค:**

- ปฏิกิริยาภูมิแพ้ (anaphylactoid reactions), ปฏิกิริยาภูมิแพ้เกิดซ้ำ (serum sickness)
- ปฏิกิริยาการแพ้ข้ามกลุ่ม thienopyridine (เช่น ticlopidine, prasugrel) (ดู “คำเตือนพิเศษและข้อควรระวังในการใช้ยา”)
- อาการภูมิคุ้มกันต้านทานผิดปกติของอินซูลิน (insulin autoimmune syndrome) ส่งผลให้เกิดภาวะน้ำตาลในเลือดต่ำรุนแรง โดยเฉพาะในผู้ป่วยที่มียีน HLA DRA4 (พบบ่อยในประชากรชาวญี่ปุ่น)

#### **ความผิดปกติทางจิตเวช:**

- สับสน, ประสาทหลอน

#### **ความผิดปกติทางระบบประสาท:**

- การรับรสผิดปกติ, ภาวะเสียการรับรู้รส

#### **ความผิดปกติของระบบหลอดเลือด:**

- หลอดเลือดอักเสบ, ความดันโลหิตต่ำ, เลือดออกอย่างรุนแรง เลือดออกจากแผลผ่าตัด, ก้อนเลือด (haematoma)

#### **ความผิดปกติของระบบหายใจ, หลอดลม และช่องอก:**

- การหดเกร็งของหลอดลม (bronchospasm), ปอดอักเสบชนิด interstitial pneumonitis, เลือดออกในระบบทางเดินหายใจ (ไอเป็นเลือด, pulmonary haemorrhage), เลือดกำเดาไหล, ปอดบวมจากการมี eosinophil สะสมในปอด (eosinophilic pneumonia)

#### **ความผิดปกติของระบบทางเดินอาหาร:**

- ลำไส้ใหญ่อักเสบ [รวมถึงลำไส้ใหญ่อักเสบที่มีแผลเปื่อย (ulcerative colitis) หรือชนิด lymphocytic colitis], ตับอ่อนอักเสบ, ช่องปากอักเสบ

#### **ความผิดปกติของตับและน้ำดี:**

- ตับอักเสบ (hepatitis), ตับล้มเหลวเฉียบพลัน

### ความผิดปกติของผิวหนังและเนื้อเยื่อใต้ผิวหนัง:

- ผื่นชนิด maculopapular, erythematous หรือ exfoliative ลมพิษเป็นผื่นคัน (urticaria), การบวมของหลอดเลือด (angioedema), ผื่นหนังอักเสบชนิด Bullous (erythema multiform, Stevens Johnson Syndrome, toxic epidermal necrolysis), ตุ่มหนองร่วมกับผื่นทั่วตัวแบบเฉียบพลัน (acute generalized exanthematous pustulosis (AGEP)), กลุ่มอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาที่มีอาการรุนแรงร่วมกับการมี eosinophil มากผิดปกติ (Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms: DRESS), ผื่นหนังอักเสบ (eczema), lichen planus

### ความผิดปกติของระบบกล้ามเนื้อและกระดูก เนื้อเยื่อ:

- ความเจ็บปวดที่ข้อต่อ, ข้ออักเสบ, ปวดกล้ามเนื้อ, การเกิดเลือดออกของระบบกล้ามเนื้อและกระดูก (haemarthrosis)

### ความผิดปกติของระบบไตและระบบปัสสาวะ:

- ไตอักเสบชนิด Glomerulopathy ระดับ creatinine ในเลือดเพิ่มขึ้น, เลือดออกในปัสสาวะ

### ความผิดปกติของระบบสืบพันธุ์และทรวงอก:

- ภาวะเต้านมโตในผู้ชาย

### ความผิดปกติของร่างกายโดยทั่วไปและจุดที่ฉีดยา:

- ไข้, เลือดออกในตำแหน่งที่แทงเข็ม

### ความผิดปกติที่พบจากการตรวจทางห้องปฏิบัติการ:

- ความผิดปกติของการทำงานของตับ, ระดับ creatinine ในเลือดเพิ่มขึ้น

### ASA:

#### ความผิดปกติของระบบเลือดและน้ำเหลือง:

- ภาวะเกล็ดเลือดต่ำ, ภาวะโลหิตจางจากเม็ดเลือดแดงแตกง่าย (haemolytic anaemia) ในผู้ป่วยที่มีภาวะขาดเอนไซม์ glucose-6-phosphate dehydrogenase (G6PD) (ดู “คำเตือนพิเศษและข้อควรระวังในการใช้ยา”), ภาวะเม็ดเลือดลดลงทุกชนิด (pancytopenia), ภาวะเม็ดเลือดลดลงสองชนิด (bicytopenia), โลหิตจางจากไขกระดูกฝ่อ (aplastic anemia), ภาวะไขกระดูกล้มเหลว (bone marrow failure), ภาวะ granulocyte ลดลง (agranulocytosis), ภาวะเม็ดเลือดขาว neutrophil ลดลง (neutropenia), ภาวะเม็ดเลือดขาวต่ำ (leukopenia)

### ความผิดปกติของหัวใจ:

- อาการ Kounis (Kounis syndrome) ในลักษณะของการเกิดปฏิกิริยาภูมิไวเกินเนื่องจากยา acetylsalicylic acid

#### ความผิดปกติของระบบภูมิคุ้มกันโรค:

- ภาวะช็อคจากการแพ้ (anaphylactic shock), อาการแสดงของการแพ้อาหารรุนแรงขึ้น

#### ความผิดปกติทางระบบประสาท:

- เลือดออกภายในกะโหลก อาจทำให้เสียชีวิตได้ โดยเฉพาะอย่างยิ่งในผู้สูงอายุ

#### ความผิดปกติของหลอดเลือด:

- หลอดเลือดอักเสบ (Vasculitis) รวมถึงโรคเส้นเลือดอักเสบ Henoch-Schonlein purpura

#### ความผิดปกติด้านเมแทบอลิซึมและโภชนาการ:

- ระดับน้ำตาลในเลือดต่ำ, โรคเก๊าท์ (ดู “คำเตือนพิเศษและข้อควรระวังในการใช้ยา”)

#### ความผิดปกติของระบบหูและหูชั้นใน:

- สูญเสียการได้ยิน หรือ หูอื้อ, เวียนศีรษะบ้านหมุน

#### ความผิดปกติของระบบหายใจ, หลอดลม และช่องอก:

- ภาวะปอดบวมที่ไม่ได้มีสาเหตุมาจากระบบหัวใจ (Non-cardiogenic pulmonary edema) ร่วมกับการใช้ยาอย่างต่อเนื่อง ในลักษณะของการเกิดปฏิกิริยาภูมิไวเกินเนื่องจากยา acetylsalicylic acid

#### ความผิดปกติของระบบทางเดินอาหาร:

- หลอดอาหารอักเสบ, หลอดอาหารเป็นแผล, หลอดอาหารเป็นรู, ภาวะอาหารอักเสบชนิดเยื่อบุกร่อน (erosive gastritis), ลำไส้เล็กอักเสบชนิดเยื่อบุกร่อน (erosive duodenitis)

- ภาวะอาหารและลำไส้ส่วนต้นเป็นแผล/เป็นรู อาการแสดงทางภาวะอาหารและลำไส้ตอนบน เช่น อาการปวดภาวะอาหาร (gastralgia) (ดู “คำเตือนพิเศษและข้อควรระวังในการใช้ยา”) ลำไส้เล็ก (jejunum and ileum) และลำไส้ใหญ่ (colon and rectum) เป็นแผล, ลำไส้ใหญ่อักเสบ และลำไส้ทะลุ ปฏิกิริยาเหล่านี้อาจสัมพันธ์หรือไม่สัมพันธ์กับการมีเลือดออก และอาจเกิดขึ้นเมื่อได้รับ acetylsalicylic acid ที่ขนาดใดๆ และในผู้ป่วยที่มีอาการหรือไม่มีอาการแสดง หรือมีประวัติเป็นโรคเกี่ยวกับทางเดินอาหารที่รุนแรง

- ตับอ่อนอักเสบเฉียบพลัน ในลักษณะของการเกิดปฏิกิริยาภูมิไวเกินเนื่องจากยา

acetylsalicylic acid

#### ความผิดปกติของตับและน้ำดี:

- เอนไซม์ในตับสูงขึ้น, ตับถูกทำลายโดยเฉพาะอย่างยิ่งที่เซลล์ตับ, ภาวะตับอักเสบเรื้อรัง (chronic hepatitis)

#### ความผิดปกติของระบบไตและระบบปัสสาวะ:

- ไตวาย (renal failure), ไตบกพร่องเฉียบพลัน (โดยเฉพาะอย่างยิ่งในผู้ป่วยที่มีภาวะไตบกพร่อง, heart decompensation, nephritic syndrome หรือได้รับยาร่วมกับยาขับปัสสาวะอยู่ก่อนแล้ว)

#### ความผิดปกติของผิวหนังและชั้นใต้ผิวหนัง:

- ผื่นแพ้ยา (Fixed eruption)
- กลุ่มอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาที่มีอาการรุนแรงร่วมกับการมี eosinophil มากผิดปกติ (Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms: DRESS) (ดู "คำเตือนพิเศษและข้อควรระวังในการใช้ยา")

#### ความผิดปกติของร่างกายโดยทั่วไปและจุดที่ใช้ยา:

- พบอาการบวม น้ำจากขนาดยา (ด้านการอักเสบ) ที่สูงขึ้น ( $\geq 1.5$  กรัม/วัน) ของ ASA

#### การได้รับยาเกินขนาด

**Clopidogrel:** การได้รับยา clopidogrel เกินขนาดอาจทำให้ระยะเวลาของการเกิดเลือดออกนานขึ้น และเกิดอาการแทรกซ้อนเลือดออกตามมา ควรให้การรักษาอย่างเหมาะสม หากพบว่ามีอาการเลือดออกขึ้น

ไม่มียาแก้พิษต่อฤทธิ์ทางเภสัชวิทยาของ clopidogrel ในกรณีที่ต้องการแก้ไขภาวะเลือดออกที่นานขึ้น โดยรีบด่วน การให้เกล็ดเลือดอาจช่วยลดผลที่เกิดจาก Clopidogrel

**ASA:** อาการแสดงดังต่อไปนี้เกิดขึ้นร่วมกับความเป็นพิษปานกลาง: เวียนศีรษะ, ปวดศีรษะ, หูอื้อ, สับสน และอาการทางระบบกระเพาะอาหารและลำไส้ (คลื่นไส้, อาเจียน และปวดท้อง)

อาการแสดงที่เกิดขึ้นร่วมกับความเป็นพิษขั้นรุนแรงคือ เกิดการรบกวนสมดุลของกรด-ด่างอย่างรุนแรง เริ่มจากเกิดการหายใจทำให้เกิด respiratory alkalosis ต่อมาจะเกิด respiratory acidosis เนื่องจากผลของการกดศูนย์การหายใจ ส่วน metabolic acidosis เกิดขึ้นด้วยเช่นกันเนื่องจากมี salicylates



ความเป็นพิษในเด็ก, เด็กทารก และเด็กวัยกำลังหัดเดินมักพบเฉพาะในระยะท้ายๆ ของความเป็นพิษ โดยที่เด็กเหล่านี้มักเกิดพิษถึงระยะ acidosis เรียบร้อยแล้ว

อาการดังต่อไปนี้สามารถเกิดขึ้นได้ด้วยเช่นกัน: อุณหภูมิในร่างกายสูงขึ้น (hyperthermia) และเหงื่อออก (perspiration) ซึ่งทำให้เกิดการสูญเสียน้ำ, กระจกกระสวย, การชัก, ประสาทหลอน และน้ำตาลในเลือดต่ำ การกดระบบประสาททำให้เกิดอาการโคม่า, ระบบหัวใจและหลอดเลือดล้มเหลว และการหายใจขาดขนาดยา acetylsalicylic acid ที่ทำให้เสียชีวิตได้คือ 25-30 กรัม ความเข้มข้นของ salicylate ในพลาสมา มากกว่า 300 มิลลิกรัม/ลิตร (1.67 มิลลิโมล/ลิตร) ทำให้เกิดความเป็นพิษ

การได้รับยาในกลุ่ม salicylates เกินขนาด โดยเฉพาะอย่างยิ่งในเด็กเล็ก สามารถส่งผลให้เกิดภาวะน้ำตาลในเลือดลดลง (hypoglycaemia) อย่างรุนแรงและอาจถึงแก่ชีวิตได้

ภาวะปอดบวมที่ไม่ได้มีสาเหตุจากระบบหัวใจ (Non-cardiogenic pulmonary edema) สามารถเกิดขึ้นจากการได้รับยา acetylsalicylic acid เกินขนาดทั้งแบบเฉียบพลันและเรื้อรัง (ดู “อาการไม่พึงประสงค์”)

หากได้รับยาในขนาดที่ทำให้เกิดพิษโดยวิธีรับประทาน จำเป็นต้องนอนรักษาตัวในโรงพยาบาล เมื่อเกิดอาการแสดงที่เกิดขึ้นร่วมกับความเป็นพิษปานกลาง การพยายามเหนี่ยวนำให้เกิดการอาเจียนสามารถทำได้ ถ้าหากไม่ได้ผล แนะนำให้ใช้วิธีการล้างท้อง โดยให้ Activated charcoal (ตัวดูดซับ) และ sodium sulphate (ยาระบาย) ทันที แนะนำให้ทำปัสสาวะให้เป็นด่าง (ให้ sodium bicarbonate 250 มิลลิโมล เป็นเวลา 3 ชั่วโมง) และให้ติดตามค่าความเป็นกรด-ด่างของปัสสาวะ ส่วนการล้างไตควรใช้สำหรับกรณีที่มีความเป็นพิษขั้นรุนแรง อาการอื่นๆ ของความเป็นพิษให้รักษาตามอาการ

## คุณสมบัติทางเภสัชวิทยา

### คุณสมบัติทางเภสัชพลศาสตร์

กลุ่มเภสัชบำบัด: platelet aggregation inhibitors excl. Heparin, ATC Code: B01AC30

Clopidogrel เป็นยาที่อยู่ในรูป Prodrug หนึ่งในเมตาบอไลต์ของมันเป็นตัวยับยั้งการรวมตัวของเกล็ดเลือด Clopidogrel ต้องถูกเมตาบอไลซ์โดยเอนไซม์ CYP450 เพื่อที่จะทำให้อยู่ในรูปสารเมตาบอไลต์ที่มีฤทธิ์ (active metabolite) ซึ่งสามารถยับยั้งการรวมตัวของเกล็ดเลือด สารเมตาบอไลต์ที่มีฤทธิ์ของ clopidogrel จะยับยั้งการจับของอะดีโนซีน ไดฟอสเฟต (ADP) กับ platelet P2Y<sub>12</sub> receptor ของมันอย่างจำเพาะเจาะจง และยับยั้งกระบวนการที่ต่อเนื่องจากการกระตุ้นด้วย ADP (ADP-mediated activation) ของ glycoprotein GP IIb/IIIa complex ที่มี ADP เพื่อยับยั้งการรวมตัวของเกล็ดเลือด เนื่องจากการจับกันแบบไม่สามารถผันกลับได้ clopidogrel จะมีผลต่อเกล็ดเลือดที่สัมผัสกับยาตลอดอายุที่เหลืออยู่ของเกล็ดเลือด (ประมาณ 7-10 วัน) การทำงานของเกล็ดเลือดจะกลับเป็นปกติเมื่อมีการสร้างเกล็ดเลือดชุด

ใหม่แทนที่ การรวมตัวของเกล็ดเลือดโดยการชักนำจาก agonist อื่นนอกเหนือจาก ADP สามารถถูกยับยั้งได้โดยการยับยั้งการรวมตัวของเกล็ดเลือดที่เป็นผลต่อเนื่องจากการกระตุ้นของ ADP เนื่องจากสารเมตาบอลิท์ที่มีฤทธิ์ถูกเปลี่ยนรูปโดยเอนไซม์ CYP450 ดังนั้นอาจถูกยับยั้งการเปลี่ยนรูปได้โดย polymorphic บางตัวของเอนไซม์นี้หรือโดยผลิตภัณฑ์ยาตัวอื่นได้อีก ดังนั้นไม่ใช่ผู้ป่วยทุกรายที่จะสามารถมีการยับยั้งเกล็ดเลือดที่เพียงพอ

การให้ยา Clopidogrel 75 มิลลิกรัมต่อวันติดต่อกันจะยับยั้งการรวมตัวของเกล็ดเลือดซึ่งเกิดจากการชักนำของ ADP ตั้งแต่วันแรก ซึ่งฤทธิ์นี้จะเพิ่มระดับยาจนถึงระดับคงที่ (steady state) ระหว่างวันที่ 3 ถึง 7 ที่ steady state ระดับการยับยั้งโดยเฉลี่ยเมื่อให้ยา Clopidogrel 75 มิลลิกรัม/วัน อยู่ระหว่าง 40% และ 60% การรวมตัวของเกล็ดเลือดและ bleeding time จะค่อยๆ กลับสู่ระดับปกติโดยทั่วไปใช้เวลาประมาณ 5 วัน หลังหยุดการรักษา

Acetylsalicylic acid ยับยั้งการรวมกลุ่มของเกล็ดเลือดโดยการยับยั้ง prostaglandin cyclooxygenase แบบไม่สามารถผันกลับได้ และด้วยเหตุนี้จึงยับยั้งการสร้าง thromboxane A<sub>2</sub> ซึ่งเป็นตัวเหนี่ยวนำให้เกิดการรวมกลุ่มของเกล็ดเลือดและการหดตัวของเส้นเลือด ผลนี้จะอยู่ต่อไปตลอดชีวิตของเกล็ดเลือด

ข้อมูลจากการทดลองพบว่ายา ibuprofen อาจยับยั้งผลของ aspirin ขนาดต่ำต่อการรวมกลุ่มของเกล็ดเลือดได้เมื่อให้ยาสองชนิดนี้ร่วมกัน ในหนึ่งการศึกษาเมื่อให้ยา ibuprofen 400 มิลลิกรัม ครั้งเดียวภายใน 8 ชั่วโมงก่อนหรือภายใน 30 นาทีหลังให้ยา aspirin ที่ปลดปล่อยตัวยาทันที (81 มิลลิกรัม) พบว่าผลของ ASA ต่อการสร้าง thromboxane หรือการรวมกลุ่มของเกล็ดเลือดลดลง อย่างไรก็ตามข้อจำกัดของข้อมูลเหล่านี้และความไม่แน่นอนเกี่ยวกับข้อมูลที่ศึกษาภายนอกสิ่งมีชีวิตต่อผลทางคลินิกถือว่าไม่สามารถสรุปผลของ ibuprofen ที่ใช้อย่างสม่ำเสมอได้อย่างแน่นอนและไม่มีการพิจารณาความสัมพันธ์ทางคลินิกว่าเหมือนกับการใช้ยา ibuprofen เป็นบางครั้งบางคราวหรือไม่

### **ประสิทธิภาพทางคลินิก / การศึกษาทางคลินิก**

มีการศึกษาถึงความปลอดภัยและประสิทธิภาพของ Clopidogrel ผสมกับ ASA แบบ double-blind studies 5 การศึกษาในผู้ป่วยมากกว่า 88,000 ราย ได้แก่ โครงการวิจัย CAPRIE, CURE, CLARITY COMMIT และ ACTIVE-A (Atrial Fibrillation Clopidogrel Trial with Irbesartan for Prevention of Vascular Events) ซึ่งศึกษาการใช้ Clopidogrel ผสมกับ ASA เปรียบเทียบกับการใช้ร่วมกับ ASA อย่างเดียว และการรักษาทั้งสองชนิดให้รวมกับการรักษาทางการแพทย์มาตรฐานอื่นๆ

- ภาวะกล้ามเนื้อหัวใจตายที่เพิ่งเกิดขึ้น (Recent MI), โรคหลอดเลือดสมองที่เพิ่งเกิดขึ้น (Recent Stroke) หรือการอุดตันที่หลอดเลือดแดงส่วนปลาย (PAD)

**การศึกษา CAPRIE** ศึกษาในผู้ป่วย 19,185 ราย ซึ่งมีภาวะหลอดเลือดอุดตัน (atherothrombosis) และมีภาวะกล้ามเนื้อหัวใจตายที่เพิ่งเกิดขึ้น (myocardial infarction) น้อยกว่า 35 วัน, ภาวะอัมพฤกษ์/อัมพาตจากสมองขาดเลือดที่เพิ่งเกิดขึ้น (ischaemic stroke) ระหว่าง 7 วันถึง 6 เดือน หรือการอุดตันที่หลอดเลือดแดงส่วนปลาย (peripheral arterial disease, PAD) ผู้ป่วยจะได้รับยาโดยการสุ่มให้ Clopidogrel 75 มิลลิกรัม วันละครั้ง หรือ ASA 325 มิลลิกรัม วันละครั้ง และจะถูกติดตาม 1 ถึง 3 ปี ในผู้ป่วยกลุ่มย่อยที่มีภาวะกล้ามเนื้อหัวใจตาย (myocardial infarction) ส่วนใหญ่จะได้รับ ASA ในช่วง 2-3 วันแรกหลังจากการเกิดภาวะกล้ามเนื้อหัวใจตาย (myocardial infarction) อย่างเฉียบพลัน

เมื่อเปรียบเทียบกับ ASA พบว่า Clopidogrel สามารถลดการเกิดขึ้นใหม่ของ ischaemic events ซึ่งผลลัพธ์รวม (combined endpoint) ของ myocardial infarction, ischaemic stroke และ vascular death) อย่างมีนัยสำคัญ ในการวิเคราะห์ผลการรักษาพบว่ามี Ischaemic events 939 ครั้งในกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับ Clopidogrel และ 1,020 ครั้ง ในกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับ ASA โดย relative risk reduction (RRR) คิดเป็น 8.7%, ที่ช่วงความเชื่อมั่น (Confidential Interval) 95% (0.2 – 16.4; p=0.045) ซึ่งตรงกับผลการรักษาผู้ป่วย 1,000 ราย เป็นเวลา 2 ปี; จะสามารถป้องกันผู้ป่วย 10 ราย (CI: 0 ถึง 20) จากการเกิดซ้ำของ ischaemic events ครั้งใหม่ การวิเคราะห์อัตราการตายทั้งหมดซึ่งเป็นการวัดผลแบบทุติยภูมิ (secondary endpoint) ไม่พบว่าความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญระหว่าง Clopidogrel (5.8%) และ ASA (6.0%)

ในการวิเคราะห์ผู้ป่วยกลุ่มย่อยโดยแบ่งตามลักษณะอาการต่างๆ (myocardial infarction, ischaemic stroke และ PAD) พบว่าในผู้ป่วยกลุ่มย่อยที่มีการอุดตันของหลอดเลือดแดงส่วนปลาย (PAD) โดยเฉพาะผู้ป่วยที่มีประวัติของกล้ามเนื้อหัวใจตาย (myocardial infarction) จะได้ประโยชน์สูงสุด (โดยมีค่านัยสำคัญทางสถิติ p=0.003) โดยมีค่า RRR คิดเป็น 23.7% ในช่วงความเชื่อมั่นที่ 8.9 ถึง 36.2 ส่วนในผู้ป่วยกลุ่มย่อยที่มีอาการ stroke มีค่า RRR คิดเป็น 7.3% โดยช่วงความเชื่อมั่นที่ -5.7 ถึง 18.7 ซึ่งไม่แตกต่างอย่างมีนัยสำคัญเมื่อเทียบกับกลุ่มที่ได้รับยา ASA ในผู้ป่วยกลุ่มย่อยที่เพิ่งมีอาการกล้ามเนื้อหัวใจตาย (myocardial infarction) แต่เพียงอย่างเดียว พบว่าในกลุ่มผู้ป่วยที่ใช้ Clopidogrel นั้น โดยทางตัวเลขได้ผลต่ำกว่ากลุ่มผู้ป่วยที่ใช้ ASA แต่ไม่พบค่าความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญ (RRR คิดเป็น -4.0% ช่วงความเชื่อมั่น -22.5 ถึง 11.7) นอกจากนี้ เมื่อศึกษาผู้ป่วยกลุ่มย่อยแยกตามอายุ ผลดีของ Clopidogrel ต่อกลุ่มผู้ป่วยที่มีอายุมากกว่า 75 ปีจะน้อยกว่า เมื่อเทียบกับผู้ป่วยกลุ่มอายุน้อยกว่าหรือเท่ากับ 75 ปี

ในการศึกษา CAPRIE ไม่ได้เป็นการศึกษาที่ออกแบบเพื่อประเมินประสิทธิผลในแต่ละกลุ่มย่อย ดังนั้นผลต่างของ RRR ระหว่างกลุ่มนั้น จึงไม่ชัดเจนนักว่าเป็นผลที่เกิดขึ้นจริงหรือเกิดขึ้นเป็นบังเอิญ

- ACUTE CORONARY SYNDROME

**การศึกษา CURE** ศึกษาในผู้ป่วย 12,562 คน ที่เป็นผู้ป่วยโรคหลอดเลือดหัวใจอุดตันเฉียบพลัน ชนิดที่คลื่นไฟฟ้าหัวใจไม่มีการยกตัวของ ST segment (non-ST segment elevation acute coronary syndrome) และมีอาการเจ็บหน้าอกเฉียบพลัน มาพบแพทย์ภายใน 24 ชั่วโมงหลังจากมีอาการเจ็บหน้าอกหรือมีอาการที่เข้าได้กับอาการกล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือด ผู้ป่วยจำเป็นต้องมีลักษณะของคลื่นไฟฟ้าหัวใจเปลี่ยนแปลงที่เข้าได้กับการเกิดกล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือดครั้งใหม่ หรือมีระดับ cardiac enzymes หรือ troponin I หรือ T เพิ่มขึ้นอย่างน้อย 2 เท่าของระดับปกติ ผู้ป่วยได้รับ Clopidogrel โดยการสู่มั่วอย่าง (300 มิลลิกรัม loading dose และตามด้วยขนาด 75 มิลลิกรัมต่อวัน, จำนวนผู้ป่วย 6,259 ราย) ผสมกับ ASA (75-325 มิลลิกรัม วันละครั้ง) หรือได้รับ ASA อย่างเดียว (จำนวนผู้ป่วย 6,303 ราย), (ขนาดยา ASA 75-325 มิลลิกรัม วันละครั้ง) พร้อมกับได้รับการรักษาทางการแพทย์มาตรฐานอื่นๆ โดยผู้ป่วยทั้งหมดจะร่วมโครงการวิจัยนี้เป็นเวลา 1 ปี ผู้ป่วยที่ร่วมโครงการวิจัย CURE 823 ราย (6.6%) ได้รับ GPIIb/IIIa receptor antagonist ในการร่วมรักษา มากกว่า 90% ของผู้ป่วยจะได้รับ Heparin ร่วมด้วย อัตราการเกิดเลือดออกในผู้ป่วยกลุ่มที่ได้รับ Clopidogrel ผสมกับ ASA และ ASA อย่างเดียวไม่พบว่ามี ความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญ เมื่อให้ heparin ร่วมด้วย

จำนวนของผู้ป่วยที่พบผลลัพธ์ปฐมภูมิ (primary endpoint) [การตายจากหัวใจและหลอดเลือด (CV death), กล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือด (MI), โรคหลอดเลือดสมองอุดตัน (stroke)] คือ 582 คน (9.3%) ในกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับ clopidogrel ผสมกับ ASA และ 719 คน (11.4%) ในกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับ ASA อัตราความเสี่ยงลดถอยสัมพัทธ์ (relative risk reduction (RRR)) คิดเป็น 20% (ที่ระดับความเชื่อมั่น 95% โดยมีช่วงความเชื่อมั่นที่ 10%-28%;  $p=0.00009$ ) สำหรับกลุ่มที่ได้รับ Clopidogrel ผสมกับ ASA [อัตราความเสี่ยงลดถอยสัมพัทธ์ (relative risk reduction (RRR)) มีค่า 17% ในผู้ป่วยที่รักษาโดยรับประทานยาแต่เพียงอย่างเดียว, 29% เมื่อผู้ป่วยได้รับหัตถการสวนหลอดเลือดหัวใจ [percutaneous transluminal coronary angioplasty (PTCA)] โดยใช้หรือไม่ใช้ขดลวดค้ำยัน (stent) และ 10% เมื่อได้รับการผ่าตัดเปลี่ยนหลอดเลือดหัวใจ coronary artery bypass graft (CABG)] การเกิดใหม่ของภาวะทางโรคหัวใจและหลอดเลือดต่างๆ [ผลลัพธ์ปฐมภูมิ (primary endpoint)] ได้ถูกป้องกันโดยมีค่าอัตราความเสี่ยงลดถอยสัมพัทธ์ (relative risk reduction (RRR)) 22% [ช่วงความเชื่อมั่น (CI) ที่ 8.6, 33.4], 32% [ช่วงความเชื่อมั่น (CI) ที่ 12.8, 46.4], 4% [ช่วงความเชื่อมั่น (CI) ที่ -26.9, 26.7], 6% [ช่วงความเชื่อมั่น (CI) ที่ -33.5, 34.3] และ 14% [ช่วงความเชื่อมั่น (CI) ที่ -31.6, 44.2] ในระหว่างเดือนที่ 0-1, 1-3, 3-6, 6-9 และ 9-12 เดือนของช่วงที่ทำการศึกษาตามลำดับ ไม่พบผลดีของกลุ่มที่ได้รับ

ยา Clopidogrel ผสมกับ ASA เพิ่มขึ้นหลังจากได้รับการรักษานานกว่า 3 เดือน ในขณะที่ความเสี่ยงต่อภาวะเลือดออกยังคงมีอยู่ (ดู “ค่าเตือนพิเศษและข้อควรระวังในการใช้ยา”)

การใช้ Clopidogrel ในโครงการวิจัย CURE ทำให้สามารถลดการรักษาด้วยวิธีละลายลิ่มเลือด (thrombolytic therapy) (RRR=4.3% ช่วงความเชื่อมั่นที่ 24.3%, 57.5%) และ GPIIb/IIIa inhibitors (RRR=18.2% ช่วงความเชื่อมั่นที่ 6.5%, 28.3%)

จำนวนผู้ป่วยที่พบผลลัพธ์ร่วมปฐมภูมิ (co-primary endpoint) [การตายจากหัวใจและหลอดเลือด (CV death), กล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือด (MI), โรคหลอดเลือดสมองอุดตัน (stroke) หรือ ภาวะขาดเลือดแบบรักษายาก (refractory ischaemia)] ในกลุ่มที่ได้รับ Clopidogrel ผสมกับ ASA คือ 1,035 ราย (16.5%) ส่วนในกลุ่มที่ได้รับยาASA คือ 1,187 ราย (18.8%) คิดเป็นอัตราความเสี่ยงลดถอยสัมพัทธ์ (RRR)=14% [ที่ระดับความเชื่อมั่น 95% ช่วงความเชื่อมั่นที่ 6% - 21% (p=0.0005)] ผลดีเหล่านี้มาจากการลดลงอย่างมีนัยสำคัญของอุบัติการณ์การเกิดกล้ามเนื้อหัวใจตาย (MI) [คิดเป็น 287 ราย (4.6%) ในกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับ Clopidogrel ผสมกับ ASA และ 363 ราย (5.8%) ในกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยาASA ไม่พบว่ามีผลต่ออัตราการเข้ารับการรักษาในโรงพยาบาลเนื่องจากอาการเจ็บหน้าอกแบบไม่แน่นอน (unstable angina)]

ผลที่ได้รับจากการแบ่งกลุ่มผู้ป่วยที่มีลักษณะต่างๆ กัน [เช่น ภาวะเจ็บหน้าอกแบบไม่แน่นอน (unstable angina) หรือ กล้ามเนื้อหัวใจตายแบบ non-Q-wave, ผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงในระดับน้อยถึงความเสี่ยงมาก, เบาหวาน, ความจำเป็นของการได้รับ revascularisation, อายุ, เพศ และอื่นๆ] เป็นไปในทางเดียวกันกับการวิเคราะห์แบบปฐมภูมิ (primary analysis) จากการศึกษาภายหลังในกลุ่มผู้ป่วย 2,172 คน (คิดเป็น 17% ของ กลุ่มผู้ป่วยทั้งหมดในโครงการวิจัย CURE) รวมถึงผู้ป่วยที่ได้รับหัตถการใส่ขดลวดค้ำยันหลอดเลือดหัวใจ (Stent-CURE) จากข้อมูลที่ได้เมื่อเปรียบเทียบ Clopidogrel และ ยาหลอก พบว่า ยา Clopidogrel สามารถลดอัตราความเสี่ยงลดถอยสัมพัทธ์ (RRR) ของผลลัพธ์ร่วมปฐมภูมิ (co-primary endpoint) [การตายจากหัวใจและหลอดเลือด (CV death), กล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือด (MI), โรคหลอดเลือดสมองอุดตัน (stroke)] ได้ 26.2% และ ยังลดอัตราความเสี่ยงลดถอยสัมพัทธ์ (RRR) อย่างมีนัยสำคัญของ secondary co-primary endpoint [การตายจากหัวใจและหลอดเลือด (CV death), กล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือด (MI), โรคหลอดเลือดสมองอุดตัน (stroke) หรือ ภาวะขาดเลือดแบบรักษายาก (refractory ischaemia)] ได้ 23.9% นอกจากนี้ไม่มีข้อกังวลในความปลอดภัยของ Clopidogrel ในผู้ป่วยกลุ่มย่อยนี้ ดังนั้นผลการศึกษาในกลุ่มย่อยกลุ่มนี้เป็นไปในแนวทางเดียวกับผลการศึกษาทั้งหมดโดยรวม

ในผู้ป่วยที่มีภาวะกล้ามเนื้อหัวใจตายชนิด ST-segment elevation นั้น มีการประเมินความปลอดภัย และประสิทธิผลของ clopidogrel ในการศึกษา 2 การศึกษา โดยเป็นการศึกษาแบบสุ่ม เป็น placebo-controlled, double blind study คือ CLARITY ซึ่งเป็นการวิเคราะห์กลุ่มย่อยแบบไปข้างหน้าของ CLARITY (CLARITY PCI) และ COMMIT

**โครงการวิจัย CLARITY** ศึกษาในผู้ป่วย 3,491 ราย ที่เข้ารับการรักษามะเร็งกล้ามเนื้อหัวใจตายชนิด ST-segment elevation ภายใน 12 ชั่วโมง และเตรียมจะทำการรักษาโดยใช้การละลายลิ่มเลือด (thrombolytic therapy) โดยผู้ป่วยได้รับ clopidogrel (300 มิลลิกรัม loading dose ตามด้วย 75 มิลลิกรัม/วัน, จำนวนผู้ป่วย 1,752 ราย) ผสมกับ ASA หรือ ASA อย่างเดียว (จำนวนผู้ป่วย 1,739 ราย), (loading dose 150 ถึง 325 มิลลิกรัม และตามด้วยขนาดยาวันละ 75 ถึง 162 มิลลิกรัม), ให้ fibrinolytic agent และ heparin ตามความเหมาะสม ผู้ป่วยจะได้รับการติดตามในช่วง 30 วัน ผลลัพธ์ปฐมภูมิ (primary endpoint) เป็นผลลัพธ์รวม ประกอบด้วย การอุดตันของหลอดเลือดแดง จากการตรวจทาง angiogram ก่อนออกจากโรงพยาบาลหรือการเสียชีวิตหรือการเกิดขึ้นซ้ำของภาวะกล้ามเนื้อหัวใจตาย ก่อนจะได้รับการตรวจหลอดเลือดหัวใจ (coronary angiography) สำหรับในผู้ป่วยที่ไม่ได้รับการตรวจหลอดเลือดหัวใจ (angiography) ผลลัพธ์ปฐมภูมิ คือ มีการเสียชีวิต หรือการเกิดภาวะกล้ามเนื้อหัวใจตายภายในวันที่ 8 หรือก่อนที่ผู้ป่วยจะได้ออกจากโรงพยาบาล ในกลุ่มผู้ป่วยทั้งหมดนั้นมีผู้ป่วยหญิงอยู่ 19.7% และมีกลุ่มผู้ป่วยที่อายุตั้งแต่ 65 ปีขึ้นไปอยู่ 29.2% มีผู้ป่วยที่ได้รับ fibrinolytics อยู่ 99.7% (fibrin specific 68.7%, non-fibrin specific 31.1%), ได้รับ heparin 89.5%, ได้รับ beta-blockers 78.7%, ได้รับ ACE inhibitors 54.7% และได้รับ statins 63%

พบว่าเกิดผลลัพธ์ปฐมภูมิ 15.0% ในกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับ Clopidogrel ผสมกับ ASA และ 21.7% ในกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วย ASA เพียงอย่างเดียว โดยเกิด absolute reduction 6.7% และค่า odds reduction 3.6% ซึ่งบ่งถึงข้อดีของยา Clopidogrel (ที่ระดับความเชื่อมั่น 95% โดยมีช่วงความเชื่อมั่นที่ 24, 47%;  $p < 0.001$ ) โดยผลส่วนใหญ่เกิดจากการลดลงของหลอดเลือดหัวใจที่อุดตันที่สัมพันธ์กับภาวะกล้ามเนื้อหัวใจตาย โดยผลลัพธ์ที่มีเหล่านี้เป็นไปในแนวทางเดียวกันทุกกลุ่มย่อย อันได้แก่ อายุและเพศ, บริเวณที่เกิดกล้ามเนื้อหัวใจตายและชนิดของ fibrinolytic และ heparin ที่ใช้

การวิเคราะห์กลุ่มย่อยของ CLARITY PCI ในผู้ป่วย STEMI 1,863 ราย ที่ได้รับการขยายหลอดเลือดหัวใจด้วยบอลลูนและใส่ขดลวด (PCI) พบอุบัติการณ์การเกิด CV death, MI หรือ stroke หลังจาก PCI ลดลงอย่างมีนัยสำคัญในผู้ป่วย 933 ราย ที่ได้รับ Clopidogrel ในขนาดยา loading dose 300 มิลลิกรัม (3.6%) เมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มผู้ป่วย 930 ราย ที่ได้รับยาหลอก (6.2%) (OR คิดเป็น 0.54 ที่ระดับความเชื่อมั่น 95% โดยมีช่วงความเชื่อมั่นที่ 0.35 ถึง 0.85;  $p = 0.008$ ) ผู้ป่วยที่ได้รับ Clopidogrel ใน

ขนาดยา loading dose 300 มิลลิกรัม (7.5%) มีอุบัติการณ์การเกิด CV death, MI หรือ stroke จนถึง 30 วันหลังจาก PCI ลดลงอย่างมีนัยสำคัญเมื่อเปรียบเทียบกับ กลุ่มผู้ป่วย ที่ได้รับยาหลอก (12.0%) (OR คิดเป็น 0.59 ที่ระดับความเชื่อมั่น 95% โดยมีช่วงความเชื่อมั่นที่ 0.43 ถึง 0.81;  $p=0.001$ ) อย่างไรก็ตาม เมื่อประเมินผลลัพธ์รวมนี้ ในประชากรทั้งหมดของการศึกษา CLARITY พบว่าไม่แตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติในฐานะที่เป็นผลลัพธ์ทุติยภูมิ ยังพบว่าไม่มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญของอัตราการเกิดภาวะเลือดออกรุนแรง (major bleeding) หรือ ภาวะเลือดออกชนิดไม่รุนแรง (minor bleeding) ระหว่างทั้ง 2 กลุ่ม (2.0% ในกลุ่มที่ได้รับ Clopidogrel เทียบกับ 1.9% ในกลุ่มที่ได้รับยาหลอก,  $p>0.99$ ) จากผลของการศึกษานี้ สนับสนุนการเริ่มใช้ Clopidogrel แบบ loading dose ในระยะแรก ในผู้ป่วย STEMI และ แผนการให้ยา Clopidogrel เป็นประจำก่อนการทำ PCI

**โครงการวิจัย COMMIT** เป็น 2x2 factorial design ซึ่งศึกษาในผู้ป่วย 45,852 ราย ซึ่งเข้ารับการรักษาภายใน 24 ชั่วโมงหลังจากเริ่มมีภาวะของกล้ามเนื้อหัวใจตาย โดยพบความผิดปกติของคลื่นไฟฟ้าหัวใจ (ECG) (เช่น ST elevation, ST depression หรือเกิด left bundle-branch block) ผู้ป่วยที่ได้รับ clopidogrel (ในขนาด 75 มิลลิกรัม/วัน, จำนวนผู้ป่วย 22,961 ราย) ผสมกับ ASA หรือ ASA อย่างเดียว (162 มิลลิกรัม/วัน) (จำนวนผู้ป่วย 22,891 ราย) เป็นเวลา 28 วัน หรือจนกระทั่งผู้ป่วยออกจากโรงพยาบาล ผลลัพธ์ร่วมปฐมภูมิ (co-primary endpoints) ได้แก่ การเสียชีวิตจากทุกๆ สาเหตุ และจากการเกิดกล้ามเนื้อหัวใจตายอีกครั้ง, การเกิดโรคหลอดเลือดสมอง (stroke) หรือการเสียชีวิต กลุ่มผู้ป่วยที่ศึกษามีผู้ป่วยหญิง 27.8% ผู้ป่วยที่มีอายุตั้งแต่ 60 ปีขึ้นไปมี 58.4% (มี 26% ที่อายุ  $\geq 70$  ปี) และมีผู้ป่วย 54.5% ที่ได้รับ fibrinolytic agent

Clopidogrel ผสมกับ ASA ลดความเสี่ยงสัมพัทธ์ (relative risk) ของการเสียชีวิตจากทุกสาเหตุอย่างมีนัยสำคัญ 7% ( $p=0.029$ ) และลดความเสี่ยงสัมพัทธ์ของการเกิดรวมๆ กันเกิดกล้ามเนื้อหัวใจตายอีกครั้ง, โรคหลอดเลือดสมอง (stroke) หรือการเสียชีวิต 9% ( $p=0.002$ ) โดย absolute reduction คิดเป็น 0.5% และ 0.9% ตามลำดับ ผลดีเหล่านี้เป็นไปในแนวทางเดียวกัน ทั้งกลุ่มอายุ, กลุ่มเพศ และกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับหรือไม่ได้รับ fibrinolytics และผลนี้จะสังเกตได้ภายใน 24 ชม.

การรักษาด้วย Clopidogrel ร่วมกับ ASA ระยะยาว 12 เดือน ในผู้ป่วย STEMI หลังทำ PCI

**CREDO** (Clopidogrel for the Reduction of Adverse Events During Observation)

เป็นการศึกษาในรูปแบบ randomized, double-blind, placebo-controlled ในประเทศสหรัฐอเมริกา และแคนาดา เพื่อประเมินประโยชน์ของการรักษาด้วย clopidogrel ในระยะยาว 12 เดือน หลังทำ PCI โดยมีการสุ่มผู้ป่วยในจำนวน 2,116 ราย ให้ได้รับ clopidogrel ขนาดยา loading dose 300 มิลลิกรัม

เป็นจำนวน 1,503 ราย หรือ ได้รับยาหลอก เป็นจำนวน 1,063 ราย ภายใน 3 ถึง 24 ชั่วโมงก่อนการทำ PCI ผู้ป่วยทั้งหมดจะได้รับ ASA 325 มิลลิกรัม หลังจากนั้นผู้ป่วยทั้ง 2 กลุ่มจะได้รับ clopidogrel 75 มิลลิกรัมต่อวันจนถึงวันที่ 28 จากนั้นในวันที่ 29 จนถึง 12 เดือนกลุ่มที่ได้รับ clopidogrel จะได้รับ clopidogrel ขนาดยา 75 มิลลิกรัมต่อวัน และกลุ่มควบคุมจะได้รับยาหลอก ทั้ง 2 กลุ่มจะได้รับ ASA ในขนาด 81 ถึง 325 มิลลิกรัมต่อวัน ตลอดการศึกษา ที่ 1 ปีพบการลดลงอย่างมีนัยสำคัญของผลรวมความเสี่ยงที่จะถึงแก่ความตาย (death), MI หรือ stroke ในกลุ่มที่ได้ clopidogrel (RR คิดเป็น 26.9% ที่ระดับความเชื่อมั่น 95% โดยมีช่วงความเชื่อมั่นที่ 3.9% ถึง 44.4%;  $p=0.02$ ; absolute reduction 3%) เมื่อเทียบกับกลุ่มที่ได้ยาหลอก พบว่าอัตราการเกิดภาวะเลือดออกชนิดรุนแรง (8.8%ในกลุ่มที่ได้รับ clopidogrel vs 6.7%ในกลุ่มยาหลอก,  $p=0.07$ ) หรือ อัตราการเกิดภาวะเลือดออกชนิดไม่รุนแรง (5.3%ของกลุ่มที่ได้รับ clopidogrel vs 5.6%ของกลุ่มยาหลอก,  $p=0.84$ ) ที่ 1 ปี เพิ่มขึ้นอย่างไม่มีนัยสำคัญ ผลการศึกษาหลักของงานวิจัยนี้ คือ การใช้ clopidogrel และ ASA ต่อเนื่องเป็นเวลาอย่างน้อย 1 ปี จะส่งผลให้มีการลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติและทางคลินิกของอุบัติการณ์การเกิดการอุดตันของหลอดเลือดดำชนิดรุนแรง (major thrombotic events)

#### EXCELLENT (Efficacy of Xience/Promus Versus Cypher to Reduce Late Loss After Stenting)

เป็นการศึกษาแบบ prospective, open-label, randomized ในประเทศเกาหลี เพื่อประเมินว่า การใช้ยาต้านเกล็ดเลือดร่วมกันเป็นระยะเวลา 6 เดือน (6-month dual antiplatelet therapy) ไม่ดีไปกว่า การใช้ยาต้านเกล็ดเลือดร่วมกันเป็นระยะเวลา 12 เดือน (12-month dual antiplatelet therapy) หลังจากการใส่ขดลวดค้ำยันหลอดเลือดหัวใจ ชนิดเคลือบยา (drug-eluting stents) มีการสุ่มผู้ป่วยใน 1,443 ราย ที่ได้รับการใส่ขดลวดค้ำยันหลอดเลือดหัวใจ ให้ได้รับ 6-month DAPT (ASA 100-200 มิลลิกรัมต่อวัน ร่วมกับ clopidogrel 75 มิลลิกรัมต่อวัน เป็นระยะเวลา 6 เดือน และหลังจากนั้นให้ต่อกับ ASA เดียว จนครบ 12 เดือน) หรือ ให้ได้รับ 12-month DAPT (ASA 100-200 มิลลิกรัมต่อวัน ร่วมกับ clopidogrel 75 มิลลิกรัมต่อวัน เป็นระยะเวลา 12 เดือน) ไม่พบความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญของอุบัติการณ์ target vessel failure (ประกอบด้วย cardiac death, MI หรือ target vessel revascularization) ซึ่งเป็นผลลัพธ์ปฐมภูมิ ระหว่างกลุ่ม 6-month DAPT กับกลุ่ม 12-month (HR คิดเป็น 1.14 ที่ระดับความเชื่อมั่น 95% โดยมีช่วงความเชื่อมั่นที่ 0.70 ถึง 1.86;  $p=0.60$ ) การศึกษานี้แสดงให้เห็นว่าผลลัพธ์ด้านความปลอดภัย (ซึ่งประกอบด้วย death, MI, stroke, stent thrombosis หรือ TIMI major bleeding) ไม่มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญ ระหว่าง กลุ่ม 6-month DAPT กับ กลุ่ม 12-month DAPT (HR คิดเป็น 1.15 ที่ระดับความเชื่อมั่น 95% โดยมีช่วงความเชื่อมั่นที่ 0.64 ถึง 2.06;  $p=0.64$ ) ผลการศึกษาหลักของงานวิจัยนี้ คือ ความเสี่ยงของการเกิด target vessel failure ในกลุ่มที่ได้รับ 6-month DAPT ไม่แตกต่างจากกลุ่มที่ได้รับ 12-month DAPT



## การลดความแรงของยาในกลุ่ม P2Y<sub>12</sub> Inhibitor Agents (de-escalation) ใน Acute Coronary Syndrome

การเปลี่ยนจากสารยับยั้ง P2Y<sub>12</sub> receptor ที่มีฤทธิ์แรง เป็น clopidogrel ร่วมกับ aspirin หลังจากระยะเฉียบพลันใน ACS ได้ถูกประเมินจากการวิจัยแบบสุ่มในสองการศึกษาเป็นการศึกษาแบบทำขึ้นโดยผู้วิจัยเอง ได้แก่ TOPIC และ TROPICAL-ACS พร้อมแสดงผลการศึกษาทางคลินิก

ประโยชน์ทางคลินิกที่ได้จากใช้ยา P2Y<sub>12</sub> inhibitor ที่มีฤทธิ์แรง เช่น ticagrelor และ prasugrel จากการศึกษาที่สำคัญของยาดังกล่าวแสดงให้เห็นว่ามีความสัมพันธ์กับการลดลงอย่างมีนัยสำคัญของการเกิดการกลับเป็นซ้ำของภาวะหัวใจขาดเลือด (recurrent ischemic event, ได้แก่ acute และ subacute stent thrombosis (ST), myocardial infarction (MI), and urgent revascularization) แม้ว่าประโยชน์ต่อภาวะหัวใจขาดเลือดจะไม่เปลี่ยนแปลงในช่วงปีแรก แต่การใช้ P2Y<sub>12</sub> inhibitor ที่มีฤทธิ์แรงส่งผลดีอย่างมากต่อการลดการกลับเป็นซ้ำของภาวะหัวใจขาดเลือดหลังจากที่คนไข้เกิด ACS ผลที่ได้รับนี้ถูกพบตั้งแต่วินาทีแรกที่คนไข้ได้รับการรักษา ในทางกลับกัน จากการวิเคราะห์แบบ post-hoc พบการเพิ่มขึ้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติของความเสี่ยงต่อการเกิดเลือดออกจากการได้รับยา P2Y<sub>12</sub> inhibitor ที่มีฤทธิ์แรง ซึ่งพบภาวะเลือดออกนี้อย่างโดดเด่นในช่วงระหว่างการรักษาที่คนไข้มีสภาวะคงที่ (maintenance phase) คือช่วง 1 เดือนหลังเกิด ACS การศึกษา TOPIC และ TROPICAL-ACS ถูกออกแบบขึ้นเพื่อศึกษาว่าจะทำอย่างไรที่จะลดการเกิดภาวะเลือดออกในขณะที่คนไข้ยังได้รับประสิทธิภาพจากยาคงเดิม

TOPIC (*Timing of Platelet Inhibition after acute Coronary syndrome*) เป็นการศึกษาแบบสุ่มเปิดเผยที่ทำขึ้นโดยผู้วิจัยเอง ทำการศึกษาในผู้ป่วย ACS ที่ต้องทำหัตถการแบบ PCI โดยผู้ป่วยได้รับ aspirin และ P2Y<sub>12</sub> inhibitor ที่มีฤทธิ์แรง 1 ชนิด และไม่เกิดเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาเป็นเวลา 1 เดือน จากนั้นให้เปลี่ยนเป็นยาผสมของ aspirin แบบจำกัดขนาดยา ร่วมกับ clopidogrel [de-escalated dual antiplatelet therapy (DAPT)] หรือ ใช้ยา P2Y<sub>12</sub> inhibitor ตัวเดิมและ aspirin ต่อ (unchanged DAPT)

ผลการศึกษาโดยรวม ผู้ป่วย 645 จาก 646 รายที่มี STEMI หรือ NSTEMI หรือ ภาวะเจ็บแน่นอกไม่คงที่ (unstable angina) ได้ถูกวิเคราะห์ โดยแบ่งเป็นกลุ่ม de-escalated DAPT (n=322); unchanged DAPT (n=323) มีการติดตามผลที่หนึ่งปีสำหรับผู้ป่วย 316 ราย (98.1%) ในกลุ่ม de-escalated DAPT และ 318 ราย (98.5%) ในกลุ่ม unchanged DAPT ค่ามัธยฐานของการติดตามผลในผู้ป่วยทั้งสองกลุ่มอยู่ที่ 359 วัน โดยลักษณะของประชากรในการศึกษาแบบ cohort ของทั้งสองกลุ่มคล้ายคลึงกัน

ผลลัพธ์ปฐมภูมิ จากการประเมินผลรวมของอุบัติการณ์การเสียชีวิตจากโรคหัวใจและหลอดเลือด ภาวะสมองขาดเลือด (stroke) การเปิดหลอดเลือดหัวใจอุดตันฉุกเฉิน และ การเกิดเลือดออก BARC (Bleeding Academic Research Consortium)  $\geq 2$  ที่หนึ่งปีหลังเกิด ACS เกิดขึ้นในผู้ป่วย 43 ราย (13.4 %) ในกลุ่ม de-escalated DAPT และ 85 ราย (26.3 %) ในกลุ่ม unchanged DAPT ( $p < 0.01$ ) ความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิตินี้เกิดจากการเกิดภาวะเลือดออกที่น้อยลงจากการใช้ P2Y<sub>12</sub> inhibitor ที่มีฤทธิ์ไม่แรง โดยที่การเกิดภาวะหัวใจขาดเลือด (ischaemic endpoints) ไม่ต่างกัน ( $p = 0.36$ ) ในขณะที่ BARC  $\geq 2$  เกิดขึ้นน้อยลงในกลุ่ม de-escalated DAPT (4.0%) ต่อ 14.9% ในกลุ่ม unchanged DAPT ( $p < 0.01$ ) พบภาวะเลือดออกตามนิยามของ all BARC ในผู้ป่วย 30 ราย (9.3%) ในกลุ่ม de-escalated DAPT และ 76 ราย (23.5 %) ในกลุ่ม unchanged DAPT ( $p < 0.01$ )

### TROPICAL-ACS (Testing Responsiveness to Platelet Inhibition on Chronic Antiplatelet Treatment for Acute Coronary Syndromes)

การศึกษาแบบสุ่มเปิดเผยที่ทำขึ้นโดยผู้วิจัยเอง ศึกษาในผู้ป่วย 2,610 ราย ที่มี positive biomarker ของ ACS และได้รับทำหัตถการแบบ PCI ผู้ป่วยจะถูกเลือกโดยการสุ่ม เพื่อรับยา prasugrel 5 หรือ 10 mg/d (วันที่ 0-14) ( $n = 1306$ ) หรือ prasugrel 5 หรือ 10 mg/d (วันที่ 0-7) หลังจากนั้นจึงปรับเป็น clopidogrel 75 mg/d (วันที่ 8-14) ( $n = 1304$ ) ใช้ร่วมกับ ASA ( $< 100$  mg/วัน) เมื่อครบ 14 วันจะให้คนไข้ทุกคนได้รับการทดสอบการทำงานของเกล็ดเลือด (platelet function testing: PFT) ผู้ป่วยที่ได้รับ prasugrel อย่างเดียวจะได้รับ prasugrel อย่างต่อเนื่องเป็นเวลา 11.5 เดือน ส่วนผู้ป่วยในกลุ่มที่มีการปรับเปลี่ยนยา (de-escalated) ได้รับการทดสอบ high platelet activity (HPR) หาก HPR  $\geq 46$  หน่วย ผู้ป่วยจะถูกเปลี่ยนกลับไปรับ prasugrel 5 หรือ 10 mg/d เป็นเวลา 11.5 เดือน แต่หาก HPR  $< 46$  หน่วย ผู้ป่วยสามารถรับ clopidogrel 75 mg/d ต่อไปได้จนถึง 11.5 เดือน ดังนั้นในกลุ่ม guided de-escalated จึงมีผู้ป่วยที่ได้รับทั้ง prasugrel (40%) หรือ clopidogrel (60%) ผู้ป่วยทุกรายได้รับ aspirin อย่างต่อเนื่อง และได้รับการติดตามเป็นเวลาหนึ่งปี

ผลลัพธ์ปฐมภูมิจากการประเมินผลรวมของอุบัติการณ์ของการเสียชีวิตจากโรคหัวใจและหลอดเลือด ภาวะกล้ามเนื้อหัวใจตาย ภาวะสมองขาดเลือด และมีระดับ BARC ของการเกิดเลือดออก  $\geq 2$  ที่ 12 เดือน การศึกษาแสดงให้เห็นถึงผลลัพธ์ปฐมภูมิที่ไม่แตกต่างกัน (non-inferiority) ผู้ป่วย 95 ราย (7%) ในกลุ่ม guided de-escalation และ ผู้ป่วย 118 ราย (9%) ในกลุ่มควบคุม ( $p$  non-inferiority = 0.0004) ผู้ป่วยในกลุ่ม guided de-escalation ไม่พบการเพิ่มขึ้นของความเสียหายโดยรวมของการเกิดหัวใจขาดเลือด (2.5% ในกลุ่ม de-escalation ต่อ 3.2% ในกลุ่มควบคุม;  $p$  non-inferiority = 0.0115) รวมไปถึงในผลลัพธ์ทุติยภูมิหลักของระดับ BARC การเกิดเลือดออก  $\geq 2$  [5% ในกลุ่ม de-escalation ต่อ 6% ในกลุ่มควบคุม ( $p = 0.23$ )] ผลรวมของอุบัติการณ์การเกิดเลือดออกทั้งหมด (BARC ที่ระดับ 1 ถึง 5) เป็น

9% (114 เหตุการณ์) ในกลุ่ม guided de-escalation ต่อ 11% (137 เหตุการณ์) ในกลุ่มควบคุม (p=0.14)

- **ATRIAL FIBRILLATION**

การศึกษา ACTIVE-W และ ACTIVE-A ซึ่งเป็นการศึกษาทดลองที่แยกกันใน ACTIVE โปรแกรม โดยทำการศึกษาในผู้ป่วยที่มีภาวะหัวใจห้องบนเต้นผิดปกติแบบสั่นพลิ้ว (Atrial fibrillation, AF) ซึ่งมีปัจจัยเสี่ยงของการเกิดเหตุการณ์ทางหลอดเลือดอย่างน้อย 1 ปัจจัย ตามหลักเกณฑ์ในการคัดผู้ป่วยเข้าร่วมการศึกษา การศึกษา ACTIVE-W แพทย์จะคัดเลือกผู้ป่วยที่สามารถรับการรักษาด้วยยาต้านวิตามิน K ได้ (vitamin K antagonist, VKA) (เช่น warfarin) ในการศึกษา ACTIVE-A จะทำในผู้ป่วยที่ไม่สามารถรับการรักษาด้วย VKA ได้ เนื่องจากผู้ป่วยไม่สามารถหรือไม่เต็มใจที่จะรับการรักษา

การศึกษา ACTIVE-W แสดงให้เห็นว่าการรักษาด้วย vitamin K antagonist จะมีประสิทธิภาพมากกว่าการรักษาด้วย clopidogrel และ ASA

การศึกษา ACTIVE-A (N=7,554) เป็นการศึกษาแบบ multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled ซึ่งเปรียบเทียบ clopidogrel 75 มิลลิกรัม/วัน + ASA (N=3,772) กับยาหลอก + ASA (N=3,782) ขนาดยาที่แนะนำสำหรับ ASA คือ 75 ถึง 100 มิลลิกรัมต่อวัน ผู้ป่วยเข้ารับการรักษารวมถึง 5 ปี

ผู้ป่วยที่ได้รับการสุ่มเข้ามาใน ACTIVE โปรแกรม จะมีการนำเสนอเอกสารที่ยืนยันว่าเป็น AF ได้แก่ AF แบบถาวรหรือ AF ที่เกิดเป็นครั้งคราวอย่างน้อย 2 ครั้งใน 6 เดือนที่ผ่านมาอย่างใดอย่างหนึ่ง และมีปัจจัยเสี่ยงดังต่อไปนี้อย่างน้อย 1 อย่าง: อายุไม่น้อยกว่า 75 ปี หรืออายุ 55 ปี ถึง 74 ปี และเป็นโรคเบาหวานที่ได้รับการรักษาด้วยยาหรือมีหลักฐานยืนยันว่าเป็น MI มาก่อนหรือมีหลักฐานยืนยันว่าเป็นโรคหลอดเลือดหัวใจโคโรนารี; กำลังรับการรักษาโรคความดันโลหิตสูง; โรคหลอดเลือดสมองอุดตันที่เป็นมาก่อน, สมองขาดเลือดชั่วคราว (transient ischaemic attack, TIA) หรือลิ่มเลือดอุดตันนอกระบบประสาทส่วนกลาง (non-CNS systemic embolus); หัวใจห้องล่างด้านซ้ายทำงานผิดปกติโดยมี left ventricular ejection fraction น้อยกว่า 45%; หรือมีหลักฐานยืนยันว่าเป็นโรคหลอดเลือดอุดตันส่วนปลาย (peripheral vascular disease) อย่างใดอย่างหนึ่ง ระดับ CHADS2 เฉลี่ยคือ 2.0 (ช่วง 0-6)

73% ของผู้ป่วยที่เข้าร่วมการศึกษา ACTIVE-A ไม่สามารถรับ VKA ได้เนื่องจากการประเมินโดยแพทย์, ไม่สามารถติดตามตรวจค่า INR (International Normalised Ratio) ได้, มีแรงจูงใจให้เกิดการหกล้มหรือการบาดเจ็บที่ศีรษะ, หรือความเสี่ยงเฉพาะของการเกิดเลือดออก; สำหรับผู้ป่วยอีก 26% การตัดสินใจของแพทย์เป็นไปตามความเต็มใจของผู้ป่วยในการไม่รับยา VKA

ในกลุ่มผู้ป่วย 41.8% เป็นผู้หญิง อายุเฉลี่ย 71 ปี ผู้ป่วย 41.6% มีอายุ  $\geq 75$  ปี ผู้ป่วยทั้งหมด 23.0% ได้รับ anti-arrhythmics, 52.1% ได้รับ beta-blockers, 54.6% ได้รับ ACE inhibitor และ 25.4% ได้รับ ยากลุ่ม statins

จำนวนผู้ป่วยที่ได้ผลลัพธ์ปฐมภูมิ (primary endpoint) (เวลาที่เกิดเหตุการณ์ครั้งแรกของ โรคหลอดเลือดสมองอุดตัน (stroke), กล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือด (MI), ลิ้มเลือดอุดตันนอกระบบประสาทส่วนกลาง (non-CNS systemic embolism) หรือการเสียชีวิตจากภาวะทางหลอดเลือด) คือ 832 คน (22.1%) ในกลุ่มที่รักษาด้วย clopidogrel + ASA และ 924 คน (24.4%) ในกลุ่มที่ได้รับยาหลอก + ASA

มีการบันทึกผลประโยชน์ของ clopidogrel + ASA ไว้ตั้งแต่เริ่มแรก และคงไว้โดยตลอดระยะเวลาการศึกษาจนถึง 5 ปี อัตราของการเกิดเหตุการณ์ปฐมภูมิ (primary events) ลดลงอย่างสอดคล้องกันในกลุ่มที่ได้รับ clopidogrel + ASA กับกลุ่มที่ได้รับยาหลอก + ASA

การลดลงของความเสี่ยงของการเกิดเหตุการณ์ทางหลอดเลือดชั้นรุนแรงในกลุ่มที่รักษาด้วย clopidogrel + ASA เกิดขึ้นเนื่องจากการลดลงของการเกิดอุบัติการณ์ของโรคหลอดเลือดสมองอุดตัน (strokes) จำนวนมาก โรคหลอดเลือดสมองอุดตัน (strokes) เกิดขึ้นในผู้ป่วยที่ได้รับ clopidogrel + ASA 296 คน (7.8%) และผู้ป่วยที่ได้รับยาหลอก + ASA 408 คน (10.8%)

อัตราการเกิดโรคหลอดเลือดสมองขาดเลือด (ischaemic stroke) ลดลงในกลุ่มที่ได้รับ clopidogrel + ASA มากกว่าในกลุ่มที่ได้รับยาหลอก + ASA อย่างมีนัยสำคัญ (6.2% และ 9.1%; อัตราความเสี่ยงลดถอยสัมพันธ์ (relative risk reduction) 32.4%; ที่ระดับความเชื่อมั่น 95% โดยมีช่วงความเชื่อมั่นที่ 20.2% ถึง 42.7%)

ความเสี่ยงของโรคหลอดเลือดสมองอุดตันที่มีความรุนแรงต่างๆ ลดลงโดยการใช้ clopidogrel + ASA นอกจากนี้ยังพบรายงานเปรียบเทียบระหว่าง clopidogrel + ASA และยาหลอก + ASA ว่ามีน้อยกว่า 46 รายเป็นโรคหลอดเลือดสมองอุดตันแบบ non-disabling strokes และน้อยกว่า 69 รายเป็นโรคหลอดเลือดสมองอุดตันแบบ disabling stroke หรือโรคหลอดเลือดสมองอุดตันที่ทำให้เสียชีวิต

มีแนวโน้มสำหรับการลดลงของอัตราการเกิดกล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือด (myocardial infraction) ในกลุ่มที่ได้รับการรักษาด้วย clopidogrel + ASA (อัตราความเสี่ยงลดถอยสัมพันธ์ (relative risk reduction) 21.9%; ที่ระดับความเชื่อมั่น 95% โดยมีช่วงความเชื่อมั่นที่ -3% ถึง 40.7%;  $p=0.08$ ) อัตราการเกิดลิ้ม

เลือดอุดตันนอกระบบประสาทส่วนกลาง (non-CNS systemic embolism) และการเสียชีวิตเนื่องจากสาเหตุทางหลอดเลือดเหมือนกันระหว่างสองกลุ่ม

สังเกตพบประสิทธิภาพของ clopidogrel + ASA ได้ตั้งแต่เริ่มแรก และคงไว้โดยตลอดระยะเวลาการศึกษาจนถึง 5 ปี อัตราของการเกิดโรคหลอดเลือดสมองอุดตัน (stroke) ลดลงอย่างสอดคล้องกันในกลุ่มที่ได้รับ clopidogrel + ASA เปรียบเทียบกับกลุ่มที่ได้รับยาหลอก + ASA

Clopidogrel + ASA ลดจำนวนวันทั้งหมดของการนอนรักษาในโรงพยาบาลสำหรับสาเหตุทางหัวใจและหลอดเลือด จำนวนวันทั้งหมดของการนอนรักษาในโรงพยาบาลจากสาเหตุทางหัวใจและหลอดเลือดคือ 30,276 วันสำหรับ clopidogrel + ASA และ 34,813 วันสำหรับยาหลอก + ASA

### **ประชากรเด็ก**

European Medicines Agency ได้ยกเว้นการยื่นผลการศึกษาของ CoPlavix ในทุกๆ กลุ่มย่อยของประชากรเด็กการรักษา coronary atherosclerosis

- **การศึกษาในเด็ก**

การศึกษาแบบสุ่มและควบคุมโดยให้ยาหลอก (a randomized, placebo-controlled trial) (การศึกษา CLARINET) ไม่ได้แสดงให้เห็นถึงผลทางคลินิกของ clopidogrel ในเด็กแรกเกิดและทารกที่เป็นโรคหัวใจพิการแต่กำเนิดชนิด cyanotic congenital heart disease ที่ได้รับการบรรเทาอาการโดยการเปลี่ยนทางเดินของเลือดไปสู่ปอด (a systemic-to-pulmonary arterial shunt) ในการศึกษาผู้ป่วยเด็กจำนวน 906 ราย (เด็กแรกเกิดและทารก) ที่เป็นโรคหัวใจพิการแต่กำเนิดชนิด cyanotic congenital heart disease ที่ได้รับการเปลี่ยนทางเดินของเลือดไปสู่ปอด (a systemic-to-pulmonary arterial shunt) ถูกสุ่มให้ได้รับ clopidogrel ขนาด 0.2 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัมต่อวัน (n = 467) หรือยาหลอก (n = 439) และได้รับการรักษาพื้นฐานร่วมด้วยจนถึงเวลาที่จะทำการผ่าตัดระยะที่สอง ระยะเวลาเฉลี่ยระหว่างการเปลี่ยนทางเดินของเลือดและการบริหารยาครั้งแรกของยาที่ใช้ในการศึกษาคือ 20 วัน ผู้ป่วยประมาณ 88% ได้รับยา ASA ร่วมด้วย (ขนาดยาในช่วง 1 – 23 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัมต่อวัน) ไม่มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญระหว่างทั้งสองกลุ่มนี้ของจุดยุติปฐมภูมิที่ประกอบด้วย การเสียชีวิต การเกิดลิ่มเลือดอุดตันในทางเดินเลือดที่สร้างขึ้นใหม่ (shunt thrombosis) หรือการผ่าตัดในเด็กที่อายุน้อยกว่า 120 วัน ที่เกี่ยวข้องกับภาวะทางหัวใจโดยที่พิจารณาว่ามีสาเหตุจากลิ่มเลือดอุดตัน (89 [19.1%] ในกลุ่มที่ได้รับยา clopidogrel และ 90 [20.5%] ในกลุ่มที่ได้รับยาหลอก) (ดู “ขนาดและการบริหารยา”) อาการไม่พึงประสงค์ที่ถูกรายงานบ่อยที่สุดทั้งในกลุ่มที่ได้รับยา clopidogrel และกลุ่มที่ได้รับยาหลอกคือ การเกิดเลือดออก แต่อย่างไรก็ตามไม่มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญในอัตราการเกิดเลือดออกของทั้งสองกลุ่ม

## คุณสมบัติทางเภสัชจลนศาสตร์

### Clopidogrel

#### การดูดซึม

หลังจากให้ Clopidogrel 75 มิลลิกรัม วันละครั้งแบบให้ครั้งเดียวและติดต่อกันโดยการรับประทาน Clopidogrel จะถูกดูดซึมอย่างรวดเร็ว ค่าเฉลี่ยสูงสุดของระดับพลาสมา (Mean peak plasma levels) ของ clopidogrel ในรูปที่ไม่เปลี่ยนแปลง (ประมาณ 2.2 – 2.5 นาโนกรัม/มิลลิลิตร หลังจากให้ยา 75 มิลลิกรัม ครั้งเดียวโดยวิธีรับประทาน) เกิดขึ้นประมาณ 45 นาทีหลังจากให้ยา การดูดซึมกลับเกิดขึ้นอย่างน้อย 50% จากวิธีการวัดปริมาณสารเมตาบอไลต์ของ Clopidogrel ที่ถูกขับถ่ายออกทางปัสสาวะ

เภสัชจลนศาสตร์ของเมแทบอไลต์หลักในระบบหมุนเวียน (main circulating metabolite) มีลักษณะเป็นเส้นตรง (ความเข้มข้นในพลาสมาจะเพิ่มอย่างเป็นสัดส่วนโดยตรงกับขนาดยา) ในช่วงของขนาดยา Clopidogrel 50-150 มก.

#### การกระจาย

Clopidogrel และเมแทบอไลต์หลักในระบบหมุนเวียน (main circulating metabolite) (อยู่ในรูปที่ไม่มีฤทธิ์) จะจับกับพลาสมาโปรตีนของมนุษย์แบบผันกลับได้ในหลอดทดลอง (98% และ 94% ตามลำดับ) และการจับในหลอดทดลองจะเป็นการจับแบบไม่อิ่มตัวในช่วงกว้างของความเข้มข้น

#### การเมแทบอลิซึม

Clopidogrel ถูกเมแทบอลิซึมอย่างมากโดยตับ การศึกษาในหลอดทดลองและในสิ่งมีชีวิต Clopidogrel ถูกเมแทบอลิซึมโดย 2 metabolic pathway หลักคือ โดยเอนไซม์ esterases และกระบวนการ hydrolysis เป็นรูปแบบอนุพันธ์ของกรดคาร์บอกซิลิกที่ไม่มีฤทธิ์ (85% ของเมแทบอไลต์ในระบบหมุนเวียน) และโดยไซโตโครม P450 ต่างๆ Clopidogrel ถูกเมแทบอลิซึมครั้งแรกเป็น 2-oxo-clopidogrel intermediate metabolite การเมแทบอลิซึมต่อมาของ 2-oxo-clopidogrel intermediate metabolite มีผลทำให้เกิดการสร้างสารเมแทบอไลต์ที่มีฤทธิ์ คืออนุพันธ์ของไทออล (thiol derivative) ของ clopidogrel สารเมแทบอไลต์ที่มีฤทธิ์ส่วนใหญ่ถูกสร้างโดย CYP2C19 ร่วมกับเอนไซม์ CYP อื่นๆ อีกหลายชนิด รวมถึง CYP1A2, CYP2B6 และ CYP3A4 พบว่า thiol metabolite ที่มีฤทธิ์ที่แยกได้นี้จะจับกับตัวรับที่เกล็ดเลือดอย่างรวดเร็ว และจับแบบไม่ผันกลับ ทำให้มีฤทธิ์ยับยั้งการรวมกลุ่มของเกล็ดเลือด

ค่าความเข้มข้นสูงสุด ( $C_{max}$ ) ของ active metabolite มีค่าเป็นสองเท่า โดยมีค่าเท่าๆ กันเมื่อให้ยา clopidogrel loading dose 300 มิลลิกรัมครั้งเดียวและให้ยาในขนาดคงที่ 75 มิลลิกรัมเป็นเวลา 4 วัน ค่าความเข้มข้นสูงสุด ( $C_{max}$ ) เกิดขึ้นประมาณ 30-60 นาทีหลังได้รับยา

### การขจัดยา

หลังการให้ <sup>14</sup>C-labeled Clopidogrel โดยการรับประทานในมนุษย์พบว่าประมาณ 50% จะถูกขับถ่ายออกทางปัสสาวะและประมาณ 46% จะถูกขับถ่ายออกทางอุจจาระภายในช่วง 120 ชั่วโมงหลังจากได้รับยา clopidogrel มีค่าครึ่งชีวิตประมาณ 6 ชั่วโมงหลังจากให้ยา 75 มิลลิกรัมเพียงครั้งเดียวโดยวิธีรับประทาน ค่าครึ่งชีวิตของการกำจัดสารเมแทบอไลต์หลักในระบบหมุนเวียน (main circulating metabolite) (อยู่ในรูปที่ไม่มีฤทธิ์) คือ 8 ชั่วโมงหลังให้ยาเพียงครั้งเดียวหรือให้ยาติดต่อกัน

### **Acetylsalicylic acid (ASA)**

#### การดูดซึม

ASA ใน CoPlavix ถูกไฮโดรไลซ์เป็นกรดซาลิไซลิก (salicylic acid) โดยระดับของกรดซาลิไซลิกในพลาสมาสูงที่สุด (peak plasma level) เกิดขึ้นภายใน 1 ชั่วโมงเมื่อได้รับยา การดูดซึม ASA จะไม่สามารถวัดระดับ ASA ในพลาสมา ได้ จนกระทั่ง 1.5 – 3 ชั่วโมงหลังจากได้รับยา

#### การกระจาย

ASA จับกับโปรตีนในพลาสมาได้ดีและมีปริมาตรการกระจายที่ปรากฏ (apparent volume of distribution) ต่ำ (10 ลิตร) กรดซาลิไซลิกซึ่งเป็นสารเมแทบอไลต์ของ ASA จะจับกับโปรตีนในพลาสมาได้สูง แต่การจับกันจะขึ้นอยู่กับความเข้มข้นของยา (ความสัมพันธ์ไม่เป็นเส้นตรง (nonlinear)) กรดซาลิไซลิกประมาณ 90% จะจับกับอัลบูมินที่ความเข้มข้นต่ำ (< 100 ไมโครกรัม/มิลลิลิตร) กรดซาลิไซลิกจะถูกกระจายได้กว้างเข้าสู่เนื้อเยื่อและของเหลวในร่างกายทั้งหมด รวมทั้งระบบประสาทส่วนกลาง, น้ำมัน และเนื้อเยื่อของตัวอ่อน

#### การเมแทบอลิซึมและการขจัดออก

ASA ใน CoPlavix จะถูกไฮโดรไลซ์อย่างรวดเร็วในพลาสมาเป็นกรดซาลิไซลิก โดยมีค่าครึ่งชีวิต 0.3 – 0.4 ชั่วโมงสำหรับขนาดยา ASA 75-100 มิลลิกรัม กรดซาลิไซลิกเป็น primarily conjugated ในขั้นตอนการสร้างกรด salicyluric, phenolic glucuronide, acyl glucuronide และสารเมแทบอไลต์ย่อยจำนวนหนึ่ง กรดซาลิไซลิกใน CoPlavix มีค่าครึ่งชีวิตในพลาสมาประมาณ 2 ชั่วโมง การเมแทบอลิซึมของซาลิไซเลท (salicylate) มีความอิ่มตัวและการขจัดออกในร่างกายทั้งหมดลดลงที่ความเข้มข้นในซีรัมสูง เนื่องจากความสามารถของตับในการสร้างทั้งกรด salicyluric และ phenolic glucuronide มีอย่างจำกัด ค่าครึ่งชีวิตของยาในพลาสมาอาจเพิ่มขึ้นมากกว่า 20 ชั่วโมงเมื่อได้รับยาในขนาดที่ทำให้เกิดพิษ (1,020 กรัม) การขจัดออกของกรดซาลิไซลิกเป็นจลนศาสตร์แบบ zero-order ที่ขนาดยา ASA สูง (ได้แก่ อัตราการขจัดออกจะคงที่โดยสัมพันธ์กับความเข้มข้นในพลาสมา) ซึ่งค่าครึ่งชีวิตที่ปรากฏคือ 6 ชั่วโมงหรือมากกว่า การขจัดออกของสารที่มีฤทธิ์ในรูปที่ไม่เปลี่ยนแปลงทางไตขึ้นอยู่กับค่าความเป็นกรด-ด่าง (pH)

ของปัสสาวะ การขจัดออกทางไตของซาลิไซเลทอิสระเพิ่มขึ้นจาก < 5% ถึง > 80% เมื่อค่าความเป็นกรด-ด่าง (pH) ของปัสสาวะสูงขึ้นมากกว่า 6.5 ตามขนาดยาที่ใช้ในการรักษาพบว่ายาประมาณ 10% พบการขับออกทางปัสสาวะในรูปกรดซาลิไซลิก, 75% พบการขับออกในรูปกรด salicyluric, 10% พบการขับออกในรูป phenolic- และ 5% พบการขับออกในรูป acyl-glucuronide ของกรดซาลิไซลิก

บนพื้นฐานของเภสัชจลนศาสตร์และลักษณะของการเมแทบอลิซึมของสารประกอบทั้ง 2 ชนิดพบว่าอันตรกิริยาทางเภสัชจลนศาสตร์ไม่เหมือนกันอย่างมีนัยสำคัญทางคลินิก

### เภสัชพันธุศาสตร์

CYP2C19 มีความเกี่ยวข้องกับ active metabolite และ 2-oxo-clopidogrel intermediate metabolite จากการตรวจวิเคราะห์การรวมกลุ่มของเกล็ดเลือด (platelet aggregation) ทาง ex vivo พบว่า จลนศาสตร์ของสารเมแทบอลิท์ที่มีฤทธิ์ของ Clopidogrel และฤทธิ์ต้านเกล็ดเลือด (antiplatelet) มีความแตกต่างตามจีโนไทป์ ของ CYP2C19 CYP2C19\*1 allele มีคุณสมบัติที่ทำหน้าที่ที่เมตาบอลิซึมอย่างเต็มที่ (fully functional metabolism) ในขณะที่ CYP2C19\*2 allele และ CYP2C19\*3 allele จะไม่มีหน้าที่นี้ CYP2C19\*2 allele และ CYP2C19\*3 allele ส่วนใหญ่จะอธิบายถึงการลดหน้าที่การทำงานของ allele ในชาวผิวขาว (85%) และในชาวเอเชีย (99%) ที่เป็น poor metabolizer ส่วน allele อื่นๆ ที่เกี่ยวข้องกับการขาดหรือลดเมแทบอลิซึมจะมีความถี่การเกิดน้อย แต่จะไม่จำกัดต่อ CYP2C19\*4, \*5, \*6, \*7 และ \*8 ผู้ป่วยที่เป็น poor metabolizer จะสามารถสูญเสียการทำหน้าที่ทั้งสอง allele ได้ตามที่อธิบายไว้ด้านบน ความถี่ที่ตีพิมพ์สำหรับจีโนไทป์ของ CYP2C19 มีคุณสมบัติที่เมตาบอลิซึมได้ไม่ดี (poor metaboliser) คือประมาณ 2% ในชาวผิวขาว, 4% ในชาวผิวดำ และ 14% ในชาวจีน มีหลายการทดสอบที่จะระบุจีโนไทป์ของ CYP2C19 ของผู้ป่วย

การศึกษาแบบ Crossover ในอาสาสมัครสุขภาพดี 40 คน แบ่งเป็น 4 กลุ่ม กลุ่มละ 10 คน โดยแบ่งตามคุณสมบัติเมตาบอลิซึม CYP2C19 (CYP2C19 metabolizer) (เมตาบอลิซึมสูงมาก, สูง, ปานกลาง และต่ำ) ถูกประเมินเภสัชจลนศาสตร์และการตอบสนองต่อการต้านเกล็ดเลือดเมื่อให้ยา 300 มิลลิกรัม ตามด้วย 75 มิลลิกรัม/วัน และ 600 มิลลิกรัม ตามด้วย 150 มิลลิกรัม/วัน ทั้งหมดอย่างละ 5 วัน (steady state) พบว่าไม่มีความแตกต่างของปริมาณ active metabolite และค่าเฉลี่ยของการยับยั้งการรวมกลุ่มของเกล็ดเลือด [mean inhibition of platelet aggregation (IPA)] ระหว่างกลุ่มที่มีคุณสมบัติเมตาบอลิซึมสูงมาก สูง และปานกลาง ในกลุ่มที่คุณสมบัติการเมตาบอลิซึมต่ำ (poor metabolizer) ปริมาณของ active metabolite ลดลง 63-71% เปรียบเทียบกับกลุ่มที่คุณสมบัติการเมตาบอลิซึมสูง (extensive metabolizer) หลังจากให้ยาขนาด 300 มิลลิกรัม/75 มิลลิกรัม พบว่าการตอบสนองการต้านเกล็ดเลือดลดลงในผู้ที่มี poor metabolizer โดยมีค่าเฉลี่ย IPA (5  $\mu$ M ADP) 24% (24 ชั่วโมง) และ



37% (วันที่ 5) เมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มผู้ที่มี extensive metabolizer ซึ่งมีค่า IPA 39% (24 ชั่วโมง) และ 58% (วันที่ 5) และกลุ่มผู้ที่มีคุณสมบัติการเมตาบอลไลซ์ปานกลาง (intermediate metabolizer) ซึ่งมีค่า IPA 37% (24 ชั่วโมง) และ 60% (วันที่ 5) เมื่อผู้ที่มี poor metabolizer ได้รับขนาดยา 600 มิลลิกรัม/150 มิลลิกรัม ปริมาณ active metabolite จะสูงกว่าขนาดยา 300 มิลลิกรัม/75 มิลลิกรัม นอกจากนี้ ค่า IPA มีค่า 32% (24 ชั่วโมง) และ 61% (วันที่ 5) ซึ่งมากกว่าผู้ที่มี poor metabolizer ที่ได้รับขนาดยา 300 มิลลิกรัม/75 มิลลิกรัม และมีค่าเท่าๆ กับกลุ่มที่มีคุณสมบัติเมตาบอลไลซ์ CYP2C19 ตัวอื่นๆ ที่ได้รับขนาดยา 300 มิลลิกรัม/75 มิลลิกรัม ขนาดยาที่เหมาะสมสำหรับผู้ป่วยกลุ่มนี้ยังไม่ทราบ จากผลการทดลองทางคลินิก

ความสอดคล้องกันจากการศึกษาด้านบน การศึกษาแบบ meta-analysis ซึ่งรวม 6 การศึกษาในผู้ป่วย 335 คนที่ได้รับการรักษาด้วย clopidogrel ที่ steady state พบว่าระดับ active metabolite ลดลง 28% ในกลุ่มผู้ที่มี intermediate metabolizer และ 72% ในผู้ที่มี poor metabolizer ในขณะที่การยับยั้งการรวมกลุ่มของเกล็ดเลือด (5  $\mu$ M ADP) IPA ลดลงอย่างมีความแตกต่างคือ 5.9% และ 21.4% ตามลำดับ เมื่อเปรียบเทียบกับผู้ที่มี extensive metabolizer

การกำหนดจีโนไทป์ของ CYP2C19 ต่อผลทางคลินิกในผู้ป่วยที่รักษาด้วย clopidogrel ไม่ได้ถูกประเมินในการทดลองแบบ prospective, randomized, controlled trials อย่างไรก็ตาม มีจำนวนของการวิเคราะห์แบบ retrospective เพื่อประเมินผลนี้ในผู้ป่วยที่รักษาด้วย clopidogrel สำหรับผู้ที่ทราบผลจีโนไทป์: CURE (n=2721), CHARISMA (n=2428), CLARITY-TIMI 28 (n=227) และ TRITON-TIMI 38 (n=1477) เช่นเดียวกับจำนวนในการศึกษาแบบ cohort ที่ตีพิมพ์

ในการศึกษา TRITON-TIMI 38 และ 3 ของการศึกษาที่เป็น cohort studies (Collet, Sibbing, Giusti) กลุ่มผู้ป่วยที่มี intermediate และ poor metabolizer ร่วมกัน มีอัตราการเกิดภาวะทางหัวใจและหลอดเลือดที่สูง (เสียชีวิต, กล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือด, และโรคหลอดเลือดสมอง) หรือ หลอดเลือดอุดตันในผู้ป่วยที่ได้รับการใส่ขดลวดค้ำยันหลอดเลือดหัวใจ (stent thrombosis) เปรียบเทียบกับ extensive metabolisers

ใน CHARISMA และ 1 การศึกษาแบบ cohort study (Simon) พบอัตราการเกิดภาวะทางหัวใจและหลอดเลือดเพิ่มขึ้น เฉพาะในกลุ่ม poor metabolisers เปรียบเทียบกับ extensive metabolisers

ใน CURE, CLARITY และ 1 การศึกษาแบบ cohort study (Trenk) พบว่าไม่มีการเพิ่มขึ้นของอัตราการเกิดภาวะทางหัวใจและหลอดเลือด เมื่อจำแนกตามสถานะของ metabolizer

การวิเคราะห์เหล่านี้มีขนาดไม่เพียงพอที่จะหาความแตกต่างของผลการรักษาใน poor metabolisers

### **กลุ่มประชากรพิเศษ**

ไม่ทราบเภสัชจลนศาสตร์ของสารเมตาบอไลต์ที่มีฤทธิ์ของ clopidogrel ในกลุ่มประชากรพิเศษนี้

#### เพศ

การศึกษานขนาดเล็กเปรียบเทียบระหว่างเพศชายและเพศหญิง พบว่าเพศหญิงมีการยับยั้ง ADP-induced platelet aggregation น้อยกว่า แต่ไม่พบว่าความแตกต่างของการยืดระยะเวลาที่เลือดออก ระหว่างทั้งเพศหญิงและเพศชาย ในการศึกษาทางคลินิกขนาดใหญ่ที่ชื่อ CAPRIE (Clopidogrel vs. Aspirin in Patients at Risk of Ischemic Events) พบอุบัติการณ์การเกิดผลทางคลินิก, อาการไม่พึงประสงค์ทางคลินิก และ ผลค่าทางคลินิกจากตรวจสอบทางห้องปฏิบัติการผิดปกติคล้ายกันทั้งในเพศหญิงและเพศชาย

#### ผู้สูงอายุ

เมื่อเปรียบเทียบอาสาสมัครผู้สูงอายุ ( $\geq 75$  ปี) กับอาสาสมัครสุขภาพดีที่อายุน้อย พบว่าไม่มีความแตกต่างของการเกาะกลุ่มกันของเกล็ดเลือดและระยะเวลาที่เลือดออก จึงไม่มีความจำเป็นต้องปรับขนาดยาสำหรับผู้สูงอายุ

#### ผู้ป่วยเด็ก

ไม่มีข้อมูลการใช้ยานี้ในเด็ก

#### ไตบกพร่อง

หลังจากให้ยา clopidogrel 75 มิลลิกรัม/วัน ติดต่อกันในผู้ป่วยที่มีการทำงานของไตบกพร่องรุนแรง (creatinine clearance 5-15 มิลลิลิตร/นาที) และการยับยั้งการรวมตัวของเกล็ดเลือดซึ่งเกิดจากการชักนำของ ADP จะต่ำกว่าในผู้ที่มีสุขภาพดี (25%) แต่อย่างไรก็ตาม bleeding time จะนานขึ้นเหมือนกับผลที่ได้ในอาสาสมัครที่มีสุขภาพดีที่ได้รับ Clopidogrel 75 มิลลิกรัม/วัน นอกจากนี้ผู้ที่ได้รับยาในการศึกษานี้สามารถทนอาการต่างๆ ทางคลินิกได้ดีในผู้ป่วยทั้งหมด

#### ตับบกพร่อง

หลังจากให้ยา Clopidogrel 75 มิลลิกรัมต่อวัน ติดต่อกันเป็นเวลา 10 วันในผู้ป่วยที่มีการทำงานของตับบกพร่องรุนแรง การยับยั้งการรวมตัวของเกล็ดเลือดซึ่งเกิดจากการชักนำของ ADP เหมือนผลที่ได้ในผู้ที่มีสุขภาพดี bleeding time ที่นานขึ้นโดยเฉลี่ยเหมือนกันทั้งสองกลุ่ม

## เชื้อชาติ

CYP2C19 allele ต่างๆ ซึ่งมีผลในการเมแทบอลิซึมขนาดปานกลางและขนาดต่ำของ CYP2C19 จะมีความแตกต่างกันตามเชื้อชาติ/ชาติพันธุ์ (ดู “เภสัชพันธุศาสตร์”) จากข้อมูลที่ได้รับการตีพิมพ์กล่าวว่า ข้อมูลที่มีอย่างจำกัดในชาวเอเชียจะมีเพื่อประเมินความหมายทางคลินิกของจีโนไทป์ของ CYP นี้ต่อผลทางคลินิก

## **ข้อมูลความปลอดภัยทางพรีคลินิก**

**Clopidogrel:** ระหว่างการศึกษาที่ไม่ใช่การศึกษาทางคลินิกในหนู (rat) และลิงบาบูน ผลที่พบได้บ่อยคือการเปลี่ยนแปลงของตับ สิ่งที่เกิดขึ้นนี้เกิดขึ้นโดยให้ขนาดยาอย่างน้อย 25 เท่า ของขนาดยาที่ใช้รักษา 75 มิลลิกรัม/วัน ที่มนุษย์ได้รับ และผลที่เกิดตามมาของผลของเอนไซม์ที่ทำหน้าที่เมตาบอลิซึมในตับ ไม่พบผลต่อเอนไซม์ที่ทำหน้าที่เมตาบอลิซึมในตับในมนุษย์ที่ได้รับยา clopidogrel ในขนาดยาที่ใช้ในการรักษา

ที่ขนาดยาสูงมาก พบรายงานความทนได้ต่อยา clopidogrel ของกระเพาะอาหารต่ำ (กระเพาะอักเสบ (gastritis), กระเพาะเป็นแผล (gastric erosions) และ/หรือ อาเจียน) ในหนู (rat) และลิงบาบูน ไม่พบว่ามีหลักฐานถึงการก่อมะเร็งเมื่อให้ยา Clopidogrel ขนาดยาสูงถึง 77 มิลลิกรัม/กิโลกรัม/วัน ในหนู (mice) เป็นเวลา 78 สัปดาห์ และหนู (rats) เป็นเวลา 104 สัปดาห์ (ขนาดยาที่ใช้เป็นขนาดอย่างน้อย 25 เท่าของขนาดยาที่ใช้รักษา 75 มิลลิกรัม/วัน ที่มนุษย์ได้รับ)

มีการทดสอบถึงความเป็นพิษต่อยีนทั้งในหลอดทดลองและในสิ่งมีชีวิตของ clopidogrel ไม่พบความเป็นพิษต่อยีน

Clopidogrel ไม่มีผลต่อการสืบพันธุ์ ต่อหนู (rat) ตัวผู้และตัวเมีย และผลไม่พบที่เกิดความพิการของตัวอ่อนในครรภ์ทั้งในหนู (rat) และกระต่าย เมื่อให้ Clopidogrel ในหนู (rat) ที่อยู่ในช่วงให้น้ำนม พบว่าจะมีผลทำให้การพัฒนาของลูกหนูล่าช้าเล็กน้อย จากการศึกษาดูเฉพาะทางเภสัชจลนศาสตร์โดยใช้ Clopidogrel ที่มีสารรังสีพบว่าทั้งสารประกอบหลักและสารเมตาบอลิท์ของมันถูกขับออกมาได้ทางน้ำนม ดังนั้นผลที่ตามมาคือ ผลโดยตรง (การเกิดพิษเล็กน้อย) หรือผลทางอ้อม (น้ำนมรสชาติไม่ดี)

**Acetylsalicylic acid:** การศึกษาแบบให้ยาครั้งเดียวพบความเป็นพิษที่เกิดจากการรับประทานยา ASA ต่ำ ส่วนการศึกษาความเป็นพิษแบบให้ยาต่อเนื่องพบว่าหนู (rat) ทนต่อยาได้ดีที่ระดับยาสูงถึง 200 มิลลิกรัม/กิโลกรัม/วัน ส่วนในสุนัขพบว่าไวต่อความรู้สึกมากกว่า อาจเนื่องมาจากความไวของสุนัข (canine) ต่อผลการทำให้เกิดแผล (ulcerogenic effect) ของยา NSAIDs ไม่พบความเป็นพิษต่อยีนหรือ

clastogenicity ของยา ASA ที่ต้องคำนึงถึง แม้ว่าไม่มีการศึกษาการก่อมะเร็งของยา ASA อย่างแน่ชัด แต่ก็พบว่า ASA ไม่ได้เป็นสารที่ทำให้เกิดเนื้องอก (tumour)

ข้อมูลความเป็นพิษของระบบสืบพันธุ์พบว่า ASA คือสารที่ทำให้เกิดความพิการของตัวอ่อนในครรภ์ในหลายการทดลองในห้องปฏิบัติการในสัตว์

การให้ตัวยับยั้งการสังเคราะห์ prostaglandin ในสัตว์ พบว่าการสูญเสียตัวอ่อนทั้งก่อนและหลังการฝังตัวและการตายของตัวอ่อนและทารกในครรภ์ (embryo-foetal) เพิ่มขึ้น นอกจากนี้พบการเพิ่มอุบัติการณ์การสร้างตัวอ่อนผิดปกติหลายชนิด เช่น ระบบหัวใจและหลอดเลือด ในสัตว์ที่ได้รับตัวยับยั้งการสังเคราะห์ prostaglandin ในระยะที่สร้างอวัยวะ

### ลักษณะเฉพาะทางเภสัชกรรม

#### รายการตัวยาไม่สำคัญ

75 mg/75 mg
Mannitol (E421)
Macrogol 6000
Microcrystalline cellulose
Low substituted hydroxypropylcellulose
Maize starch
Hydrogenated castor oil
Stearic acid
Colloidal anhydrous silica
Lactose monohydrate
Hypromellose (E464)
Titanium dioxide (E171)
Triacetin (E1518)
Yellow iron oxide (E172)
Carnauba wax

#### ความไม่เข้ากัน

ไม่มี

#### อายุของยา

2 ปี

**ข้อควรระวังพิเศษในการเก็บยา**

เก็บที่อุณหภูมิต่ำกว่า 25°C

**ลักษณะและส่วนประกอบของภาชนะบรรจุ**

แผงออลูมิเนียมบลิสเตอร์ในกล่องกระดาษแข็ง

แผงออลูมิเนียมบลิสเตอร์ที่มีช่องบรรจุยา (perforated unit dose blister) ในกล่องกระดาษแข็ง

**ชื่อผู้รับอนุญาตนำเข้าหรือส่งยาแผนปัจจุบันเข้ามาในราชอาณาจักร**

บริษัท ซาโนฟี-อเวนติส (ประเทศไทย) จำกัด, กรุงเทพฯ, ประเทศไทย

**เลขทะเบียนตำรับยา**

CoPlavix (75 mg/75mg): 2C 6/54 (N)

**วันที่ได้รับอนุมัติทะเบียนตำรับยา**

CoPlavix (75 mg/75mg): 2C 6/54 (N) – 30 พฤษภาคม 2557

**วันที่มีการแก้ไขปรับปรุงเอกสาร**

Clopidogrel plus ASA CCDS version 24 (1 กันยายน 2565), CCDS V 22 (14 ตุลาคม 2564)